

Aus der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

Läsionsindex-geführte 50 Watt Radiofrequenz-Ablation zur  
Behandlung von Vorhofflimmern und komplexer  
Vorhoftachykardie

Lesion size guided 50 Watt radiofrequency ablation for the  
treatment of atrial fibrillation and complex atrial tachycardia

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae dentariae (Dr. med. dent.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Amelie Kluck

aus

Berlin

Datum der Promotion: 30.11.2023

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie dazugehörige Abbildungen und Tabellen wurden vor Abschluss des Promotionsverfahrens in folgender Publikation veröffentlicht:

Parwani AS, Hohendanner F, Kluck A, Blaschke F, Pieske B, Boldt LH. Feasibility and safety of high-power ablation of atrial fibrillation with contact force-sensing catheter: The lesion size index-guided ablation. Adv Clin Exp Med. 2022.

Eine Anteilserklärung erfolgt im Anhang.

## Inhaltsverzeichnis

<b>VORWORT</b> .....	<b>2</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>8</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>9</b>
<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>11</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>13</b>
<b>1 EINFÜHRUNG</b> .....	<b>14</b>
1.1 Vorhofflimmern (VHF) und atriale Tachykardie (AT) – Definitionen und Klassifikation.....	14
1.2 Ursachen von Vorhofflimmern und atrialer Tachykardie .....	15
1.3 Elektrophysiologische Grundlagen.....	16
1.4 Klinisches Bild von Vorhofflimmern und atrialer Tachykardie .....	20
1.4.1 Symptome .....	20
1.4.2 Schlaganfall.....	20
1.4.3 Herzinsuffizienz .....	21
1.5 Diagnostik von Vorhofflimmern und atrialer Tachykardie.....	22
1.6 Therapieoptionen von Vorhofflimmern .....	24
1.6.1 Orale Antikoagulation .....	24
1.6.2 Frequenzkontrolle.....	24
1.6.3 Rhythmuskontrolle.....	25
1.7 Therapie fokaler und multifokaler atrialer Tachykardie .....	25
1.8 Katheter-gestützte Ablation.....	26
1.8.1 Ablation – Definition und Formen .....	26
1.8.2 Radiofrequenz-(RF)-Ablation.....	28
1.8.3 High-power-short-duration-(HPSD)-Radiofrequenz-Ablation.....	29
1.8.4 Radiofrequenz-Energie Ablation unter Messung des Anpressdrucks.....	29
1.8.5 Ablauf der Radiofrequenz-Ablation.....	30
1.8.6 Komplikationen der Radiofrequenz-Ablation .....	30
1.8.7 Vergleich Radiofrequenz-Ablation mit der medikamentösen Therapie...31	
1.9 Aufgabenstellung .....	32
<b>2 METHODIK</b> .....	<b>33</b>
2.1 Studienpopulation .....	33
2.2 Verfahren .....	33

2.3	Ausgewertete Parameter .....	37
2.4	Statistik .....	40
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>41</b>
3.1	Patienten- und Krankheitscharakteristika.....	41
3.2	Präinterventionelle Medikation .....	43
3.3	Präinterventionelle Laborparameter .....	44
3.4	Ablationsmodus .....	45
3.5	Zusammenhang zwischen der Größe des linken Vorhofs und ablationsbezogenen Parametern .....	47
3.6	Prozedurale Daten für RF-Episoden mit einem LSI $\geq$ 3.9 .....	48
3.6.1	Ablationsparameter – VHF- vs. AT-Gruppe.....	49
3.6.2	Dauer des Eingriffs – VHF- vs. AT-Gruppe .....	51
3.6.3	Ablationsparameter nach Ablationsregionen .....	52
3.7	Prozedurale Daten der RF-Episoden in Abhängigkeit vom LSI .....	55
3.8	Prozedurale Daten für RF-Episoden in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	61
3.9	Prozedurale Daten für RF-Episoden in Abhängigkeit von der Grunderkrankung .....	62
3.10	Sicherheit und Effektivität der RF-Ablation .....	63
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>65</b>
4.1	Patientencharakteristika.....	65
4.1.1	VHF- und AT-Risikofaktoren.....	65
4.1.2	Medikation .....	67
4.1.3	Laborparameter .....	67
4.2	Ablationsparameter.....	69
4.3	Schlussfolgerung .....	73
4.4	Limitationen der Studie .....	74
	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>76</b>
	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>92</b>
	<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ETWAIGEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b> .....	<b>93</b>
	<b>PUBLIKATIONSLISTE</b> .....	<b>94</b>
	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>95</b>
	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>96</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Zusammenfassung der Risikofaktoren für Vorhofflimmern (engl. atrial fibrillation, AF), COPD: chronic obstructive pulmonary disease (1, 6) ..	16
Abbildung 2:	Elektrokardiogramm (EKG) Vorhofflimmern .....	23
Abbildung 3:	Elektrokardiogramm (EKG) Atriale Tachykardie.....	23
Abbildung 4:	Elektrokardiogramm (EKG) während des Eingriffs (oben links), Angiografie des linken Vorhofs nach erfolgter transseptaler Punktion während des Eingriffs (oben rechts), Operationsraum (mittig), Leistenpunktion zur Etablierung des intravenösen Zugangs (unten links), Operationsgebiet mit langen Schleusen (unten rechts) .....	34
Abbildung 5:	Beispiel für ein dreidimensionales elektroanatomisches Mapping (Navigationssystem NavX). Ablationspunkte farblich markiert. Automatische Kathetervisualisierung .....	35
Abbildung 6:	TactiCath Sensor Enabled Anpressdruck Ablationskatheter und Katheterspitze(128).....	36
Abbildung 7:	Ampere-Radiofrequenz-(RF)-Generator (Abbott).....	36
Abbildung 8:	Größenbestimmung des linken Atriums – Echokardiografie in parasternaler Achse (links: Patient*in 88 mit 40 mm; rechts Patient*in 111 mit 44 mm) .....	39
Abbildung 9:	Größenbestimmung des linken Atriums – Echokardiografie in apikaler Achse (links: Patient*in 87 mit 44 mm; rechts: Patient*in 45 mit 44 mm) .....	39
Abbildung 10:	Korrelation zwischen Durchmesser und Volumen des linken Vorhofs (LA = linkes Atrium, gemessen in parasternaler Achse (mm)) und dem Left atrial volume index (LAVI in ml/m <sup>2</sup> ) aus der apikalen Vierkammeransicht (126) .....	47
Abbildung 11:	Korrelation der Ablationsdauer (A) bzw. der Läsionen pro Eingriff (B) mit der Größe des linken Vorhofs (LA) bei Patient*innen mit Pulmonalvenen-Isolation (126).....	48
Abbildung 12:	Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter bei Patient*innen mit Vorhofflimmern (n = 86 Patient*innen) – (A) Anpressdruck und RF-Dauer pro Läsion, (B) Anzahl der Läsionen und Impedanzabfall, (C) mittleres Force-Time-Integral (FTI) und mittlerer Lesion size index (LSI) – Histogramme der Häufigkeitsverteilung mit Normalverteilungskurve (4641 eingeschlossene Läsionen, mit einem LSI $\geq$ 3.9) (126) .....	49
Abbildung 13:	Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter bei Patient*innen mit atrialer Tachykardie (n=22 Patient*innen) – (A) Anpressdruck und RF-Dauer pro Läsion, (B) Anzahl der Läsionen und Impedanzabfall, (C) mittleres Force-Time-Integral (FTI) und mittlerer Lesion size index (LS)) – Histogramme der Häufigkeitsverteilung mit	

	Normalverteilungskurve (1459 eingeschlossene Läsionen, mit einem LSI $\geq 3.9$ ) (126) .....	50
Abbildung 14:	Durchschnittliche Gesamtdauer des Eingriffs im Gesamtkollektiv (schwarz) sowie in der Vorhofflimmer-(VHF)-Gruppe (hellgrau) und in der Gruppe mit atrialer Tachykardie (AT) (dunkelgrau) (ergänzt nach (126)) Zahlen oberhalb der x-Achse entsprechen der Anzahl der Werte.....	51
Abbildung 15:	Dreidimensionale elektroanatomische Karte des linken Atriums in anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA) Ansicht mit Angabe der Radiofrequenz-(RF)-Ablationsstellen, dem jeweiligen Anpressdruck (CF in g), des Lesion size Index (LSI) und der RF-Dauer (s pro Läsion) (126) .....	52
Abbildung 16:	Ablationsparameter in der Gesamtpopulation (A) Lesion size index (LSI), (B) Radiofrequenz-(RF)-Zeit pro Läsion, (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Anpressdruck an den Ablationsstellen (ant. = anterior; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus; LPV = linke Pulmonalvene; post. = posterior; RPV = rechte Pulmonalvene) bei einem LSI $\geq 3.9$ , die Anzahl der Datenpunkte ist unter den Ablationsorten gelistet (126).....	53
Abbildung 17:	Ablationsparameter der 86 Patient*innen der Vorhofflimmer-(VHF)-Gruppe – (A) Lesion size index (LSI), (B) Radiofrequenz-(RF)-Zeit pro Läsion, (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Anpressdruck an den Ablationsstellen (ant. = anterior; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus; LPV = linke Pulmonalvene; post. = posterior; RPV = rechte Pulmonalvene) bei einem LSI $\geq 3.9$ , die Anzahl der Datenpunkte ist unter den Ablationsorten gelistet (126).....	54
Abbildung 18:	Ablationsparameter der 22 Patient*innen mit atrialer Tachykardie – (A) Lesion size index (LSI), (B) Radiofrequenz-(RF)-Zeit pro Läsion, (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Anpressdruck an den Ablationsstellen (ant. = anterior; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus; LPV = linke Pulmonalvene; post. = posterior; RPV = rechte Pulmonalvene) bei einem LSI $\geq 3.9$ , die Anzahl der Datenpunkte ist unter den Ablationsorten gelistet (126).....	55
Abbildung 19:	Ablationsparameter im Gesamtkollektiv – (A) Radiofrequenz-(RF)-Dauer (s), (B) mittlerer Anpressdruck (g), (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Impedanzabfall (%) für Läsionen ohne Lesion size index (LSI), LSI $< 3.9$ , LSI 3.9–5.5 oder $> 5.5$ , (Zahlen in den Säulen = Anzahl der Patient*innen) (126) .....	56
Abbildung 20:	Ablationsparameter bei Patient*innen mit Vorhofflimmern (VHF) – (A) Radiofrequenz-(RF)-Dauer (s), (B) mittlerer Anpressdruck (g), (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Impedanzabfall (%) für Läsionen ohne Lesion size index (LSI), LSI $< 3.9$ , LSI 3.9–5.5 oder $> 5.5$ , Zahlen in den Säulen = Anzahl der Patient*innen).....	57
Abbildung 21:	Ablationsparameter bei Patient*innen atrialer Tachykardie (AT) (A) Radiofrequenz-(RF)-Dauer (s), (B) mittlerer Anpressdruck (g), (C)	

	Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Impedanzabfall (%) für Läsionen ohne Lesion size index (LSI), LSI < 3.9, LSI 3.9–5.5 oder > 5.5, Zahlen in den Säulen = Anzahl der Patient*innen).....	58
Abbildung 22:	Ablationsparameter im Gesamtkollektiv (n=108) – (A) Läsionen mit einem Lesion size index (LSI) ≥3.9, (B) Läsionen ohne registrierten LSI, (C) Läsionen mit einem LSI <3.9 (n=Nummer der Ablationspunkte von 108 Patient*innen).....	60

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klinische Merkmale im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen (ergänzt nach (124)).....	41
Tabelle 2:	Medikation im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen (ergänzt nach (124)).....	43
Tabelle 3:	Laborparameter im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen .	44
Tabelle 4:	Ablationsansätze in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Herzrhythmusstörung (124).....	46
Tabelle 5:	Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter im Gesamtkollektiv sowie bei männlichen und weiblichen Patient*innen mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialer Tachykardie (AT) ) bei Läsionen mit einem Lesion size index (LSI) $\geq 3.9$ .....	61
Tabelle 6:	Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter im Gesamtkollektiv sowie bei Patient*innen mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialer Tachykardie (AT) ) bei Läsionen mit einem Lesion size index (LSI) $\geq 3.9$ .....	62
Tabelle 7:	Rezidivraten im Gesamtkollektiv, männlicher sowie weiblicher Patient*innen und bei Patient*innen mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialer Tachykardie (AT).....	64



## Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AT	Atriale Tachykardie
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
CF	contact force
CHA2DS2VASc-Scores	Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus, Stroke/TIA, Vascular disease, Age, Sex category
CRP	C-reaktives Protein
CTI	Cavotrikuspidaler Isthmus
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
FTI	force time integral
HPSD	high power short duration
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAVI	left atrial volume index
LSI	lesion size index
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulantien
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenen-Isolation
RF	Radiofrequenz
SAP	Systemanalyse Programmentwicklung
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin

Abkürzungsverzeichnis

---

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VHF	Vorhofflimmern

## Abstrakt

**Hintergrund:** Die Katheter-gestützte Radiofrequenz (RF)-Ablation von Herzrhythmusstörungen ist eine invasive Therapieoption zur Behandlung von Vorhofflimmern (VHF) oder atrialen Tachykardien (AT). Ziel ist die dauerhafte Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch gezielte Verödung von Gewebe mittels RF-Energie. Im Vergleich zur klassischen Ablation bei 25–35 Watt (W) und einer Dauer von 45–60 s ermöglicht die High-power-short-duration-(HPSD)-Radiofrequenz-(RF)-Ablation eine Reduzierung der Prozedurdauer und Ablationszeit bei verbesserter Läsionscharakteristik. Zur Justierung der Applikation der Ablationsläsionen dient der Lesion size index (LSI).

**Methoden:** 108 Patient\*innen mit persistierendem VHF (n=41), paroxysmalem VHF (n=45) und AT (n=22) erhielten eine LSI-geführte 50-W-RF-Punkt-für-Punkt-Ablation unter Anwendung eines gespülten Ablationskatheters mit offener Spitze sowie einer Sensorik zur Messung des Anpressdrucks. Der Ziel-LSI betrug an der vorderen Wand des linken Vorhofs 5.0 und an der hinteren Wand des linken Vorhofs sowie am gesamten rechten Atrium 4.5. Darüber hinaus folgte eine anonymisierte Auswertung von Patientencharakteristika. Ablationsparameter weiblicher sowie männlicher Patient\*innen und eine Subgruppenunterteilung nach VHF und AT wurden analysiert. Daten im Rahmen eines Nachverfolgungszeitraums von drei Monaten wurden erhoben.

**Ergebnisse:** Im Gesamtkollektiv (n=108) wurden 7326 RF-Läsionen, unter Nutzung des LSI, erzeugt. Die mittlere RF-Gesamtzeit betrug  $16.6 \pm 0.9$  min pro Patient\*in und die mittlere RF-Zeit pro Läsion  $14.6 \pm 0.1$  s bei einem LSI von  $4.9 \pm 0.01$  und einem Anpressdruck von  $13.6 \pm 0.1$  g. Die RF-Zeit pro Läsion an der vorderen Wand des linken Atriums lag bei  $17.3 \pm 0.3$  s bei einem Anpressdruck von  $12.4 \pm 0.2$  g. An der hinteren Wand des linken Vorhofs sowie am rechten Atrium betrug die RF-Zeit pro Läsion  $13.2 \pm 0.2$  s bei einem Anpressdruck von  $12.3 \pm 0.2$  g. Bezogen auf alle Eingriffe ergab sich eine mittlere Gesamtdauer des Eingriffs von  $122.5 \pm 5.7$  min bei einer mittleren RF-Gesamtzeit von  $16.6 \pm 0.9$  min. Die Prozedurdauer des VHF-Kollektivs lag bei  $107.7 \pm 4.8$  min und die des AT-Kollektivs bei  $177.5 \pm 15.6$  min. Die RF-Ablationen waren bei allen Patient\*innen erfolgreich bezüglich des prozeduralen Endpunktes (bei VHF: Erreichen kompletter PVI, bei AT: Erreichen des Sinusrhythmus bzw. fehlende Induzierbarkeit) und relevante unerwünschte

Ereignisse traten nicht auf. Es ist keine geschlechtsabhängige (p-Wert=0.093) sowie erkrankungsabhängige (p-Wert=0.782) Signifikanz bezüglich der Rezidivraten gegeben. Ein Zusammenhang zwischen der Größe des linken Vorhofs sowie einer daraus resultierenden verlängerten Eingriffsdauer bei mehr Läsionen konnte nicht ermittelt werden.

**Schlussfolgerung:** Die 50-W-Ablation ist eine sichere und wirksame Ablationsmethode mit verkürzten Ablationszeiten bei primär regelhaft erfolgreicher PVI und postprozedural fehlender Induzierbarkeit von atrialen Rhythmusstörungen.

**Schlüsselwörter:** Ablation, LSI, VHF, AT, high power short duration

## Abstract

**Background:** Catheter ablation is an invasive treatment option for cardiac arrhythmias and is used to restore and maintain sinus rhythm in individuals with atrial fibrillation (AF) or atrial tachycardia (AT). In addition to the classical low-power long-duration ablation, high-power short-duration radiofrequency (RF) ablation has recently been suggested as an alternative safe treatment method, minimizing procedure duration and ablation time while exhibiting favourable lesion formation characteristics. For interventional therapy management, ablation lesions are applied using the lesion size index (LSI).

**Methods:** 108 patients with persistent AF (n=41), paroxysmal AF (n=45), and atrial tachycardia (n=22) underwent LSI-guided 50-W-RF point-by-point ablation using an open-tip ablation catheter with a flushing function and a contact force sensing device. The target LSI was 5.0 at the anterior wall of the left atrium and 4.5 at the posterior wall of the left atrium and the entire right atrium. In addition, patient data were collected and analysed anonymously. Ablation parameters of female and male patients and AF and AT subgroups were analysed. Data in the context of a three-month follow-up were collected.

**Results:** A total of 7326 successful RF lesions were generated in 108 investigated patients. Mean total RF time was  $16.6 \pm 0.9$  min. Mean RF time per lesion was  $14.6 \pm 0.1$  sec with an LSI of  $4.9 \pm 0.01$  and a contact force (CF) of  $13.6 \pm 0.1$  g. Mean RF time per lesion at the anterior wall of the left atrium was  $17.3 \pm 0.3$  sec with a mean CF of  $12.4 \pm 0.2$  g. At the posterior wall of the left atrium as well as the whole right atrium, the mean RF time per lesion was  $13.2 \pm 0.2$  sec with a CF of  $12.3 \pm 0.2$  g, respectively. The mean procedure time for all procedures was  $122.5 \pm 5.7$ . Mean total RF time was  $16.6 \pm 0.9$  min. The procedure time of the atrial fibrillation collective was  $107.7 \pm 4.8$  min and  $177.5 \pm 15.6$  min of in the atrial tachycardia collective. Successful pulmonary vein isolation (PVI) or freedom from inducibility of atrial tachycardia was achieved in all subjects without major adverse outcomes. There is no gender-dependent ( $p$ -value=0.093) or disease-dependent ( $p$ -value=0.782) significance with regard to recurrence rates. A correlation between the size of the left atrium and the resulting longer procedure duration with more lesions could not be determined.

**Conclusion:** The 50-W-ablation proves to be a safe and effective ablation method with shortened ablation times while providing high rates of non-inducibility and successful PVI.

**Keywords:** ablation, lesion size index, atrial fibrillation, atrial tachycardia, high power.

## 1 Einführung

### 1.1 Vorhofflimmern (VHF) und atriale Tachykardie (AT) – Definitionen und Klassifikation

Beim VHF handelt es sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie durch eine unkoordinierte elektrische Aktivierung des Vorhofs, die mit ineffektiven Vorhofkontraktionen einhergeht (1-3). Die resultierenden ineffektiven Vorhofkontraktionen führen zu unregelmäßigen ventrikulären Kontraktionen (4). Zu den elektrokardiografischen Merkmalen des VHF gehören unregelmäßige R-R-Intervalle (sofern keine Beeinträchtigung der atrioventrikulären Erregungsleitung besteht), das Fehlen deutlicher und sich wiederholender P-Wellen sowie unregelmäßige Vorhofaktivierungen. Bei unkoordinierten Aktivierungen im Bereich der Pulmonalvenen (PV) ist meist das Ostium oder die Region unmittelbar um das Ostium herum betroffen (5). VHF kann symptomatisch oder asymptomatisch verlaufen und wird definitionsgemäß durch die Aufzeichnung der Rhythmusstörung im Rahmen eines mindestens 30 s EKGs diagnostiziert. Weltweit ist VHF die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen. Die Erkrankung ist mit einer erheblichen Morbidität und Mortalität vergesellschaftet (1, 6).

VHF wird nach den aktuellen Richtlinien der European Society of Cardiology (ESC) in fünf Gruppen (1) unterteilt. Beim erstmalig diagnostizierten VHF spielt die Dauer der Arrhythmie sowie das Vorhandensein bzw. der Schweregrad der VHF-Symptome keine Rolle. Das paroxysmale VHF wird durch eine spontane oder interventionsbedingte Terminierung innerhalb von sieben Tagen charakterisiert. Persistierendes VHF dauert länger als sieben Tage an oder wird durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion nach sieben Tagen terminiert. Bei langanhaltendem VHF mit einer Dauer von mehr als 12 Monaten ist ein häufiges Therapieziel die alleinige Rhythmuskontrolle. Das permanente VHF wird von den Patient\*innen und von den Behandlern akzeptiert; rhythmuskontrollierende Interventionen werden bei permanentem VHF per Definitionem nicht durchgeführt.

Atriale Arrhythmien gehören zu den supraventrikulären Tachykardien (7). Die Guidelines der ESC für supraventrikuläre Arrhythmien von 2019 (8) unterscheiden Sinustachykardien, fokale- und multifokale sowie Makro-Re-Entry-AT. In der vorliegenden Arbeit werden unter der Diagnose AT fokale oder Makro-Re-Entry bedingte AT zusammengefasst.

Definiert wird die fokal bedingte AT durch einen Vorhofrhythmus  $> 100$  Schläge / min. Die Erregungen mit einem Ursprung in umschriebenen Vorhofarealen breiten sich über beide Vorhöfe zentrifugal aus (8). Prädilektionsstellen sind häufig der Trikuspidal- oder Mitralklappenannulus (9). Die fokale und die Makro-Re-Entry-AT lassen sich anhand elektrophysiologischer Mechanismen unterscheiden. Die fokale AT basiert auf einem Mikro-Re-entry, die Makro-Re-Entry-bedingte AT auf kreisende Erregungen im rechten oder linken Vorhof (8, 10).

## **1.2 Ursachen von Vorhofflimmern und atrialer Tachykardie**

Für Arrhythmien wie VHF oder AT existieren zahlreiche prädisponierende Faktoren. Dazu zählen primär zelluläre Veränderungen, Schilddrüsenerkrankungen, Druck-/Volumenbelastungen, Inflammation, Anämien, exzessiver Kaffee oder Drogenkonsum, kardiovaskuläre Erkrankungen, genetische Disposition, endokrine Stoffwechselerkrankungen, chronischer Alkoholabusus, professioneller Ausdauersport, Schlafapnoe-Syndrom und Fettleibigkeit (11). Eine gezielte Therapie der Grunderkrankungen (Gewichtsreduktion, Verbesserung der Fitness) führt laut der RACE-3 (The Routine versus Aggressive upstream rhythm Control for prevention of Early persistent atrial fibrillation in heart failure) Studie zu einer Erhaltung des Sinusrhythmus bei mit einer konventionellen medikamentösen Therapie behandelten VHF-Patient\*innen (12).

Auch Personen mit Herzklappendefekten (1.8-fach bei Patienten/ bzw. 3.4-fach bei Patientinnen) und Herzinsuffizienz (4.5-fach bei Patienten/ bzw. 5.9-fach bei Patientinnen) haben ein erhöhtes Risiko an VHF zu erkranken (7, 13). Die 1948 begonnene Framingham Heart Studie identifizierte Hypertonie und Diabetes mellitus als weitere Risikofaktoren für die Entstehung von VHF (14). Psychosoziale Faktoren, wie Typ-A-Persönlichkeit, die durch Ruhelosigkeit, Ehrgeiz und Ungeduld gekennzeichnet ist, gelten ebenfalls als Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen (KHK), die wiederum die Entstehung

von Tachyarrhythmien bedingen können. (7, 13). In Abbildung 1 der aktuellen Leitlinien des Managements von VHF werden die Risikofaktoren zusammengefasst.

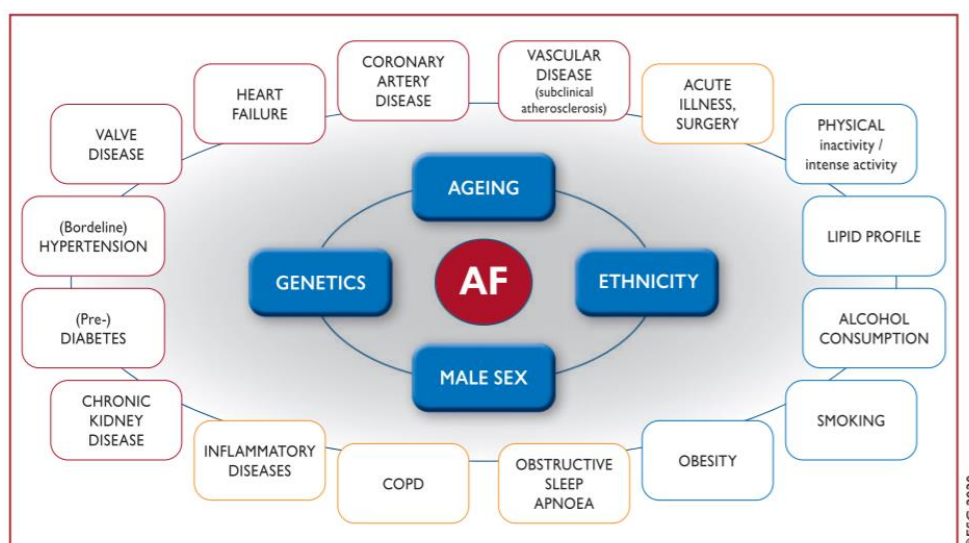


Abbildung 1: Zusammenfassung der Risikofaktoren für Vorhofflimmern (engl. atrial fibrillation, AF), COPD: chronic obstructive pulmonary disease (1, 6)

Die kausalen Zusammenhänge der AT-Genese sind nicht abschließend geklärt. Zu den kardialen AT-Ursachen gehören erhöhte Automatien im Bereich der Atrien oder Gefäße (z. B. PV). Kardial Vorerkrankte (KHK, Herzinsuffizienz) sind für die Erkrankung prädisponiert (2). Weitere Risikofaktoren sind das männliche Geschlecht, Schlaganfälle sowie obstruktive Lungenerkrankungen. Patient\*innen mit (kongenitalen) Vitien haben ebenfalls ein erhöhtes Risiko an Arrhythmien zu leiden, da diese als Prädilektionsstellen für Re-Entry-Kreisläufe gelten (15, 16).

### 1.3 Elektrophysiologische Grundlagen

Die genauen elektrophysiologischen Mechanismen, die zum VHF oder zur AT führen, sind bis heute nicht abschließend geklärt. Im Rahmen der multifaktoriellen Genese spielen elektrische Umbauprozesse („Remodeling“, also kürzere Repolarisationszeit und Erregungsdauer), das strukturelle „Remodeling“ (Veränderungen des Vorhofgewebes), Nachdepolarisationen („early afterdepolarization“ (EAD) / „delayed afterdepolarization“ (DAD)) durch ektope elektrische Erregungen (Automatismus) oder getriggerte Aktivitäten sowie Re-Entry-Kreisläufe eine Rolle (16-18). Eine Chronifizierung des VHF, von paro-



ysmal zu persistierend, ist unter anderem von strukturellen und elektrischen Änderungen des Vorhofs (Vorhofsubstrat) abhängig. Strukturelle Herzerkrankungen, wie eine valvulär bedingte Herzinsuffizienz gehen mit einem progredient pro-arrhythmischen Substrat einher (17).

#### *Elektrisches und strukturelles Remodeling*

Sowohl Veränderungen auf zellulärer Ebene (elektrisches „Remodeling“; z. B. Veränderung der Aktionspotentiale, der Refraktärzeit bzw. der Leitungsgeschwindigkeit) als auch auf anatomischer Ebene (strukturelles „Remodeling“; z. B. atriale Dilatation bei Mitralklappeninsuffizienz, kardiale Fibrose) können die Entstehung von VHF begünstigen (18-21).

Makroanatomische Veränderungen der Atrien modulieren die elektrophysiologischen Abläufe und können die atriale Anfälligkeit für VHF erhöhen. Pathophysiologische Umbauprozesse, die zu Vorhofflimmern führen, werden unter dem Begriff der atrialen Kardiomyopathie zusammengefasst. Hierbei zeigt sich regelhaft, neben einer Vergrößerung des Vorhofs, eine Fibrosierung des atrialen Myokards (22, 23). Fibrotisch veränderte Vorhöfe, leiten elektrische Impulse langsamer weiter und begünstigen somit Re-Entry-Kreisläufe (24-26). Anatomische Veränderungen des Myokards durch Narben begünstigen abnorme elektrische Aktivität und bilden das Substrat für (lokale) Re-Entry-Kreisläufe (17, 27-29). In den Pulmonal-Venen begünstigen Veränderungen der Fasern und eine reduzierte elektrischer Konnektivität zwischen den Muskelbündeln Re-Entry Mechanismen (30).

Auf zellulärer Ebene kann eine Calcium-Dysregulation die Entstehung von VHF begünstigen und das atriale Substrat beeinflussen (17). Die Calcium-induzierte Calcium-Freisetzung bildet die Basis der Erregungs-Kraft-Kopplung im Herzen. Der zelluläre Calcium-Anstieg via Ryanodin-Rezeptor-vermittelter Calcium-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR) und der Calcium-Abfall über den Natrium-Calcium-Exchanger (NCX) und über die Sarcoplasmatic endoplasmatic retikulum calcium-transporting ATPase (SERCA) stehen im Gleichgewicht (17). Bei Patient\*innen mit VHF und/oder Herzinsuffizienz fördert die pathologische Umstrukturierung des Calcium-Kreislaufes die Entstehung von Arrhythmien (17).

### *Early afterdepolarization (EAD) und delayed afterdepolarization (DAD)*

Nachdepolarisationen (zusätzliche Impulse aus einem initialen Aktionspotential) spielen bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF ebenfalls eine Rolle (31). Unterschieden werden frühe und verzögerte Nachdepolarisationen. Eine frühe Nachdepolarisation (bedingt durch eine Verzögerung der Repolarisationsphase bei Bradykardie) entsteht während eines Aktionspotentials und führt zu einer Zunahme der zytosolischen Calcium-Konzentration über einen gesteigerten Einstrom über die L-Typ-Calcium-Kanäle (32). Die so verlängerte Aktionspotentialdauer kann die Arrhythmie-Neigung erhöhen (17, 27, 28). Eine verzögerte Nachdepolarisation entsteht nach dem Aktionspotential durch eine spontane Calcium-Freisetzung aus dem Sarkoplasmatischen Retikulum (SR) über Ryanodin-Rezeptoren (28, 33, 34). Hohe Herzfrequenzen, getriggerte Aktivitäten (Impulsbildung im kardialen Gewebe) und eine gesteigerte Automatie begünstigen späte Nachdepolarisation. Mit dem Begriff Automatie wird die Fähigkeit kardialer Zellen beschrieben, spontan eine Depolarisation und somit einen elektrischen Impuls auszulösen. Physiologische, zur Automatie befähigte Schrittmacher-Regionen liegen z. B. im Sinusknoten, in den Atrien, im Atrioventrikular-(AV)-Knoten und im His-Purkinje-Bündel. (28, 31). Eine späte Nachdepolarisation kann das Membranpotential so stark depolarisieren, dass über einen Ionenstrom ein Aktionspotential entsteht und die intrazelluläre Calcium-Konzentration ansteigt (32).

### *Re-Entry-Kreisläufe*

Makro- und Mikro-Re-Entry-Kreisläufe gelten als Schlüsselfaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF. Dabei kreisen die Wellen der Depolarisation um ein Hindernis und werden immer wieder neu initiiert. Ein Re-Entry-Kreislauf wird durch langsame Leitungsgeschwindigkeiten oder Verkürzungen der Refraktärzeit begünstigt (32).

Bereits 1895 formulierten Engelmann et al. und später auch Scherf et al. die Theorie der hochfrequenten fokalen Impulsbildung als Ursache der Arrhythmie. Moe et al. entwickelten 1959 (35) das Konzept der multiplen Kreiserregungswellen als Auslöser von VHF, dass später von Allesie et al. (36) bestätigt wurde. Die multiplen Kreiserregungen führen zur unkoordinierten Aktivierung der Atrien. Kennzeichen sind schnelle und unregelmäßige elektrische Überleitungen auf den AV-Knoten und eine gestörte elektrische Aktivierung der Kammern. Durch elektrisches Remodeling kann sich die Rhythmusstörung stabilisieren (37). Aktuell gelten repetitive fokale atriale Salven mit Ursprung in den PV als

Hauptursache von VHF (18). Daher zielen ablationsgestützte interventionelle Therapien auf eine elektrische Isolierung der PV vom linken Vorhof ab, um Triggerfaktoren zu beseitigen (18). Myozyten im Bereich der PV können aufgrund von Automatien, getriggelter Aktivität oder Mikro-Re-Entry-Kreisläufen unabhängig voneinander Impulse feuern (38, 39). Laut Ehrlich et al. (40) unterscheiden sich die Myozyten der PV von denen des atrialen Myokards, wodurch getriggerte Aktivitäten und Calcium-abhängige Nachdepolarisationen im Bereich der PV begünstigt werden. Die spiralförmige Anordnung der Myozyten um die PV herum fördern laut Verheule et al. (41) die Entstehung atrialer fokaler Tachyarrhythmien. Haissaguerre et al. bestätigten die PV als Entstehungsort von Arrhythmien und konnten mit Hilfe von RF-Katheterablationen diese fokalen Erregungszentren beseitigen (18, 42).

Zu den „non-PV“ Auslösern gehören neben den ektopen Foci im Bereich der PV abnormale Aktivitäten des autonomen Nervensystems (18, 43, 44). Das autonome Nervensystem moduliert die elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards. Im Sinusknoten des Herzens liegen sowohl parasymphatische als auch sympathische Nerven (3, 32). Die Aktionspotentialdauer, Refraktärzeit und Leitungsgeschwindigkeit der Vorhofzellen werden durch vagale und sympathische Einflüsse beeinflusst. Vagale Einflüsse begünstigen Makro-Re-Entry-Phänomene und sympathische Einflüsse abnorme Automatien und getriggerte Aktivitäten (43, 45). Eine Katheterablation atrialer parasymphatischer Nerven bei Hunden verkürzte die Refraktärzeit und verhinderte die Entstehung eines VHF (32, 46). Die Modulation des Nervus vagus bzw. parasymphatischer Ganglien bietet jedoch laut derzeitiger Studienlage keinen Vorteil hinsichtlich der langfristigen Etablierung eines Sinusrhythmus gegenüber konventionellen Ablationstechniken (47, 48).

Zusammenfassend sind makroanatomische Veränderungen, Remodeling, Automatien, getriggerte Aktivitäten oder Re-Entry-Kreisläufe mit VHF assoziiert. Besonders das elektrische und strukturelle Remodeling gilt als Schlüsselfaktor für die Entstehung und Aufrechterhaltung von Arrhythmien (21).

## **1.4 Klinisches Bild von Vorhofflimmern und atrialer Tachykardie**

### **1.4.1 Symptome**

Die Lebensqualität von VHF-Patient\*innen wird durch verschiedene Symptome (49) und durch das erhöhte Risiko für Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder vorzeitigem Tod beeinträchtigt (17, 50-52). Typische Symptome von VHF sind Dyspnoe, Palpitationen, Leistungsminderung, eingeschränkte Belastbarkeit, Schwindel, Prä- und Synkopen. Das VHF kann auch asymptomatisch verlaufen. Nicht selten wird die Diagnose als Zufallsbefund in einem EKG gestellt (2). Zur Beurteilung des VHF-Schweregrads dient der modifizierte European Heart Rhythm Association (EHRA) Score, der die Beschwerden in die Stadien 1 (keine Symptome), 2a (milde Symptome), 2b (moderate Symptome), 3 (schwere Symptome), 4 (stark behindernde Symptome) unterteilt.

Auch AT-Patient\*innen berichten über Symptome wie Herzklopfen oder Herzrasen, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit sowie Synkopen oder Präsynkopen (8). Auch Angstgefühle, Dyspnoe sowie ein Leistungsabfall gehören zu den typischen Symptomen. Tachykardien werden als regelmäßig oder unregelmäßig sowie als abrupt oder allmählich beginnend bzw. endend beschrieben (53).

### **1.4.2 Schlaganfall**

Atriale Arrhythmien und insbesondere VHF gehen mit einem erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall einher. Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls im Kontext von VHF sind Hypertonie, Diabetes mellitus, ein früherer Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke TIA, Gefäßerkrankungen, Nierenfunktionsstörungen und das weibliche Geschlecht (6, 54). VHF erhöht die Wahrscheinlichkeit der Entstehung kardialer Thromben und einen damit assoziierten Apoplex um das Fünffache im Vergleich zu Patienten ohne VHF. Ab einem Alter von 50–59 Jahren steigt der Prozentsatz der Schlaganfälle, die auf VHF zurückzuführen sind, von 1.5 % bis auf 23.5 % bei 80–89 Jährigen an. In der Framingham-Heart-Studie verdoppelte bzw. verdreifachte ein zusätzlich bei Patient\*innen mit KHK oder Herzinsuffizienz auftretendes VHF das Schlaganfallrisiko betroffener Männer bzw. Frauen. Besonders ältere Menschen mit VHF waren gefährdet, einen Schlaganfall zu erleiden (51, 55). Zur Vereinfachung der Therapieentscheidung sowie zur Risikoabschätzung bei Patient\*innen mit Arrhythmien wird der

CHA2DS-VASc-Score verwendet (56). Dieser Score addiert die Punktwerte der Parameter Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter > 74 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall (TIA, Thromboembolie), vaskuläre Erkrankungen (z. B. Herzinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit), Alter zwischen 65–74 Jahre und Geschlecht. Laut den Leitlinien zum VHF-Management von 2020 (1) ist bereits bei einem CHA2DS-VASc-Score von 1 bei Männern und von 2 bei Frauen eine Medikation mit oralen Antikoagulantien (OAK) in Betracht zu ziehen. Bei einem Wert von  $\geq 2$  bei Männern bzw.  $\geq 3$  bei Frauen wird die Behandlung, bevorzugt mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), empfohlen. Die orale Antikoagulation führt zu einer Prognoseverbesserung, da die Mortalität und das Risiko eines Schlaganfalls reduziert wird (2), dennoch bleibt bei Patient\*innen mit VHF das Schlaganfallrisiko erhöht (6).

### 1.4.3 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz basiert auf einer verschlechterten Kontraktion oder Relaxation des Myokards aufgrund struktureller oder funktioneller Anomalien (57). Zwischen VHF und Herzinsuffizienz besteht ein bidirektionaler Zusammenhang; Menschen mit VHF haben ein erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln und umgekehrt. Laut Santhana-krishnan et al. (58) tritt VHF bei mehr als der Hälfte der Patient\*innen mit Herzinsuffizienz auf und ein Drittel der Patient\*innen mit Herzinsuffizienz leiden unter VHF. Mögliche Ursachen für diese Korrelation ist die schnelle Herzfrequenz bei VHF oder die Tatsache, dass beide Erkrankungen die gleichen Risikofaktoren aufweisen (14, 59). Ein charakteristisches Symptom der Herzinsuffizienz ist die Kurzatmigkeit. Zur Abschätzung des Schweregrads der körperlichen Beschwerden bei einer Herzinsuffizienz wird der New York Heart Association (NYHA) Score (Klasse I–IV) verwendet.

Patient\*innen mit VHF und zusätzlicher Herzinsuffizienz zeigen eine schwerere Symptomatik, vermehrte Krankenhauseinweisungen und eine geringere Chance auf eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus (60). Ein gestörter Calcium-Haushalt u.a. und ein damit einhergehendes wechselseitiges Remodeling sind Schlüsselfaktoren für die Beziehung der beiden Erkrankungen. Patient\*innen mit einer Herzinsuffizienz besitzen laut Framingham Studie ein vierfach erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (51).

## 1.5 Diagnostik von Vorhofflimmern und atrialer Tachykardie

Die Diagnostik umfasst neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung (Palpation des Pulses während der Auskultation des Herzens) ein EKG. Zusätzliche potenzielle Maßnahmen beinhalten einen externen Ereignisrecorder und eine Echokardiografie, eine Ergometrie und Laborbefunde (1, 53).

Gemäß der ESC-Guidelines 2020 erfordert die VHF-Diagnose eine Rhythmuskokumentation mit einer EKG-Ableitung (Standard 12-Kanal-EKG-Aufzeichnung oder Ein-Kanal-EKG-Aufzeichnung mit einer mindestens 30 s andauernden Episode) (61). Zeigt das EKG einen Herzrhythmus ohne sich wiederholende P-Wellen und mit unregelmäßigen R-R-Abständen (sofern es zu keiner Beeinträchtigung der AV-Erregungsleitung kommt) ist die Diagnose VHF zu stellen (siehe Abbildung 2). Atriale Hochfrequenzepisoden bzw. ein subklinisches VHF werden mittels implantierter Geräte (z. B. Herzschrittmacher) und tragbarer Monitore erkannt (62, 63). Ein Nachweis des subklinischen VHF / atrialer Hochfrequenzepisoden über ein externes EKG ist aufgrund der kurzen Monitoring-Dauer unwahrscheinlich. Werden mit Hilfe eines implantierten/tragbaren Gerätes ein subklinisches VHF / atriale Hochfrequenzepisoden detektiert, sollten EKG-Befunde erneut begutachtet werden, um andere Ursachen bzw. Artefakte auszuschließen (1, 64). Eine diskrete P-Welle mit intermittierendem isoelektrischem Intervall im EKG (siehe Abbildung 3) deutet auf eine AT hin (65).

Einführung

---

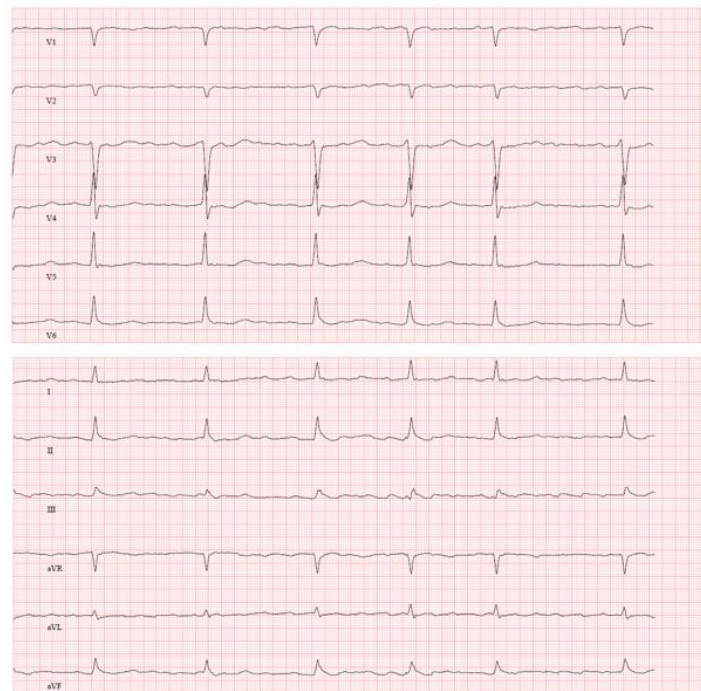


Abbildung 2: Elektrokardiogramm (EKG) Vorhofflimmern

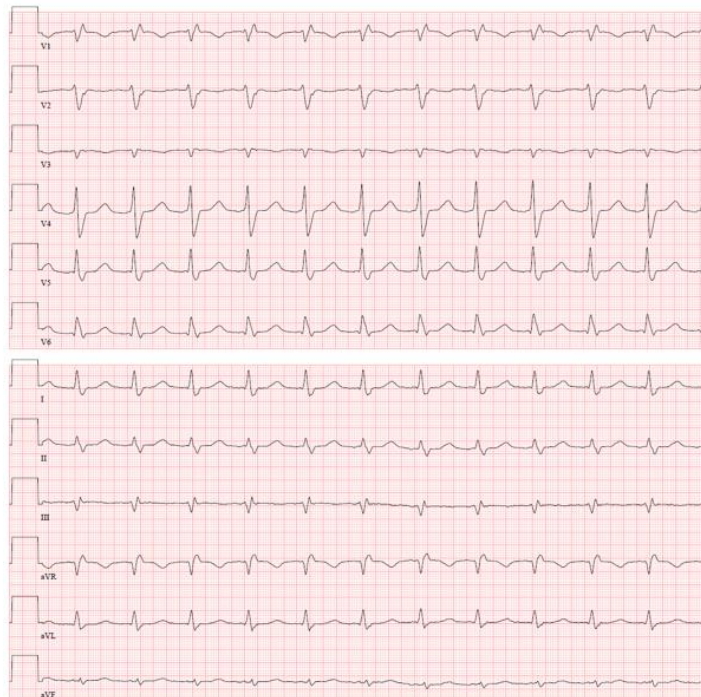


Abbildung 3: Elektrokardiogramm (EKG) Atriale Tachykardie

Bei einem Verdacht auf eine AT oder ein VHF müssen extrakardiale Ursachen für die Symptomatik (z. B. Schilddrüsenerkrankungen, Alter, Diabetes mellitus, Fettleibigkeit, Drogenkonsum, Vitien, Herzinfarkt, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz) ausgeschlossen werden (1, 7, 53, 66).

## **1.6 Therapieoptionen von Vorhofflimmern**

### **1.6.1 Orale Antikoagulation**

Die Therapie von VHF folgt nach dem „ABC“-Schema (ESC Leitlinien 2020). Der Buchstabe „A“ steht für die Antikoagulation und die Schlaganfallvermeidung, „B“ für ein besseres Symptommanagement und „C“ für eine Optimierung der kardiovaskulären Risikofaktoren und eine Behandlung der Komorbiditäten (1). Patient\*innen mit VHF besitzen ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Thromben im linken Herzohr. Sie zeigen Veränderungen der Gefäßwand, der Strömungsgeschwindigkeit und Zusammensetzung des Blutes (Virchow-Trias), die die Entstehung von Thromben begünstigen (67). Die orale Antikoagulation minimiert das Risiko für Thromben (68), indem es die Bildung und Wirkung des Thrombins im Rahmen der Blutgerinnung hemmt. Die Antikoagulation kann mit Vitamin-K-Antagonisten (Cumarine) erfolgen (69). Laut aktueller Studienlage ist aber eine Antikoagulation mit neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs), wie Dabigatran (Thrombin-Inhibitor), Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban (Faktor-Xa-Inhibitoren) zu präferieren (1). Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Scores ermittelt die Notwendigkeit einer oralen Antikoagulation (1, 2). Dabei muss eine Risiko-Nutzen-Analyse erfolgen, da bei einer oralen Antikoagulation eine erhöhte Blutungsneigung besteht und die Einnahme bei Patient\*innen mit einem niedrigen Risiko nicht zwangsläufig indiziert ist. Laut Studien überwiegt bei Hochrisikopatient\*innen der Vorteil der Reduktion des Schlaganfallrisikos durch OAK die Gefahr der Blutungen (55, 70).

### **1.6.2 Frequenzkontrolle**

Grundsätzlich werden Frequenz- und Rhythmuskontrollen unterschieden. Die Frequenzkontrolle beinhaltet die Regulierung der Kammerfrequenz bei Fortbestehen des VHF, beispielsweise mit Hilfe von Betablockern. Es wird keine Kardioversion oder Rezidiv-Prophylaxe unternommen (7). Die Wahl der Medikamente erfolgt anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Medikamente zur Frequenzkontrolle sind Betablocker (z.



B. Metoprolol), Calcium-Kanal-Antagonisten (z. B. Verapamil), Digoxin oder Digitoxin sowie Amiodaron (1). Bei einer LVEF  $\geq 40$  % werden Betablocker, Digoxin, Diltiazem oder Verapamil verwendet, bei einer LVEF von  $< 40$  % dagegen Betablocker oder Digitalis (56). Die optimale Herzfrequenz ist unklar, da laut der Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation (RACE) Studie keine signifikanten Unterschiede bei einer strengen ( $< 80$  Schläge pro Minute) im Vergleich zur mildereren Herzfrequenzkontrolle ( $< 110$  Schläge pro Minute) bestehen (1, 71). Neuere Ergebnisse der Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention-(EAST-AFNET)-4-Studie (siehe Kapitel 1.6.3) deuten auf einen Vorteil einer rhythmuserhaltenden Therapie hin.

### **1.6.3 Rhythmuskontrolle**

Als Rhythmuskontrolle werden Sinusrhythmus-herstellende oder -erhaltende Maßnahmen (7) bezeichnet. Dazu zählen antiarrhythmische medikamentöse Therapien (z. B. Flecainid, Amiodaron), elektrische Kardioversionen und invasiv durchgeführte Ablationen (56). In der aktuellen Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention-(EAST-AFNET)-4-Studie ist die frühe Rhythmuskontrolle mit einem geringeren Risiko für einen kardiovaskulären Tod, eine Hospitalisierung und Schlaganfälle verbunden (72).

In der Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Studie zum Vergleich der Frequenz- und Rhythmuskontrolle mussten Proband\*innen der Rhythmuskontroll-Gruppe signifikant häufiger stationär aufgenommen werden, wiesen häufiger kritische Arrhythmien auf und zeigten häufiger pulmonale und gastrointestinale Ereignisse (73). In der Studie war die Einnahme von Antiarrhythmika nicht mit einer erhöhter Überlebensrate assoziiert. Klare Limitation der Studie war jedoch das Stoppen der oralen Antikoagulation wenige Wochen nach Rhythmisierung, wodurch die Schlaganfall-assoziierte Morbidität in der Rhythmuskontrollgruppe potenziell beeinflusst wurde. Bei bestehendem Sinusrhythmus ist die Reduktion des Mortalitätsrisikos sowie eine bessere Leistungsfähigkeit bewiesen (56).

## **1.7 Therapie fokaler und multifokaler atrialer Tachykardie**

Die AT-Therapie hängt vom Schweregrad der Symptome ab. Ob asymptotische Patient\*innen zur Verhinderung einer Tachykardie-induzierten Kardiomyopathie eine Behandlung benötigen, wird individuell entschieden. Im Rahmen der medikamentösen AT-

Behandlung kommen Betablocker, Calcium-Kanal-Blocker oder Antiarrhythmika der Klassen I und III zum Einsatz. Alternativ eignet sich die invasive Katheterablation mit einer Erfolgsrate von bis zu 85 % (8, 74, 75); Komplikationen sind selten (1–2 %)(15, 74, 76-78).

## **1.8 Katheter-gestützte Ablation**

### **1.8.1 Ablation – Definition und Formen**

Die Ablation ist eine nicht-medikamentöse invasive Therapieoption für eine Vielzahl von tachykarden Herzrhythmusstörungen. Unter anderem dient sie der Wiederherstellung des Sinusrhythmus bei Patient\*innen mit VHF (79). Im Vorfeld müssen im Rahmen einer Risiko-Nutzen-Analyse mögliche Komplikationen sowie Erfolgchancen abgewogen werden (7). Ziel der Ablation ist es, den Sinusrhythmus wiederherzustellen bzw. die Häufigkeit und Dauer der Herzrhythmusstörungen zu reduzieren und damit verbundene Symptome zu minimieren und in bestimmten Patient\*innen-Kollektiven die Mortalität zu verringern.

Bei einer Ablation werden durch gezielte iatrogene Gewebeläsionen (Ablation) Re-Entry-Kreisläufe beispielsweise durch Modifikation des Substrates oder durch eine Pulmonalvenen-Isolation (PVI) durchbrochen (80). Prinzipiell werden lokal die Areale des Myokards irreversibel geschädigt, die die Arrhythmien initiieren bzw. aufrechterhalten. Neben der in der vorliegenden Studie thematisierten RF-Ablation (siehe Kapitel 1.8.2) werden Kryo-Ablationen, Laser-Ablationen sowie Ablationen durch Energieformen wie Ultraschall und Mikrowellen unterschieden (81). Neuere Ablationsformen, wie „pulsed field ablation“ finden in Zentren ebenfalls zunehmend Einzug in die Praxis (82-84) .

Die Technik der Kryo-Ablation ist nach der RF-Ablation die aktuell am häufigsten angewandte Energieform. Die irreversible Schädigung entsteht durch Abkühlung des Gewebes auf bis zu -80 °C im Bereich der Katheterspitze. Die entstehenden intrazellulären Eiskristalle schädigen die Zellen direkt. Rekristallisierungsvorgänge während des Auftauens verstärken die irreversible Zerstörung der Zellen (81, 85). Auch das Endothel wird in geringem Maße geschädigt- Der Katheter friert während Ablation am Gewebe fest, wodurch die Risiken durch Bewegungen des Katheters bei Herzschlag oder Atmung mi-

nimiert werden. Bei PVI werden Kryoballon-Katheter verwendet (81). Laut den ESC-Guidelines 2020 zeigen die Kryoballon-Ablation und die Punkt-zu-Punkt-RF-Ablation vergleichbare Erfolgs- (Arrhythmiefreiheit) und Gesamtkomplikationsraten. Bei einer insgesamt kürzeren Eingriffszeit zeichnet sich die Kryo-Ablation durch eine längere Durchleuchtungszeit aus (1, 86). Laut der Freeze-Atrial-Fibrillation-Studie (87) ist die Kryoballon-Ablation der RF-Ablation bei paroxysmalem VHF nicht unterlegen. Auch im Rahmen der Fire-and-Ice-Studie war die Kryoballon-Ablation der Radiofrequenzablation in Bezug auf die Wirksamkeit bei der Behandlung von Patient\*innen mit medikamentenrefraktärem paroxysmalen VHF nicht unterlegen und es zeigten sich keine Unterschiede in Hinblick auf die Gesamtsicherheit (86). Einige Studien detektierten einen kürzeren Krankenhausaufenthalt und eine niedrigere Komplikationsrate bei Ablationen mittels Kryoballon-Technik (88, 89). Die lasergeführte Ablation erhitzt das Gewebe durch die Absorption von Photonenenergie (81). In der Studie von Dukkipati et al. (91) waren Laser- und RF-Ablation vergleichbar sicher und wirksam. In einer weiteren Studie erwies sich die Laser-Ablation bei Patient\*innen mit paroxysmalem VHF im Vergleich zur Kryoballon-Ablation als wirksamer, wobei eine längere Verfahrensdauer und tendenziell mehr Komplikationen als Nachteile auftraten (92).

Ultraschall basierte (High-intensity (5–8 MHz) focused ultrasound) Ablationsläsionen entstehen durch eine mechanische Hyperthermie des Zielgewebes. Die Studienlage ist unzureichend. Laut einiger Studien treten vermehrt Phrenikuspareesen und atrioösophageale Fisteln auf (81, 93). In einer anderen Studien (94) erwies sich die Methodik bei VHF-Patient\*innen als effektiv und sicher.

Eine Mikrowellen-Ablation erhitzt das Gewebe durch Reibung. Ursächlich hierfür ist die Umwandlung elektromagnetischer in kinetischer Energie durch die Stimulation der Oszillation von Wassermolekülen (81).

Weiter existiert eine nicht-invasive Ablationsmethode, bei der arrhythmogene Substrate mittels Bestrahlung (25–35 Gy) fibrosiert werden (81, 95).

### 1.8.2 Radiofrequenz-(RF)-Ablation

Die RF-Ablation basiert auf Wechselstrom mit einer Frequenz von 300–1000 kHz. An der an der Katheterspitze liegenden Elektrode entsteht aufgrund des hohen Übergangswiderstands Wärme (resistive Erwärmung). Der lokale Temperaturanstieg durch die RF-Abgabe von mehr als 50 °C führt zu einer lokalen Nekrose. Die Wärmeableitung in tiefere Gewebe (konduktive Erwärmung) verursacht Gewebeschäden und Ödeme in tieferen Gewebsschichten (96). Gleichzeitig kommt es durch den lokalen Blutfluss zu einer passiven Kühlung der Katheterspitze (81, 97). Während der RF-Ablation werden die Parameter Leistung (W), die Elektrodentemperatur (°C) sowie die Impedanz (Wechselstromwiderstand, Ohm) aufgezeichnet. Bei ausreichendem Kontakt zwischen Katheterspitze und Zielgewebe zeigen sich Impedanz-Werte im Bereich von 90–120 Ohm (98). Durch Vergrößerung der Neutralelektrode wird bei gleichbleibendem Kontakt zwischen Katheter und Gewebe die Stromdichte an der Katheterspitze erhöht. Die Katheterspitzen sind in der Regel 4 oder 8 mm groß und mit Gold oder Platin-Iridium beschichtet (81, 99, 100). Neben der Kühlung durch Konvektion durch Nutzung größerer Katheterspitzen kommen aktiv gekühlte Katheter zum Einsatz (101). Die Kühlung erfolgt geschlossen (innerhalb des Katheters) bzw. offen (Austritt über Poren an der Katheterspitze) mit NaCl-Lösung. Bei der gekühlten RF-Ablation können höhere Leistungen eingesetzt werden, wodurch größere bzw. tiefere Läsionen entstehen (81, 102). Neben der Impedanz-Bestimmung, messen moderne Systeme den Anpressdruck (g) an der Katheterspitze (81). Kommerziell erhältliche Katheter wie das TactiCath-TM-System bestimmen die Impedanz und den Anpressdruck bei gleichzeitig aktiver Kühlung der Katheterspitze. Im Rahmen der TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Studie wurde ein optimaler Anpressdruck von  $\geq 10$  g bei einer PVI ermittelt. Ein Anpressdruck  $\geq 40$  g ging mit einem erhöhten Perforationsrisiko einher (103). In der SMART-AF Studie sank die VHF-Rezidivrate, wenn der Anpressdruck zu  $\geq 80$  % der Zeit in einem definierten Arbeitsbereich lag (104). Die Messung des Anpressdrucks führt unter anderem zu einer Reduktion der Prozedurdauer (81, 105). Als weiterer ablationsbezogener Parameter liegt das optimale Force-time-integral (FTI; Produkt aus Anpressdruck und Zeit)  $>400$  g x s (106, 107).

### **1.8.3 High-power-short-duration-(HPSD)-Radiofrequenz-Ablation**

Bei der HPSD-RF-Katheterablation wird kurzzeitig eine sehr hohe Leistung verwendet, um eine transmurale Läsionsbildung zu erreichen und gleichzeitig die thermische Konduktion in die Gewebstiefe und Komplikationen zu vermeiden (108-110). Die HPSD-RF-Ablation mit  $\geq 50$  W stellt eine sichere Behandlung dar, bei der im Vergleich zur konventionellen Low-power-long-duration-(LPLD)-RF-Ablation mit 35 W die Prozedurdauer und Ablationszeit minimiert werden kann (111, 112). Die Läsionsbreite und die Läsionsvolumina besitzen bei der HPSD-Ablation eine andere Geometrie mit einem größeren Durchmesser und einer geringeren Läsionstiefe im Vergleich zur Standard-RF-Ablation (113). Kottmaier et al. (2019) verglichen die HPSD-Ablation (n=97, 70 W: 7 s, vorderes linkes Atrium; 5 s, hinteres linkes Atrium) mit einer konventionellen RF-Ablation (n=100, 30–40 W, 20–40 s) zur PVI bei VHF-Patient\*innen. Beide Interventionen zeigten ein vergleichbares Sicherheitsprofil, bei einer verkürzten Verfahrensdauer in der HPSD-Gruppe. Nach HPSD-Ablation (70 W, bis zu 7 s) bei Vorhoffarrhythmien war die Rezidivrate nach einem Jahr geringer (96).

### **1.8.4 Radiofrequenz-Energie Ablation unter Messung des Anpressdrucks**

Die Ablation mit Kathetern mit Anpressdruck-Sensorik bietet eine bessere Verfahrenssicherheit und Wirksamkeit, da der Echtzeit-Anpressdruck während der Ablation an der Katheterspitze an die Endokardwand überwacht werden kann (114-116) und abweichende Kontaktmuster, die die Läsionsbildung und damit die Wirksamkeit von RF-Ablationen beeinträchtigen, erkannt werden (117).

Zur verbesserten Abbildung der Läsionsbildung wurde der Lesion size index (LSI) entwickelt. Dieser multiparametrische Index beinhaltet die Parameter Zeit (RF-Dauer), Leistung, Anpressdruck und Impedanz (118). Der LSI basiert auf in-vivo experimentellen Daten von mehr als 3000 Läsionen in tierischem und menschlichem Gewebe. Er bezieht als Ablationsindex den Kontaktkraft Wert zwischen Katheterspitze und Zielgewebe, den angelegten Strom, die Dauer der RF Stromstärke sowie die Dauer der RF-Abgabe mit ein. Es imponiert eine nicht lineare Läsionsbildung aufgrund der resistiven Erwärmung in der frühen Phase sowie der konduktive Erwärmung in der späteren Phase (119). Die LSI-Parameter werden während der RF-Ablation durch den Katheter mittels Sensortechnologie aufgezeichnet (118).

### **1.8.5 Ablauf der Radiofrequenz-Ablation**

Die RF-Ablation wird üblicherweise in Lokalanästhesie und Sedierung durchgeführt. Die Lage des Katheters wird fluoroskopisch, unter Nutzung eines elektroanatomischen „Mapping“-Systems und durch Visualisierung intrakardialer Elektrogramme bei Nutzung eines Multielektrodenkatheter bestimmt. Geeignete Projektionen zur Visualisierung der anatomischen Gegebenheiten sind Right-anterior-oblique (RAO), Left-anterior-oblique (LAO) und Posterior-anterior (PA) (120). RF-Generatoren erzeugen einen hochfrequenten Wechselstrom mit 500 kHz (300–700 kHz) bis zum Erreichen einer Zieltemperatur bzw. einer Zielleistung (81). Bei Zieltemperaturen von 50–80 °C entstehen innerhalb von 30 s ca. 5 mm große Läsionen mit 2–3 mm Tiefe (120). Durch ein dreidimensionales (3D)-elektroanatomisches Mapping wird ein Bild des Herzens erzeugt, sodass eine punktgenaue Durchführung der Ablation möglich ist. Eine Ablation dauert in Abhängigkeit vom Schweregrad der Arrhythmie bis zu mehreren Stunden. Ein stationärer Krankenhausaufenthalt von ein bis zwei Nächten ist in der Regel notwendig (120).

### **1.8.6 Komplikationen der Radiofrequenz-Ablation**

Weniger als vier von 100 Patient\*innen zeigen nach einer RF-Ablation Komplikationen (120, 121). Hohe Temperaturen im Gewebe bergen die Gefahr einer Koagulation und Gasbildung („steam pops“). Letztere können Barotraumen und Perforationen hervorrufen (81). Im Rahmen des Eingriffs können weitere Komplikationen auftreten:

- Arrhythmien
- Schlaganfall
- Herzinfarkt
- Aorten-Ruptur
- Herzbeutelamponade
- Schädigung von Blutgefäßen (in der Leistengegend)
- Schädigung von Nerven (Zwerchfell-Nervenlähmung)
- PV-Stenose
- Atrio-ösophageale Fistel
- Schmerzen und Lokalkomplikationen im Bereich des Punktionsstelle in der Leiste (120, 121)

Innerhalb von drei Monaten nach der Ablation können weitere Arrhythmien auftreten. Diese Frührezidive lassen sich auf lokale Entzündungsprozesse im Vorhof zurückführen und stellen daher nicht zwingend einen Misserfolg dar (122). Der Heart Rhythm Society / European Heart Rhythm Association / European Cardiac Arrhythmia Society – Expertenkonsens empfiehlt eine dreimonatige postprozedurale Blanking-Periode, in welcher Rezidive als unspezifisch betrachtet werden. In dieser Zeit sind keine Interventionen zwingend erforderlich (123). Dokumentierte Vorhofflimmer/AT-Episoden, die nach diesem Zeitraum auftreten, gelten als Rezidiv. Dann kann eine erneute Ablation notwendig werden (120, 121).

### **1.8.7 Vergleich Radiofrequenz-Ablation mit der medikamentösen Therapie**

Große Studien belegen die Sicherheit der RF-Ablation im Vergleich zur medikamentösen Therapie. In der Catheter Ablation vs. Anti-arrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation Trial (CABANA) Studie (Studiendauer von 2009–2016) sollte festgestellt werden, ob die Katheterablation die Ergebnisse bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern wirksamer verbessert als die konventionelle medikamentöse Therapie. Der primäre Endpunkt war eine Kombination aus Tod, Schlaganfall mit Langzeitfolge, schwerer Blutung oder Herzstillstand. Diese Studie beinhaltet zudem die Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Hospitalisierung und ein Vorhofflimmerrezidiv als sekundäre Endpunkte. Die Katheterablation führte im Vergleich zur medikamentösen Therapie nicht zu einer signifikanten Verringerung des primären kombinierten Endpunkts. Die Gesamtmortalität in der Katheterablationsgruppe (sekundärer Endpunkt) war signifikant niedriger als in den Medikamentengruppen. Häufige Komplikationen in der Katheterablationsgruppe waren geringgradige Hämatome im Bereich des Katheterzugangs (2.3 %), Pseudoaneurysmata (1.1 %) sowie Perikardtamponaden (0.8 %). Demgegenüber reduzierte sich das Risiko einer erneuten VHF-Symptomatik um 47 % im Vergleich zur Medikamentengruppe (79).

Laut der Catheter Ablation Compared With Pharmacological therapy for Atrial Fibrillation (CAPTAF) Studie weisen Patient\*innen, die zusätzlich zu ihrer antiarrhythmischen Medikation eine Katheterablation erhalten, nach 12 Monaten eine bessere Lebensqualität auf als ausschließlich medikamentös behandelte Patient\*innen (124).

Im Rahmen der Catheter Ablation for Atrial Fibrillation With Heart Failure (CASTLE-AF) Studie wurden Patient\*innen mit persistierendem oder paroxysmalem VHF, einer Herzinsuffizienz NYHA Klasse II, III oder IV, einer LVEF  $\leq 35\%$  und einem implantierten Defibrillator nach dem Zufallsprinzip mit einer Katheterablation oder einer medikamentösen Therapie (Frequenz- oder Rhythmuskontrolle) behandelt. Nach einer Beobachtungszeit von 38 Monaten hatten in der Ablationsgruppe signifikant weniger Patient\*innen den primären Endpunkt (Tod, Krankenhausaufenthalt aufgrund sich verschlechternder Herzinsuffizienz) erreicht (125).

## 1.9 Aufgabenstellung

Die LSI-geführte Ablation mit Kathetern mit Anpressdruck-Sensortechnik könnte die Sicherheit und die Effektivität bezüglich der Erzeugung dauerhafter, transmuraler Läsionen verbessern. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die retrospektive Analyse der Verfahrensdaten von LSI-geführten 50-W-HPSD-RF-Ablationen mit einem Anpressdruck-Sensorkatheter bei persistierendem und paroxysmalem VHF oder komplexer AT.

Es wurden die Patienten- sowie Krankheitscharakteristika der in die Untersuchung eingeschlossenen 108 Patient\*innen mit Herzrhythmusstörungen (VHF, AT) in Bezug auf Ursachen von Herzrhythmusstörungen sowie Symptomatik analysiert. Präinterventionelle Medikation und präinterventionelle Laborparameter wurden erfasst. Ablationen wurden in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Herzrhythmusstörung bewertet und der Zusammenhang zwischen anatomischen Charakteristika des linken Vorhofs und ablationsbezogenen Parametern wurde untersucht. Zudem konnten prozedurale Daten für RF-Episoden in Abhängigkeit vom LSI analysiert und interpretiert werden. Es erfolgte zudem ein Vergleich der Erkrankungs- (VHF, AT) sowie Geschlechtsgruppen (männlich, weiblich) in Hinblick auf die Verfahrensdaten. Weiter wurde die Sicherheit und Effektivität der LSI-geführten 50-W-HPSD-Ablation analysiert, indem im Rahmen eines dreimonatigen Follow-ups Rezidivraten ausgewertet wurden. Die Effektivität wurde über die erfolgreiche PVI bzw. über die fehlende postprozedurale Induzierbarkeit atrialer Rhythmusstörungen nachgewiesen.



## **2 Methodik**

### **2.1 Studienpopulation**

Die vorliegenden retrospektiven Daten von 108 Patient\*innen wurden im Rahmen von Katheterablationen als therapeutische Maßnahme bei Herzrhythmusstörungen in der Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von Juli 2019 bis Februar 2020 erhoben. Die Akquise der Patientendaten aus dem Systemanalyse-Programmentwicklung-(SAP)-System erfolgte von Dezember 2019 bis Mai 2020. Zu Beginn der Studie lagen 147 Datensätze von Patient\*innen mit tachykarden Herzrhythmusstörungen vor. Durch Störungen der Reizweiterleitung im Herzen bedingte Erkrankungen und daraus resultierende bradykarde Arrhythmien wurden nicht erfasst. Nach Durchsicht wurden 39 Datensätze ausgeschlossen. Gründe hierfür waren unvollständige Daten, doppelt aufgeführte Patient\*innen (Re-Ablation) und Patient\*innen mit seltenen Diagnosen. Eingeschlossen wurden ausschließlich Patient\*innen, die aufgrund von VHF (paroxysmal und persistierend) oder komplexer AT ablatiert wurden. Ausgeschlossen wurden zudem Fälle mit den Diagnosen AV-Knoten-Re-Entry-Tachykardie, ventrikuläre Extrasystolen (VES) / supraventrikuläre Extrasystolen (SVES), ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflattern. Der VHF-Typ wurde anhand der Dauer der Beschwerden eingeteilt. Patient\*innen mit paroxysmalem VHF zeigten Episodendauern unter einer Woche, Patient\*innen mit persistierendem VHF dagegen mehr als eine Woche oder hatten eine elektrische Kardioversion erhalten. Das Kollektiv bestand aus 68 Patienten sowie 40 Patientinnen, die sich aufgrund von persistierendem VHF (n=41), paroxysmalem VHF (n=45) oder einer AT (n=22) einer LSI-geführten 50-W-RF-Ablation unterzogen hatten. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission (EA2/099/20) genehmigt (126).

### **2.2 Verfahren**

Bei geplanten Eingriffen am linken Vorhof wurde ein transösophageales Echokardiogramm (siehe Abbildung 4) durchgeführt, um eine Thrombenbildung im Atrium auszuschließen. Mit einer zusätzlichen transthorakale Echokardiografie wurden die Vorhöfe und Ventrikel ausgemessen, um mögliche andere Herzerkrankungen zu erkennen (127). Eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten wurde mit einem International

Amelie Kluck: Läsionsindex-geführte 50 Watt Radiofrequenz-Ablation zur Behandlung von Vorhofflimmern und komplexer Vorhofftachykardie:

#### Methodik

---

Normalized Ratio (INR) Zielwert von 2–3 bis zum Morgen des Eingriffs durchgeführt und nach der Ablation weitergeführt. Die Eingriffe erfolgten in einem in einem Herzkatheter/Elektrophysiologie-Labor (siehe Abbildung 4) durch erfahrene Operateure. Die Patient\*innen wurden mit Midazolam und einer Propofol-Infusion (1 %) sediert (126).

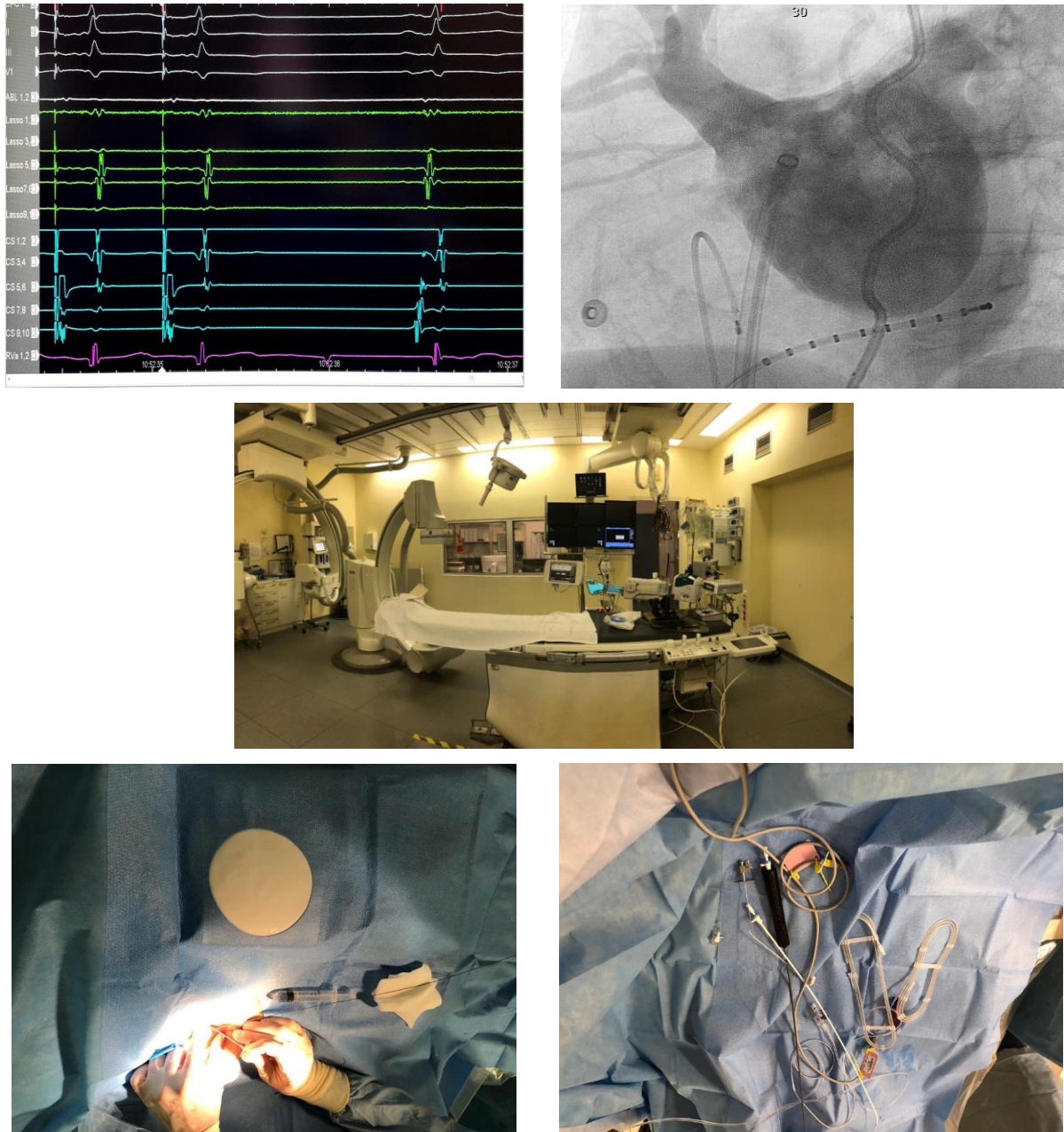
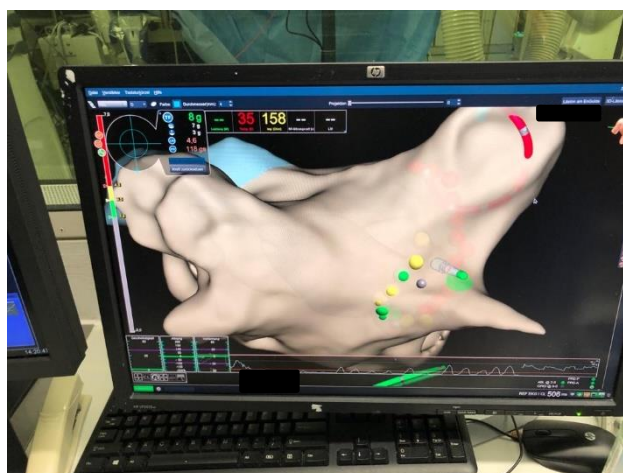


Abbildung 4: Elektrokardiogramm (EKG) während des Eingriffs (oben links), Angiografie des linken Vorhofs nach erfolgter transseptaler Punktion während des Eingriffs (oben rechts), Operationsraum (mittig), Leistenpunktion zur Etablierung des intravenösen Zugangs (unten links), Operationsgebiet mit langen Schleusen (unten rechts)

Bei einem Eingriff im Bereich des linken Ventrikels wurde eine fluoroskopisch gesteuerte transseptale Punktion durchgeführt (siehe Abbildung 4). Dabei wurde unfraktioniertes Heparin (100 Einheiten pro kg) mit einer Zielgerinnungszeit von 300–400 s intravenös verabreicht. Die Angiografie erfolgte mit einer Angulation von Right-anterior-oblique-(RAO)-30 und Left-anterior-oblique-(LAO)-60. Für die 3D-elektroanatomische Kartierung (siehe Abbildung 5) wurde das Abbott Ensite Precision TM System verwendet. Die Erstellung der 3D-Karte des Vorhofs, die Dokumentation der PV-Potentiale bei VHF und das Arrhythmie-Mapping bei anderen Arrhythmien erfolgte mit einem dekapolaren Abbott Spiral™ Circle Mapping-Katheter oder mit einem multipolaren High-definition-Gitterkorbkatheter (126).



*Abbildung 5: Beispiel für ein dreidimensionales elektroanatomisches Mapping (Navigationssystem NavX). Ablationspunkte farblich markiert. Automatische Kathetervisualisierung*

Die Punkt-für-Punkt Ablation wurde mit einem TactiCath-Quarzablationskatheter (Abbott) mit offener Spitze, steuerbarer Schleuse, Spülfunktion (kontinuierliche Spülung (30 ml/min) und einer Anpressdruck-Sensorik (siehe Abbildung 6) durchgeführt (126). Während des Eingriffs wurden alle klinischen und bildgebenden Daten aufgezeichnet.

Amelie Kluck: Läsionsindex-geführte 50 Watt Radiofrequenz-Ablation zur Behandlung von Vorhofflimmern und komplexer Vorhoftachykardie:

Methodik

---



*Abbildung 6: TactiCath Sensor Enabled Anpressdruck Ablationskatheter und Katheterspitze(128)*

Die RF-Energie wurde mit Hilfe des Ampere-RF-Generators (Abbott) erzeugt (siehe Abbildung 7). Die maximale Temperatur am Generator betrug 43 °C bei 50 W.



*Abbildung 7: Ampere-Radiofrequenz-(RF)-Generator (Abbott)*

Die Energiezufuhr wurde vom Elektrophysiologen manuell zwischen einem Anpressdruck von ca. 10 und 30 g eingeleitet. Da die Ablation LSI geführt war, wurde die RF-Energiezufuhr bei Erreichen der Ziel-LSI von 5.0 an der vorderen linken Vorhofwand bzw. 4.5 an der hinteren linken Vorhofwand und am gesamten rechten Vorhof beendet. Der Abstand

zwischen den Läsionen betrug 6 mm. Bei einem Anpressdruck  $>40$  g oder  $<5$  g wurde die Energieabgabe vorzeitig abgebrochen. Läsionen mit einem LSI  $<3.9$  wurden als ineffektive Läsionen betrachtet und von der Hauptanalyse ausgeschlossen.

Bei VHF-Patient\*innen wurden die PV Punkt für Punkt zirkumferentiell ablatiert. Im Rahmen einer Rekonduktion wurden bei VHF-Rezidiven die entsprechenden PV erneut isoliert. Zusätzlich wurden bei Rezidiv-Patient\*innen mit fokaler oder Re-Entry-AT zusätzliche Areale (Linien, fokal) ablatiert. Eine erfolgreiche PVI wurde über einen "Entry- und Exitblock" (fehlende Leitung in die Vene bzw. aus der Vene heraus) mittels Abbott Spiral™ Circle Mapping-Katheter oder dem multipolaren High-definition-Gitterkorbkatheter bestätigt.

Bei Personen mit AT wurde post-ablationem mit Hilfe programmierter Stimulation hinsichtlich der Induktion erneuter Rhythmusstörungen getestet (126).

### **2.3 Ausgewertete Parameter**

Für alle Patient\*innen wurden die klinischen Merkmale vor der Ablation dokumentiert. Auch während des Eingriffes wurden verschiedene Parameter erhoben. Jede RF-Energieabgabe erhielt eine Lesion-ID (Nummer der erfolgreichen Läsion). Bei jeder RF-Energieabgabe wurde die Dauer (s), die Energie (J), die Leistung (W), die Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ ), die Impedanz (Ohm), der Anpressdruck (g), das FTI sowie der LSI gemessen. Die Anzahl der Läsionen pro Patient\*in war verschieden. Durch frühzeitigen Abbruch der RF-Applikation (beispielsweise bei Patientenbewegung) und daraus resultierenden unvollständigen Läsionen wurde nicht jede RF-Abgabe als Datenpunkt erfasst (Ausschluss von Läsionen mit LSI  $<3.9$ ). Die RF-Energieabgabeparameter wurden für verschiedene Vorhoffregionen (anteriore linke PV, anteriore rechte PV, posteriore linke PV, posteriore rechte PV, cavotrikuspidaler Isthmus (CTI), Dach, Mitrallinie) erfasst. Zusätzlich wurde die Isolierung der Pulmonalvenen unterteilt in Erst-PVI (De-Novo) sowie Re-PVI (wiederholte PVI). Darüber hinaus wurde die gesamte RF-Ablationszeit, die Durchleuchtungszeit und die Prozedurzeit (Haut-zu-Haut) dokumentiert. Das Auftreten von „steam pops“ wurde durch den Operateur erfasst (126).

Die Patientendaten wurden den Patientenakten im SAP-System entnommen und anonymisiert ausgewertet. Dabei wurden Arztbriefe, Röntgenauswertungen, Anamnesen, Medikamentenlisten und andere Protokolle zur Datenerhebung genutzt. Diese klinischen Daten wurden unterteilt in:

- **Allgemeines:** Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Diagnose
- **Vorerkrankungen:** KHK, Schlafapnoe-Syndrom, Schlaganfall/TIA
- **Scores:** EHRA-Klassifikation, NYHA-Klassifikation, CHA2DS-VASc-Score
- **Informationen zur Ablation:** Datum, Art und Ort der Ablation (PVI total/ De-novo/ Re-, fokal, Dachlinie, CTI Flattern, anteriore Mitrallinie, Isthmus Mitrallinie), vorherige Ablation (mit Datum und Art)
- **Weiteres:** Herzschrittmacher (mit Art und Datum und Ventricular-Pacing-(VP)-Anteil, wenn vorhanden), elektrische Kardioversion (Anzahl, Datum),
- **Medikamente:** Alphablocker, Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-1-Rezeptor-(AT1R)-Antagonisten, Antiarrhythmika (Amiodaron, Flecainid), Calcium-Antagonisten, Schleifendiuretika, Medikamente bei Entlassung, Nicht-Schleifendiuretika, OAK, Aldosteron-Antagonisten, Statine, Bisphosphonate, Supplements, Acetylsalicylsäure (ASS), zweiter Thrombozyten-Aggregationshemmer, Glucocorticoide, Beta-2-Sympathomimetika, L-Thyroxin, Thiamazol, Heparin, Immunsuppressiva, Antidiabetika, Opioide, Analgetika, Antidepressiva, andere Antihypertensiva, weitere Medikamentengruppen, Vitamine.
- **Laborparameter vor dem Eingriff:** Kreatinin, Hämoglobin, C-Reaktives Protein (CRP), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Trijodthyronin (T3), Thyroxin (T4), freies Thyroxin (fT4), freies Trijodthyronin (fT3), Kalium.
- **Daten der Echokardiografie bzw. der Elektrophysiologischen Untersuchung (EPU):** LVEF in %, Intraventricular septum diastolic diameter (IVSD) oder Ventrikel-septumdicke (Septum ED), Left-atrial-volume-Index (LAVI (ml/cm<sup>2</sup>), Größe (mm) bzw. Fläche (cm<sup>2</sup>) des rechten und linken Atriums, Größe und Funktion des linken und rechten Ventrikels, Vitien eingeteilt in Aorten-Insuffizienz (AI, Grad I–IV), Mitralklappen-Insuffizienz (MI, Grad I–IV), Trikuspidalklappen-Insuffizienz (TI, Grad I–IV, Pulmonalklappen-Insuffizienz (PI, Grad I–IV), Aortenklappen-Stenose (AS, Grad I–IV), Vorhofseptumdefekt, Durchmesser des Aortenbulbus (mm)

- **Follow-up:** (Früh-)Rezidiv (falls Daten vorhanden) nach 3 Monaten

Fehlten die Daten zur Größe des linken Atriums, erfolgte eine nachträgliche Messung anhand der in der klinischen Routine angefertigten Transthorakalen-Echokardiografie-(TTE)-Aufnahmen. Dabei wurde primär die parasternale Achse (siehe Abbildung 8) verwendet. War die parasternale Achse nicht ideal auffindbar und somit unbrauchbar, wurde die apikale Achse (siehe Abbildung 9) genutzt.

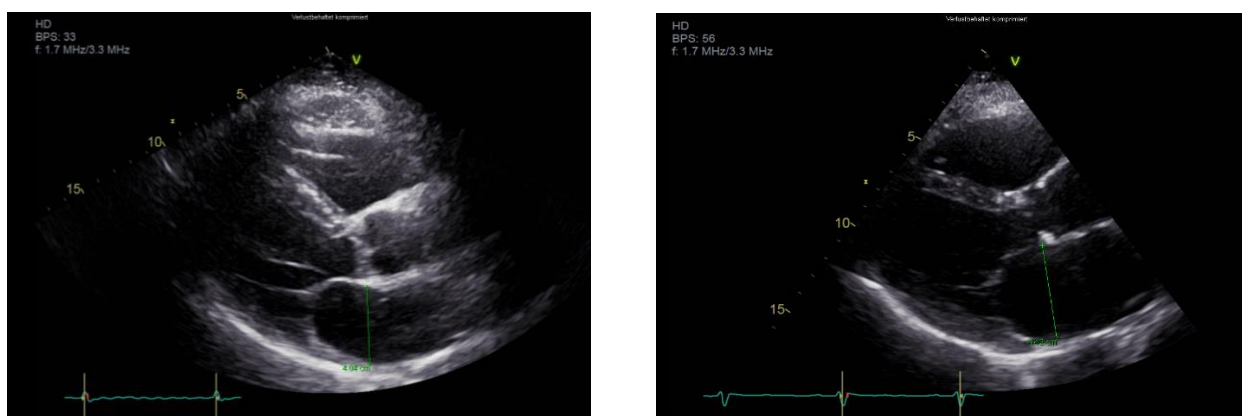


Abbildung 8: Größenbestimmung des linken Atriums – Echokardiografie in parasternaler Achse (links: Patient\*in 88 mit 40 mm; rechts Patient\*in 111 mit 44 mm)

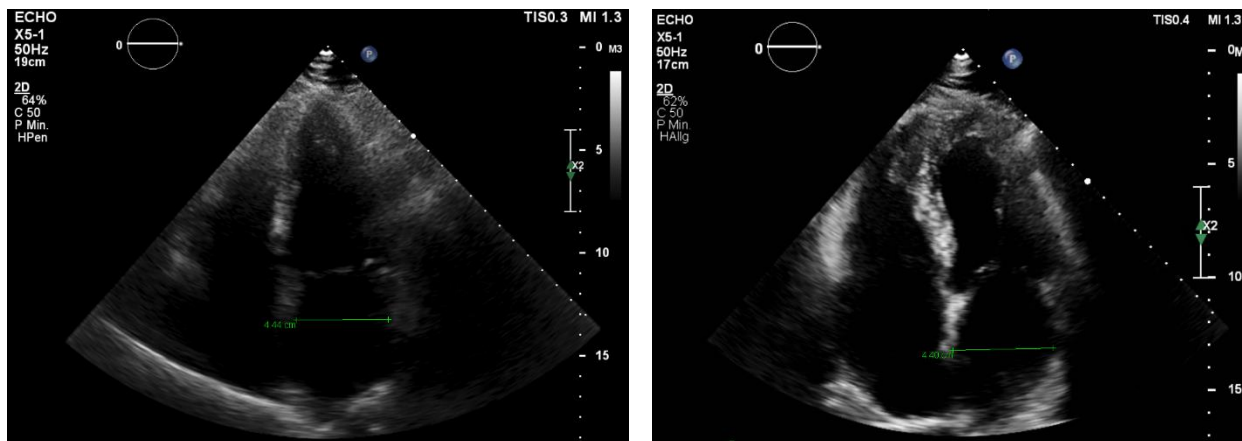


Abbildung 9: Größenbestimmung des linken Atriums – Echokardiografie in apikaler Achse (links: Patient\*in 87 mit 44 mm; rechts: Patient\*in 45 mit 44 mm)

Eine transthorakale Echokardiografie (TTE) wurde nach der Ablation am selben Tag durchgeführt, um einen Perikarderguss auszuschließen. Patient\*innen wurden kontaktiert und zu einem Follow-up Termin nach drei Monaten in die Ambulanz eingeladen und es wurden Maßnahmen (24-Stunden-Holter-EKG oder 12-Kanal-EKG) ergriffen, um Frührezidive oder Arrhythmie-Rezidive zu rechtzeitig zu erkennen.

## 2.4 Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden mittels Mittelwert  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM) dargestellt. Bei kategorialen Variablen wurden die absoluten Zahlen oder Prozentanteile angegeben. Die statistische Analyse erfolgte zum größten Teil rein deskriptiv unter Verwendung statistischer Kennzahlen wie Mittelwert, Maximum, Minimum und Median. Zusätzlich sollten die Patientencharakteristika (siehe Kapitel 3.1), wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahmen, oder EHRA-Klassifikation dargestellt werden (56). Für die statistische Analyse wurden t-Tests oder Varianzanalysen (engl. analysis of variance, ANOVA) für ungepaarte Daten genutzt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  festgelegt (126). Soweit binäre Variablen analysiert wurden, fand der Pearson Chi-Quadrat-Test Anwendung. Wenn metrische Variablen betrachtet wurden, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Zur Analyse der Datensätze wurde das *Statistical package for social science* (SPSS)-Statistik Programm (Version 26), GraphPad Prism 9 und Microsoft Excel verwendet. Zur Analyse einer möglichen Korrelation zwischen zwei Parametern (Größe des linken Vorhofs / LAVI, Ablationsdauer / Läsionen pro Eingriff) wurde eine lineare Regressionsanalyse verwendet. Die Prüfung der Normalverteilungsannahme der Variablen erfolgte über Histogramme. Die Verteilung der Lagemaße der Ablationsparameter wurde mittels Boxplot-Diagrammen mit Minimum, Maximum, Median sowie unteren und oberen Quartilsgrenzen dargestellt. Vergleichende Subgruppenanalysen (Patienten/Patientinnen, VHF/AT) erfolgten über „linear gemischte Modelle“, bei denen die Mittelwerte der Daten, Varianzen und Kovarianzen analysiert und auf das Vorhandensein signifikanter Unterschiede überprüft wurden.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten- und Krankheitscharakteristika

Insgesamt wurden 108 Proband\*innen in der Studie untersucht. In allen drei Gruppen (persistierendes VHF, paroxysmales VHF, AT) waren weniger Frauen als Männer vertreten. Tabelle 1 listet die Patienten- und Krankheitscharakteristika auf.

*Tabelle 1: Klinische Merkmale im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen (ergänzt nach (126))*

Klinische Merkmale	Gesamtkollektiv n=108	Patient*innen mit VHF n =86 (persistierend n=41, pa- roxysmal n=45)	Patient*innen mit AT n=22
Alter (Jahre)	66±1 n=108	66±1 n=86	67±2 n=22
Männlich/Weiblich	68/40 (63/37 %)	55/31 (64/36 %)	13/9 (59/41 %)
Größe linkes Atrium (mm)	40.9±0.7 n=78	40.4±0.8 n=65	43.1±1.3 n=13
LVEF (%)	51±1 (n=81) n=81	51±1 n=67	49±3 n=14
Antiarrhythmische Therapie erfolglos	20 (19 %)	11 (13 %)	9 (41 %)
CHA2DS-VASc-Score	2.9±0.2 n=84	2.8±0.2 n=69	3.2±0.4 n=15
EHRA-Klasse	2.4±0.1 n=88	2.4±0.1 n=70	2.4±0.2 n=18
NYHA-Klasse	2.4±0.2 n=20	2.2±0.2 n=13	2.9±0.3 n=7
Schrittmacher	13 (12 %)	8 (9 %)	5 (22 %)
Hypertonie	102 (94 %)	81 (94 %)	21 (95 %)
IDDM/NIDDM	18 (17 %)	15 (17 %)	3 (14 %)
KHK	33 (31 %)	29 (34 %)	4 (18 %)
Schlafapnoe-Syndrom	3 (3 %)	3 (3 %)	0 (0 %)

Ergebnisse

Klinische Merkmale	Gesamtkollektiv n=108	Patient*innen mit VHF n =86 (persistierend n=41, pa- roxysmal n=45)	Patient*innen mit AT n=22
Schlaganfall/TIA	12 (11 %)	9 (10 %)	3 (14 %)
Marcumar Einnahme nach Schlaganfall/TIA	11 (92 %)	9 (100 %)	2 (67 %)
Herzfehler (AI, PI, TI, MI, AS)	94 (87 %)	73 (85 %)	21 (96 %)

AI = Aorten-Insuffizienz, AS = Aortenklappen-Stenose, AT = atriale Tachykardie, EHRA = European Heart Rhythm Association, IDDM = Insulin dependent diabetes mellitus, KHK = Koronare Herzerkrankung, LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MI = Mitralklappen-Insuffizienz, NIDDM = non insulin dependent diabetes mellitus, NYHA = New York Heart Association, PI = Pulmonalklappen-Insuffizienz, TI = Trikuspidalklappen-Insuffizienz, TIA = Transitorische ischämische Attacke, VHF = Vorhofflimmern

Das Durchschnittsalter der Patient\*innen betrug  $66 \pm 1$  Jahre. Patient\*innen mit VHF waren knapp ein Jahr jünger als AT- Patient\*innen. Der mittlere Durchmesser des linken Atriums betrug  $40.9 \pm 0.7$  mm, die LVEF  $51 \pm 1$  %. Bei 19 % der Patient\*innen hatte eine anti-arrhythmische Therapie im Rahmen der Rhythmuskontrolle den regelrechten Sinusrhythmus nicht wiederherstellen können. In der AT-Gruppe hatten 41 % Patient\*innen vorab Antiarrhythmika erhalten und in der Gruppe mit persistierendem bzw. paroxysmalen VHF 15 % bzw. 11 %. Der mittlere CHA2DS-VASc-Score betrug  $2.9 \pm 0.2$  (entspricht einem mittleren Schlaganfallrisiko von 2,9 % pro Jahr). 70 Patient\*innen (41 Patienten und 29 Patientinnen) hatten einen CHA2DS-VASc-Score von  $\geq 2$ . Vier der fünf männlichen Patienten hatten einen CHA2DS-VASc-Score von 1. Die durchschnittliche EHRA- (entspricht milden bis moderaten VHF-Symptomen) und NYHA-Klasse (entspricht einer leichten bis schweren Herzinsuffizienz-Symptomatik) lag jeweils bei 2.4.

13 Patient\*innen trugen einen Herzschrittmacher. Wie auch die Medikamenteneinnahme verdeutlicht (siehe Tabelle 2), litten fast alle Patient\*innen (94 %) an einer Hypertonie. An einem (nicht)insulinabhängigen Diabetes mellitus waren 17 % der Patient\*innen erkrankt. Weiterhin litten 31 % an einer KHK und 3 % an einem Schlafapnoe-Syndrom 11 % aller Patient\*innen hatten bereits eine TIA bzw. einen Schlaganfall erlitten. Bei 87 % der Patient\*innen des Gesamtkollektivs waren Herzfehler (z. B. Aorten-Insuffizienz, Mitralklappen-Insuffizienz, Trikuspidalklappen-Insuffizienz, Pulmonalklappen-Insuffizienz, Aortenklappen-Stenosen) diagnostiziert worden.

### 3.2 Präinterventionelle Medikation

Tabelle 2 listet die Medikation der Patient\*innen im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen auf. Einige der erhobenen Medikamentengruppen (Alphablocker, Acetylsalicylsäure, Aldosteron-Antagonisten, Bisphosphonate, Supplements (Fischöl), Thrombozyten-Aggregationshemmer, Glukokortikoide, Beta-2-Sympathomimetika, Heparin, Immunsuppressiva, Opioide, Analgetika, Medikamente nach der Entlassung) werden wegen fehlender bzw. unvollständiger Datenmaterial oder fehlender Relevanz nicht aufgeführt. 86.1 % (74/86) der VHF- und 62.2 (15/22) der AT-Patient\*innen nahmen Betablocker und in beiden Gruppen >30 % der Patient\*innen zusätzlich Statine ein. Der Anteil mit einer Angiotensin-Converting-Enzyme-(ACE)-Inhibitor- sowie Angiotensin-1-Rezeptor-(AT1R)-Antagonisten-Medikation lag mit 62.8 % in der VHF-Gruppe leicht über den 59.1 % in der AT-Gruppe. Die Einnahme von Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Flecainid) unterschied sich deutlich zwischen den Gruppen (12.79 % (11/86) VHF-Gruppe vs. 40.91 % (9/22)). 89.53 % (77/86) der Patient\*innen der VHF-Gruppe und 95.5 % (21/22) der Patient\*innen der AT-Gruppe erhielten OAK im Rahmen der Frequenzkontrolle. Ein Großteil der Patient\*innen mit OAK erhielten NOAKS, deutlich seltener wurden Vitamin-K-Antagonisten (Phenprocoumon) verwendet. Alle 70 Patient\*innen mit einem CHA2DS-VASc-Score von  $\geq 2$  wurden mittels OAK therapiert. Weiter nahmen vier der fünf männlichen Patienten mit einem CHA2DS-VASc-Score von 1 ebenfalls OAK ein. 19 Patient\*innen nahmen Schilddrüsenmedikamente ein. Bei 15 Patient\*innen (13.9 %) wurde eine Hypothyreose mit L-Thyroxin behandelt und bei vier Erkrankten (3.7 %) eine Hyperthyreose mit Thiamazol. 7.4 % der Patient\*innen nahmen Antidepressiva ein, 42.6 % Diuretika, 28.7 % Calcium-Antagonisten und 10.2 % Cholecalciferol.

*Tabelle 2: Medikation im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen (ergänzt nach (126))*

Medikamente	Gesamt-kollektiv n=108	Patient*innen mit VHF n=86 (persistierend n=41, paroxysmal n=45)	Patient*innen mit AT n=22
<b>Betablocker</b>	89 (82.4 %)	74 (86.1 %)	15 (68.2 %)
<b>Statine</b>	36 (33.3 %)	29 (33.7 %)	7 (31.8 %)
<b>ACE-Inhibitoren/AT1R-Antagonisten</b>	67 (62.0 %)	54 (62.8 %)	13 (59.1 %)

Ergebnisse

Medikamente	Gesamt-kollektiv n=108	Patient*innen mit VHF n=86 (persistierend n=41, paroxysmal n=45)	Patient*innen mit AT n=22
<b>Antiarrhythmika</b>	20 (18.5 %)	11 (12.8 %)	9 (40.9 %)
<b>OAKs gesamt</b>	98 (90.7 %)	77 (89.5 %)	21 (95.5 %)
Phenprocoumon	9 (8.3 %)	4 (4.7 %)	5 (22.7 %)
NOAKS	89 (82.4 %)	73 (84.9 %)	16 (72.7 %)
<b>L-Thyroxin</b>	15 (13.9 %)	11 (12.8 %)	4 (18.2 %)
<b>Thiamazol</b>	4 (3.7 %)	3 (3.5 %)	1 (4.6 %)
<b>Antidepressiva</b>	8 (7.4 %)	6 (7.0 %)	2 (9.1 %)
<b>Diuretika</b>	46 (42.6 %)	36 (41.9 %)	10 (45.5 %)
<b>Calcium-Antagonisten</b>	31 (28.7 %)	26 (30.2 %)	5 (22.7 %)
<b>Cholecalciferol</b>	11 (10.2 %)	7 (8.2 %)	4 (18.2 %)

AT = atriale Tachykardie, ACE= Angiotensin-Converting-Enzyme; AT1R = Angiotensin-1-Rezeptor, NOAKs = neue orale Antikoagulantien, OAKs = orale Antikoagulantien, VHF = Vorhofflimmern

### 3.3 Präinterventionelle Laborparameter

In der folgenden Tabelle 3 werden die Durchschnittswerte der Laborparameter der Patient\*innen vor dem Eingriff gelistet. Dokumentiert wurden Schilddrüsenparameter (TSH-, T3-, T4-, fT3-, fT4-Werte), der Kreatinin-Wert, Hämoglobin, CRP, aPTT und Kalium.

Tabelle 3: Laborparameter im Gesamtkollektiv und in den Erkrankungsgruppen

Laborparameter	Gesamtkollektiv n=108	Patient*innen mit VHF n =86 (persistierend n=41, paroxysmal n=45)	Patient*innen mit AT n=22
<b>TSH (µIU/ml)</b>	n=105 1.6±0.2	n=83 1.6±0.2	n=22 1.3±0.2
<b>T3 (µg/l)</b>	n=7 0.96±0.07	n=5 0.9±0.1	n=2 0.97±0.09
<b>T4 (nmol/l)</b>	n=4 53.8±5.4	n=3 51.0±6.5	n=1 62.3±0.0
<b>fT4 (pmol/l)</b>	n=18 14.1±0.6	n=12 14.2±0.8	n=6 13.8±0.95

Ergebnisse

Laborparameter	Gesamtkollektiv n=108	Patient*innen mit VHF n =86 (persistierend n=41, paroxysmal n=45)	Patient*innen mit AT n=22
<b>fT3 (ng/l)</b>	n=16 3.1±0.07	n=11 3.2±0.07	n=5 2.97±0.16
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	n=108 1.1±0.07	n=86 1.1±0.08	n=22 1.0±0.05
<b>Hämoglobin (g/dl)</b>	n=108 13.9±0.1	n=86 13.9±0.1	n=22 13.7±0.3
<b>CRP (mg/l)</b>	n=43 7.7±3.3	n=34 9.1±4.1	n=9 2.0±0.7
<b>aPTT (s)</b>	n=107 41.7±2.1	n=85 38.8±0.8	n=22 53.0±9.2
<b>Kalium (mmol/l)</b>	n=104 4.2±0.04	n=82 4.1±0.04	n=22 4.3±0.09

Daten als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes; aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, AT = atriale Tachykardie, CRP = C-Reaktives Protein, fT3 = freies Trijodthyronin, fT4 = freies Thyroxin, TSH = Thyreoida-stimulierendes Hormon, T3 = Trijodthyronin, T4 = Thyroxin,

Der durchschnittliche TSH Wert des Gesamtkollektivs lag bei 1.6±0.2 µU/ml. Im Durchschnitt ergab sich ein Kreatininwert von 1.1±0.07 mg/dl, ein Hämoglobinwert von 13.9±0.1 g/dl, ein Kaliumwert von 4.2±0.04 mmol/l sowie eine aPTT von 41.7±2.1 s. Das CRP konnte nur bei 43 Patient\*innen bestimmt werden und ergab einen durchschnittlichen Wert von 7.7±3.3 mg/l. Insgesamt wurden acht Werte mit einem CRP von >5mg/dl diagnostiziert.

### 3.4 Ablationsmodus

Bei den meisten Patient\*innen wurde die Ablation aufgrund von paroxysmalem und persistierendem VHF durchgeführt (80 % aller Eingriffe). Bei den übrigen 20 % war eine (komplexe) AT die Indikation für die Ablation (126). Bei den Patient\*innen mit paroxysmalem oder persistierendem VHF wurde am häufigsten eine De-novo-PVI durchgeführt, bei den AT-Patient\*innen dominierte die fokale Ablation. Tabelle 4 dokumentiert die Ablationsansätze in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Herzrhythmusstörung.

*Tabelle 4: Ablationsansätze in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Herzrhythmusstörung (126)*

<b>Ablationsarten</b>	<b>Gesamtkollektiv n=108</b>	<b>Patient*innen mit VHF n =86 (persistierend n=41, pa- roxysmal n=45)</b>	<b>Patient*innen mit AT n=22</b>
<b>PVI (total)</b>	95 (88 %)	86 (100 %)	9 (41 %)
<b>De-novo-PVI</b>	54 (50 %)	51 (59 %)	3 (14 %)
<b>Re-PVI</b>	41 (38 %)	35 (41 %)	6 (27 %)
<b>Dachlinie</b>	11 (10 %)	5 (6 %)	6 (27 %)
<b>Rechtes At- rium – CTI- Flattern</b>	10 (9 %)	8 (9 %)	2 (9 %)
<b>Fokal</b>	18 (17 %)	0 (0 %)	18 (82 %)
<b>Anteriore Mit- rallinie</b>	13 (12 %)	6 (7 %)	8 (36 %)
<b>Isthmus-Mit- rallinie</b>	8 (7 %)	2 (2 %)	6 (27 %)

AT = atriale Tachykardie, CTI = cavotrikuspidaler Isthmus, PVI = Pulmonalvenen-Isolation, VHF = Vorhofflimmern

Insgesamt erhielten 88 % der 108 Patient\*innen eine komplette PVI; in der Gruppe mit paroxysmalen bzw. persistierendem VHF betrug der Anteil 100 %, in der AT-Gruppe dagegen nur 41 %. Bei 38 % der Patient\*innen handelte es sich um eine Re-PVI. In den Erkrankungsgruppen lagen die Anteile der Patient\*innen mit Re-PVI bei 41 % in der Gruppe mit VHF und 27 % in der AT-Gruppe. Ablationen im Bereich der Dachlinie (27 %), der anterioren Mitrallinie (36 %) sowie im Bereich der Isthmus-Mitrallinie (27 %) wurden häufiger bei Patient\*innen mit AT durchgeführt. Die fokale Ablationsstrategie wurde ausschließlich bei Patient\*innen mit diagnostizierter AT verfolgt und betraf in dieser Gruppe 82 % (18/22). Zusätzliche Ablationen am CTI des rechten Atriums wurden bei 9 % der Patient\*innen durchgeführt.

### 3.5 Zusammenhang zwischen der Größe des linken Vorhofs und ablationsbezogenen Parametern

Abbildung 10 validiert die Messungen der Vorhofgröße: Das Vorhofvolumen (LAVI) sowie der Durchmesser zeigen eine lineare Korrelation.

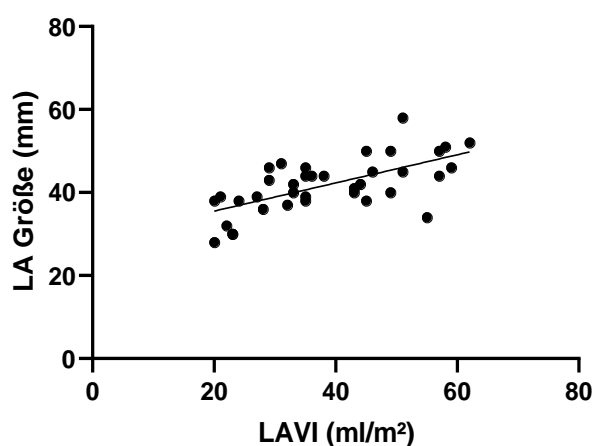


Abbildung 10: Korrelation zwischen Durchmesser und Volumen des linken Vorhofs (LA = linkes Atrium, gemessen in parasternaler Achse (mm)) und dem Left atrial volume index (LAVI in ml/m<sup>2</sup>) aus der apikalen Vierkammeransicht (126)

Die mittlere Größe des linken Vorhofs im Gesamtkollektiv betrug  $41 \pm 0.1$  mm. Die lineare Regressionsanalyse zeigt in Abbildung 10 eine positive Korrelation zwischen Durchmesser und Volumen des linken Vorhofs.

Zur Untersuchung der Hypothese, dass ein vergrößerter Vorhof auch mit quantitativen und qualitativen Veränderungen der Energie-Applikationen zur Ablation einhergeht, wurden die Größe des linken Vorhofs mit verschiedenen verfahrensbezogenen Parametern in Beziehung gesetzt. Wie aus Abbildung 11 ersichtlich zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen LA Größe und der durchschnittlichen RF-Zeit pro Eingriff sowie der Anzahl der Läsionen pro Eingriff.

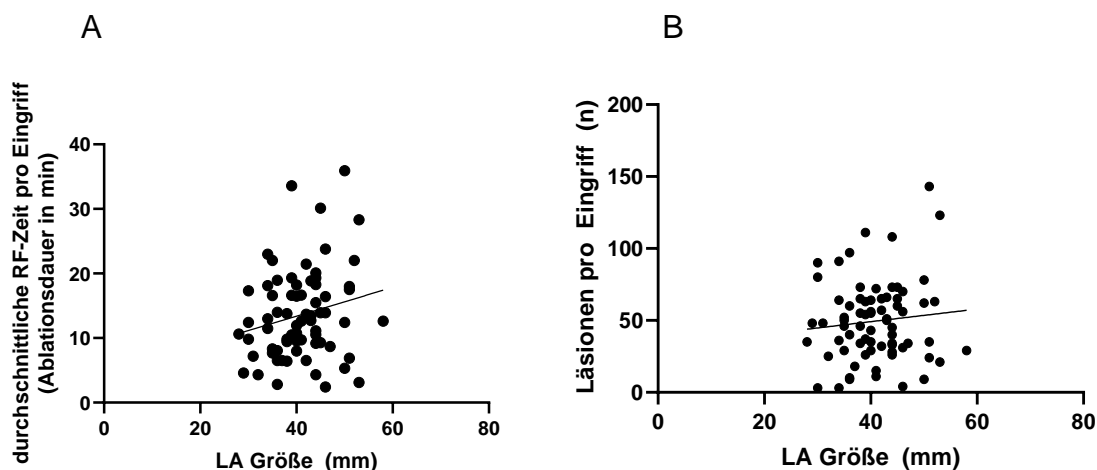


Abbildung 11: Korrelation der Ablationsdauer (A) bzw. der Läsionen pro Eingriff (B) mit der Größe des linken Vorhofs (LA) bei Patient\*innen mit Pulmonalvenen-Isolation (126)

### 3.6 Prozedurale Daten für RF-Episoden mit einem LSI $\geq 3.9$

Insgesamt wurden 9571 RF-Episoden bei allen Patient\*innen dokumentiert, dies ergab unter Berücksichtigung adäquater Energieabgabe insgesamt 7326 Läsionen zur weiteren Analyse. Nach dem Ablationsprotokoll der vorliegenden Studie (LSI  $\geq 3.9$ ) wurden 6100 RF-Episoden und 5777 Läsionen ausgewertet. Durchschnittlich wurden pro Patient\*in  $54 \pm 3$  RF-Läsionen erzeugt.



### 3.6.1 Ablationsparameter – VHF- vs. AT-Gruppe

Abbildung 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ablationsparameter in der VHF-Gruppe (86 Patient\*innen).

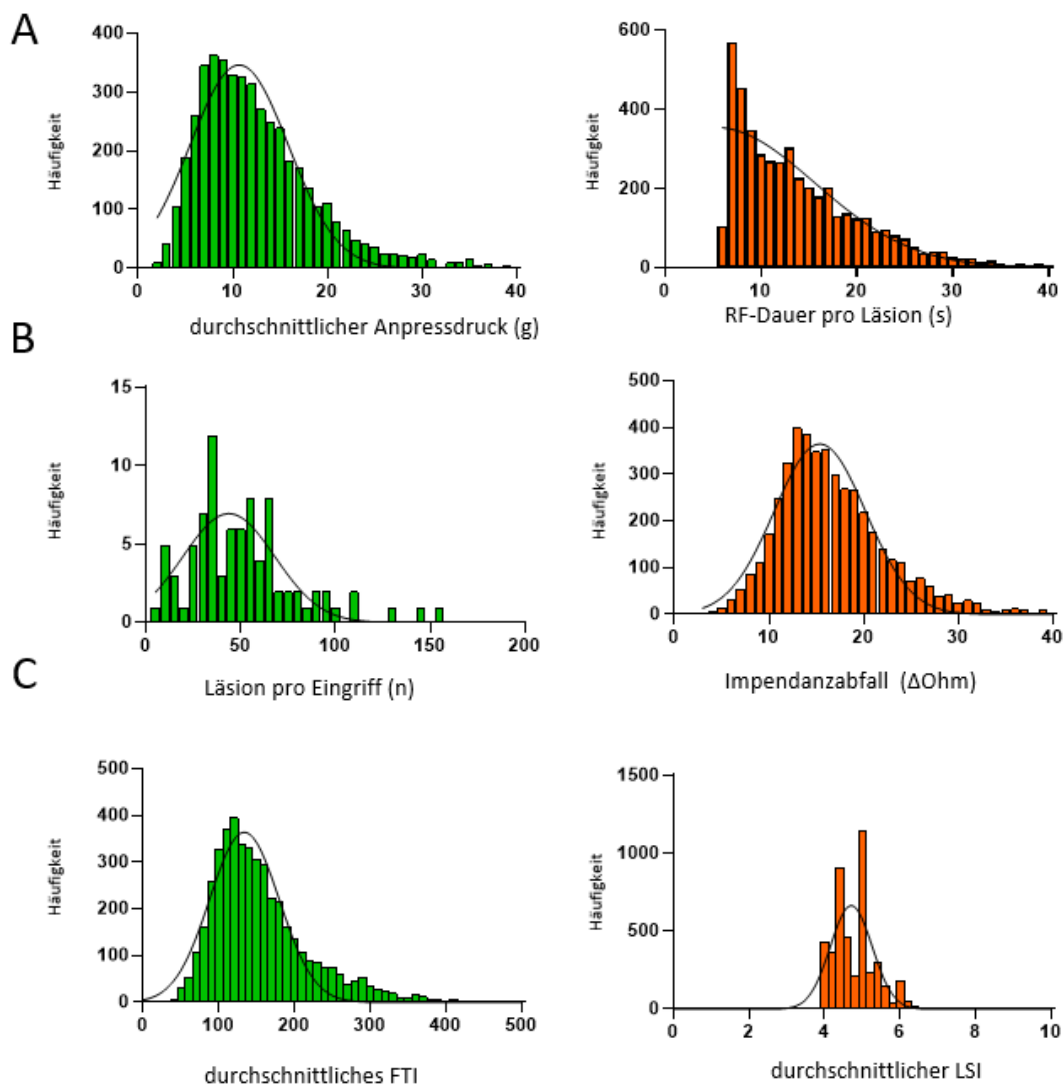


Abbildung 12: Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern ( $n = 86$  Patient\*innen) – (A) Anpressdruck und RF-Dauer pro Läsion, (B) Anzahl der Läsionen und Impedanzabfall, (C) mittleres Force-Time-Integral (FTI) und mittlerer Lesion size index (LSI) – Histogramme der Häufigkeitsverteilung mit Normalverteilungskurve (4641 eingeschlossene Läsionen, mit einem LSI  $\geq 3.9$ ) (126)

Abbildung 13 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Ablationsparameter in der AT-Gruppe (22 Patient\*innen).

Ergebnisse

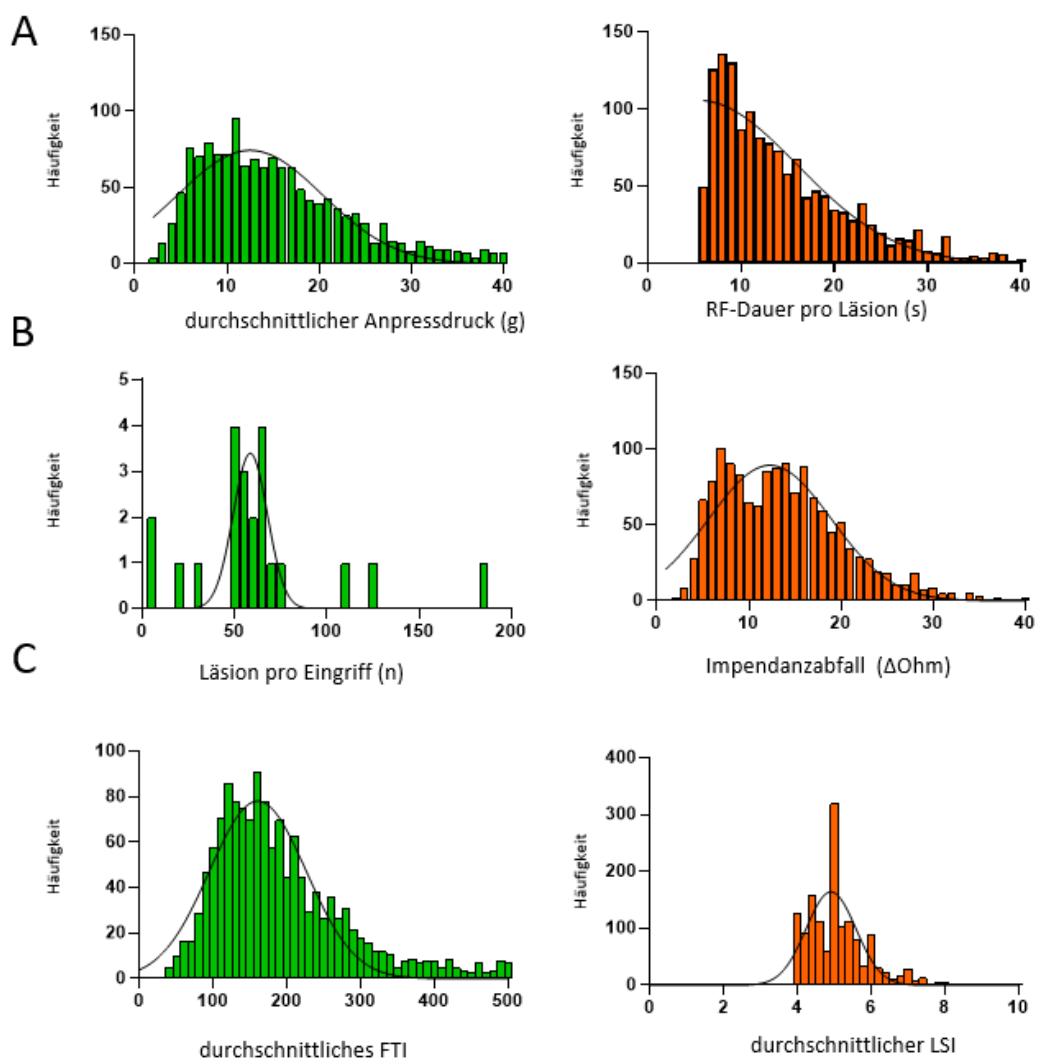


Abbildung 13: Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter bei Patient\*innen mit atrialer Tachykardie (n=22 Patient\*innen) – (A) Anpressdruck und RF-Dauer pro Läsion, (B) Anzahl der Läsionen und Impedanzabfall, (C) mittleres Force-Time-Integral (FTI) und mittlerer Lesion size index (LSI) – Histogramme der Häufigkeitsverteilung mit Normalverteilungskurve (1459 eingeschlossene Läsionen, mit einem LSI  $\geq 3.9$ ) (126)

Die Werte des mittleren Anpressdrucks (A, links in grün), des Impedanzabfalls (B, rechts in rot) und die durchschnittlichen FTI-Werte (C, links in grün) waren annähernd normal verteilt. Die restlichen Parameter (A, rechts in rot; B, links in grün; C, rechts in rot) wiesen keine Normalverteilung auf.

Zusammenfassend bestanden keine wesentlichen Unterschiede der Häufigkeitsverteilung zwischen VHF und AT Patienten.

### 3.6.2 Dauer des Eingriffs – VHF- vs. AT-Gruppe

Die Gesamtdauer des Eingriffs (Intervall zwischen Punktion und Entfernen der Schleusen aus der Leiste) im Gesamtkollektiv und in der VHF- bzw. AT-Gruppe ist in Abbildung 14 dargestellt.

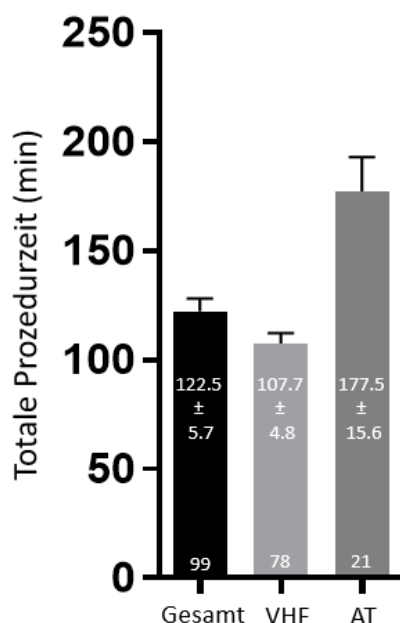


Abbildung 14: Durchschnittliche Gesamtdauer des Eingriffs im Gesamtkollektiv (schwarz) sowie in der Vorhofflimmer-(VHF)-Gruppe (hellgrau) und in der Gruppe mit atrialer Tachykardie (AT) (dunkelgrau) (ergänzt nach (126)) Zahlen oberhalb der x-Achse entsprechen der Anzahl der Werte

Die Dauer zwischen Punktion und Verschluss wurde bei 99 der 108 Patient\*innen dokumentiert. Die mittlere Gesamtdauer des Eingriffs betrug  $122.5 \pm 5.7$  min (Spanne 24–259 min). Für 78 der 86 VHF-Patient\*innen lagen die Prozedurzeiten vor. Die durchschnittliche Prozedurdauer betrug  $107.7 \pm 4.8$  (Spanne: 24–251 min). In der AT-Gruppe wurden bei 21 von 22 Patient\*innen die Prozedurdauer dokumentiert. Die mittlere Prozedurdauer betrug  $177.5 \pm 15.6$  (Spanne: 77–331 min).

Die mittlere RF-Gesamtzeit (berechnet aus der „RF time sec“) betrug im Gesamtkollektiv  $16.6 \pm 0.9$  min (Spanne 3.4–39.9 min), die mittlere RF-Zeit pro Läsion  $14.6 \pm 0.1$  s (Spanne 6–50 s).

### 3.6.3 Ablationsparameter nach Ablationsregionen

In der folgenden anatomischen 3D-Karte (Abbildung 15) des linken Vorhofs werden die Ziel-LSI-Werte für die verschiedenen Ablationsregionen grafisch dargestellt. Die gestrichelten Linien symbolisieren die Bereiche, in denen ablatiert wird.

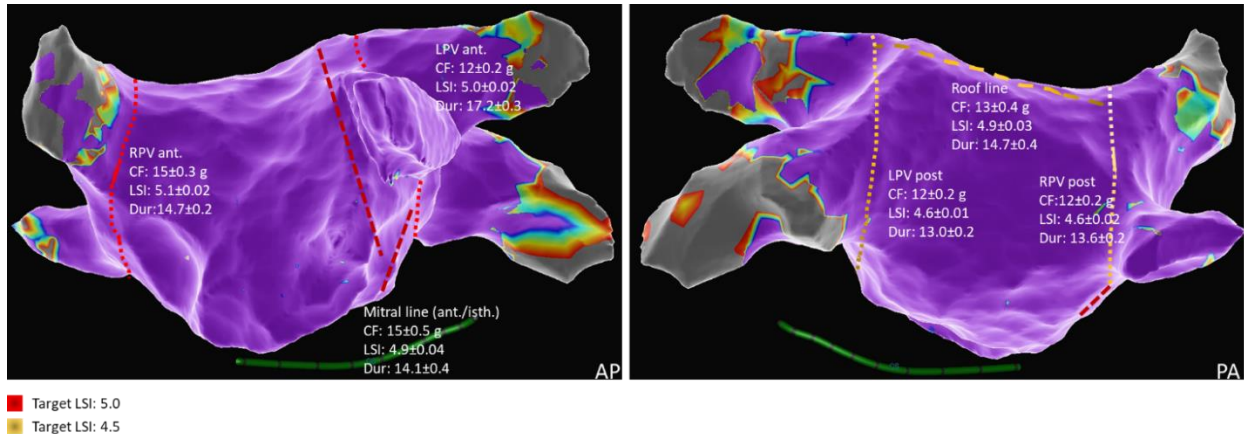


Abbildung 15: Dreidimensionale elektroanatomische Karte des linken Atriums in anterior-posterior (AP) und posterior-anterior (PA) Ansicht mit Angabe der Radiofrequenz-(RF)-Ablationsstellen, dem jeweiligen Anpressdruck (CF in g), des Lesion size Index (LSI) und der RF-Dauer (s pro Läsion) (126)

Abbildung 16 zeigt den mittleren LSI (A), die RF-Dauer pro Läsion (B), das FTI (C) sowie den Anpressdruck (D) für verschiedene atriale Ablationsstellen im Gesamtkollektiv.

Ergebnisse

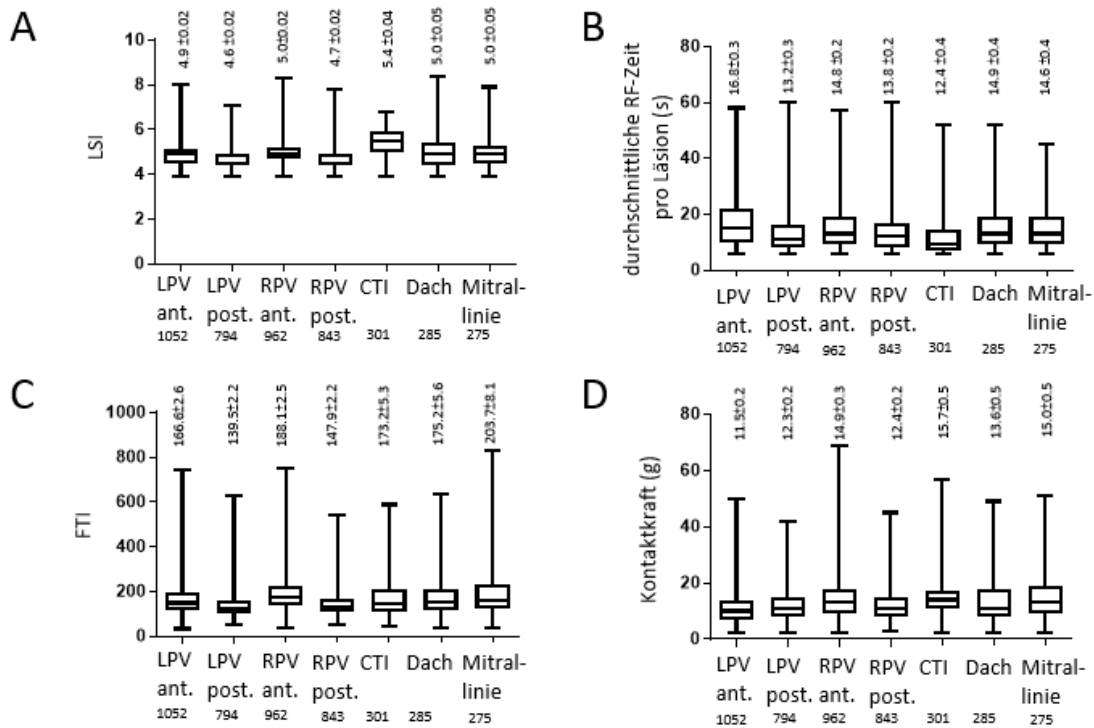


Abbildung 16: Ablationsparameter in der Gesamtpopulation (A) Lesion size index (LSI), (B) Radiofrequenz-(RF)-Zeit pro Läsion, (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Anpressdruck an den Ablationsstellen (ant. = anterior; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus; LPV = linke Pulmonalvene; post. = posterior; RPV = rechte Pulmonalvene) bei einem LSI  $\geq 3.9$ , die Anzahl der Datenpunkte ist unter den Ablationsorten gelistet (126)

Der mittlere LSI am vorderen Teil des linken Atriums betrug  $5.1 \pm 0.02$  (Spanne 8.0–4.4) und am hinteren Teil des linken Atriums  $4.6 \pm 0.02$  (Spanne 7.1–3.9). Auch die anderen Ablationsorte wie der CTI, das Dach und die Mitral-linie wiesen LSI-Werte um 5 auf. Die mittlere RF-Zeit bis zum Erreichen des Ziel-LSI von 5 im Bereich der Vorderwand betrug  $17.3 \pm 0.3$  s (Spanne 6–55.8 s). Der Ziel-LSI von 4.5 im Bereich der Hinterwand wurde nach durchschnittlich  $13.2 \pm 0.2$  s (Spanne 6–60 s) erreicht. Das mittlere FTI im Bereich der Vorderwand lag mit  $182.5 \pm 2.9$  deutlich über dem FTI im Bereich der Hinterwand mit  $139.5 \pm 2.2$ . Das größte mittlere FTI wurde im Bereich der Mitral-linie mit  $203.7 \pm 8.1$  detektiert. Weiter bestanden Unterschiede beim angewendeten Anpressdrucks zwischen den Ablationsorten. Im Bereich des CTI war der mittlere Anpressdruck mit  $15.7 \pm 0.5$  g am höchsten. Der Anpressdruck während der Läsionsbildung an der Vorder- und Hinterwand unterschieden sich mit  $12.4 \pm 0.2$  g und  $12.3 \pm 0.2$  g kaum.

Ergebnisse

Abbildung 17 und 18 stellen den mittleren LSI (A), die RF-Dauer pro Läsion (B), das FTI (C) sowie den Anpressdruck (D) für verschiedene atriale Ablationsstellen bei Patient\*innen mit VHF und AT.

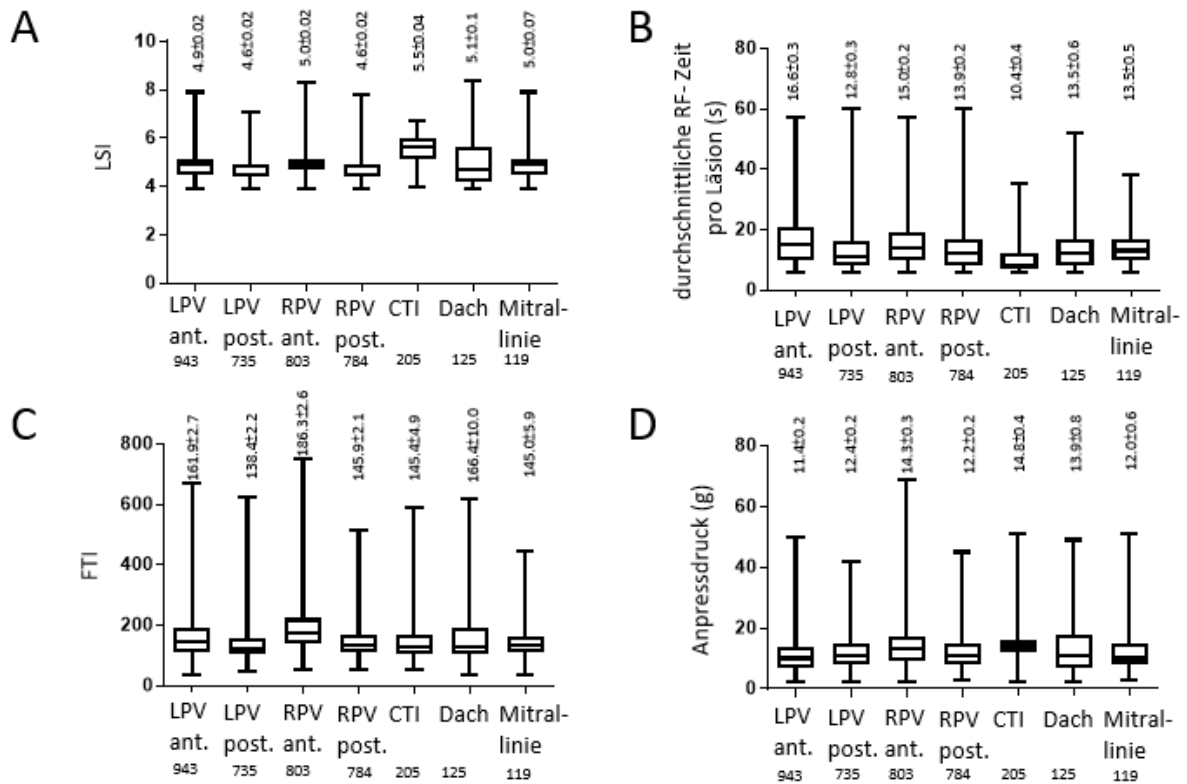


Abbildung 17: Ablationsparameter der 86 Patient\*innen der Vorhofflimmer-(VHF)-Gruppe – (A) Lesion size index (LSI), (B) Radiofrequenz-(RF)-Zeit pro Läsion, (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Anpressdruck an den Ablationsstellen (ant. = anterior; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus; LPV = linke Pulmonalvene; post. = posterior; RPV = rechte Pulmonalvene) bei einem LSI  $\geq 3.9$ , die Anzahl der Datenpunkte ist unter den Ablationsorten gelistet (126)

Ergebnisse

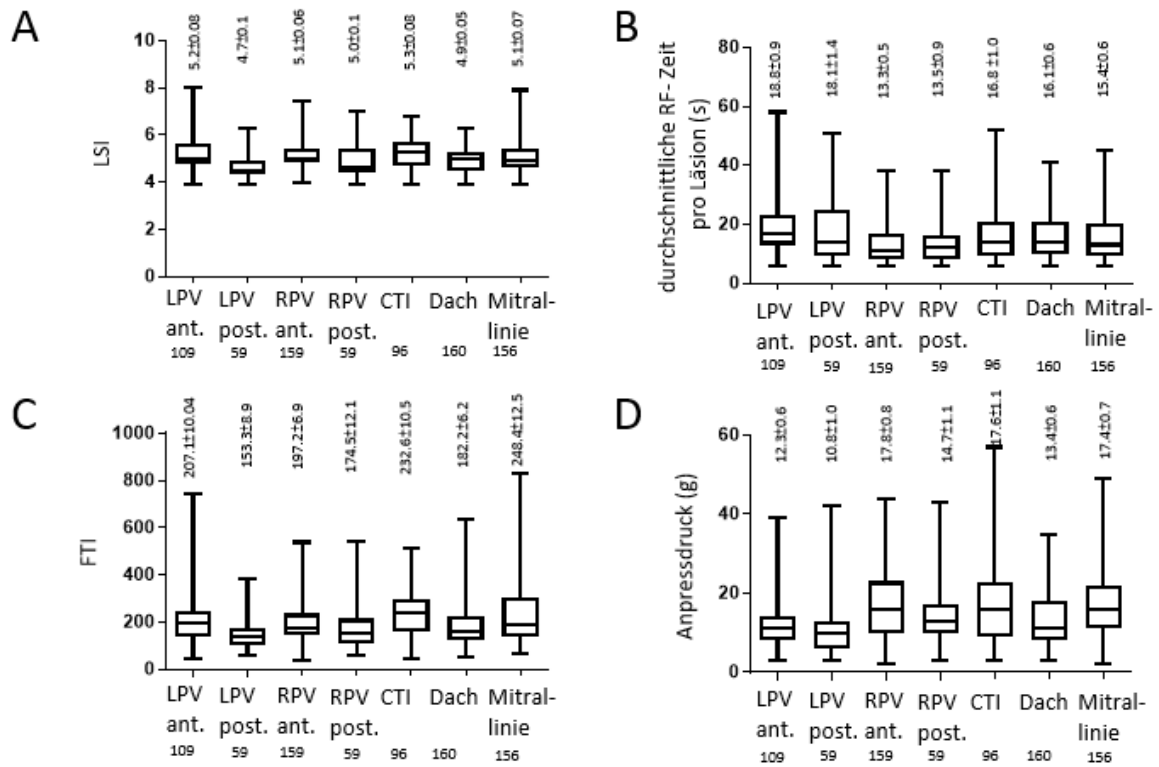


Abbildung 18: Ablationsparameter der 22 Patient\*innen mit atrialer Tachykardie – (A) Lesion size index (LSI), (B) Radiofrequenz-(RF)-Zeit pro Läsion, (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Anpressdruck an den Ablationsstellen (ant. = anterior; CTI = cavotrikuspidaler Isthmus; LPV = linke Pulmonalvene; post. = posterior; RPV = rechte Pulmonalvene) bei einem LSI  $\geq 3.9$ , die Anzahl der Datenpunkte ist unter den Ablationsarten gelistet (126)

Ein wesentlicher Unterschied der beiden Erkrankungsgruppen bestand bei den FTI-Werten. Die AT-Gruppe zeigte an allen Ablationsstellen höhere Werte. Die durchschnittliche RF-Dauer pro Läsion war im Bereich des rechten Atriums in der VHF-Gruppe leicht länger als in der AT-Gruppe. An den anderen Ablationsorten war hingegen die durchschnittliche RF-Dauer pro Läsion in der AT-Gruppe länger. Beim LSI bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Weitere Unterschiede werden aufgrund fehlender Relevanz nicht näher aufgeführt.

### 3.7 Prozedurale Daten der RF-Episoden in Abhängigkeit vom LSI

Der LSI wurde während des gesamten Eingriffs registriert. Aufgrund des LSI-gesteuerten HPSP-Ablationsansatzes variierte dieser erheblich. Teilweise wurden „kein LSI gemeldet“ oder LSI-Werte  $< 3.9$  bedingt durch eine vorzeitige Beendigung der Energiezufuhr

Ergebnisse

detektiert. Der maximal registrierte LSI lag bei 9.7 (126). Abbildung 19 zeigt die RF-Dauer, das FTI, der Anpressdruck und der Impedanzabfall in den Kategorien kein LSI, LSI < 3.9, LSI  $\geq$  3.9 und  $\leq$  5.5 und LSI > 5.5 für die 9571 RF-Episoden (mit 7326 erfolgreichen Läsionen) im Gesamtkollektiv.

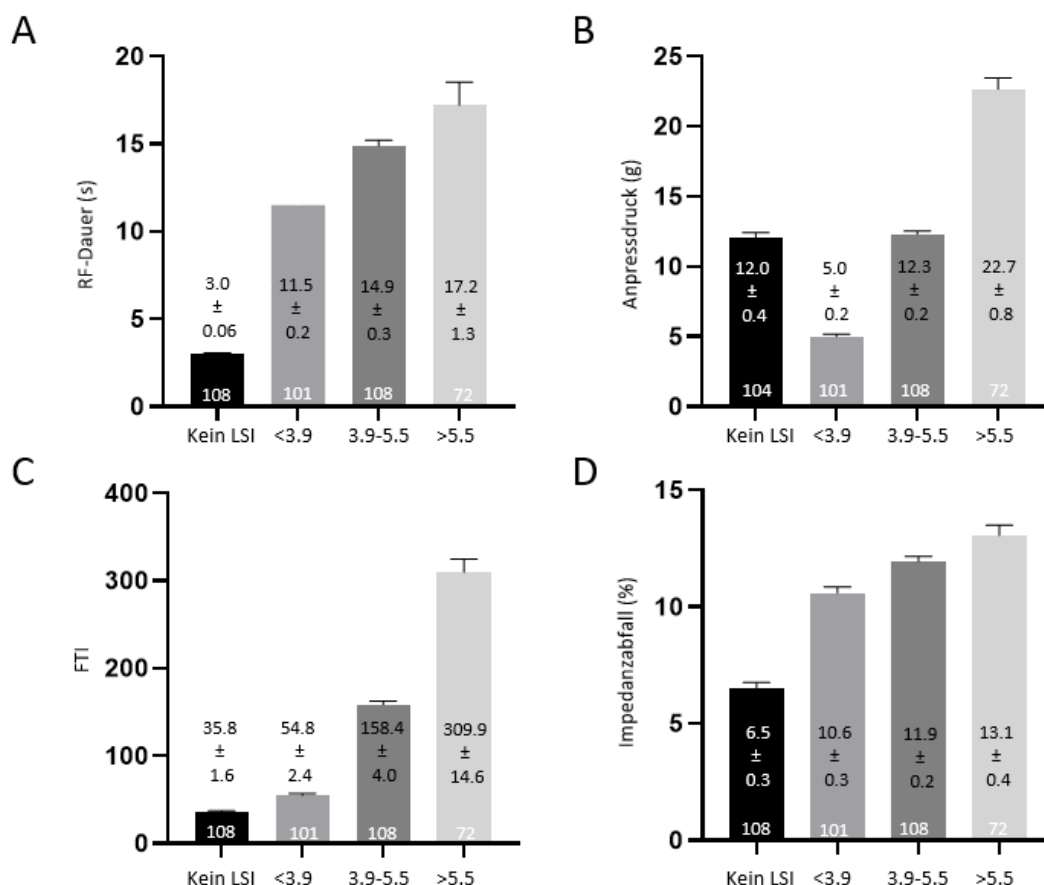


Abbildung 19: Ablationsparameter im Gesamtkollektiv – (A) Radiofrequenz-(RF)-Dauer (s), (B) mittlerer Anpressdruck (g), (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Impedanzabfall (%) für Läsionen ohne Lesion size index (LSI), LSI < 3.9, LSI 3.9–5.5 oder > 5.5, (Zahlen in den Säulen = Anzahl der Patient\*innen) (126)

Bei allen 108 Untersuchten wurde zeitweilig kein LSI detektiert, da die RF-Applikation aufgrund von Patientenbewegung vorzeitig abgebrochen wurde oder der Gewebekontakt zur automatisierten LSI Kalkulation nicht adäquat war. Bei 101 Patient\*innen wurde mindestens einmal ein LSI < 3.9 gemessen. LSI-Werte im Bereich von 3.9–5.5 kamen bei allen Patient\*innen vor. Bei 72 Patient\*innen lag bei mindestens einer RF-Energieabgabe ein erhöhter LSI > 5.5 vor. Ursachen für einen vorzeitigen Abbruch der Energieabgabe



Ergebnisse

waren sehr hohe oder niedrige Kontaktkräfte. Bei höheren LSI-Werten wurde eine Zunahme der RF-Dauer, des FTI und des Impedanzabfalls beobachtet. Die RF-Episoden mit unbestimmten LSI-Werten zeigten aufgrund des vorzeitigen Abbruchs mit  $3.0 \pm 0.06$  s die kürzeste RF-Dauer. Bei RF-Episoden mit einem LSI  $< 3.9$  betrug die mittlere RF-Dauer  $11.5 \pm 0.2$  s, bei RF-Episoden im Ziel-LSI-Bereich von  $3.9-5.5$   $14.9 \pm 0.3$  s und bei RF-Episoden mit einem LSI  $> 5.5$   $17.2 \pm 1.3$  s. Selbst bei hohen LSI-Werten  $> 5.5$ , einer RF-Dauer von  $17.2 \pm 1.3$  s und einem Anpressdruck von  $22.7 \pm 0.8$  g wurden bei keiner der 9571 RF-Anwendungen „steam pops“ wahrgenommen. Auch andere unerwünschte Ereignisse blieben aus (126).

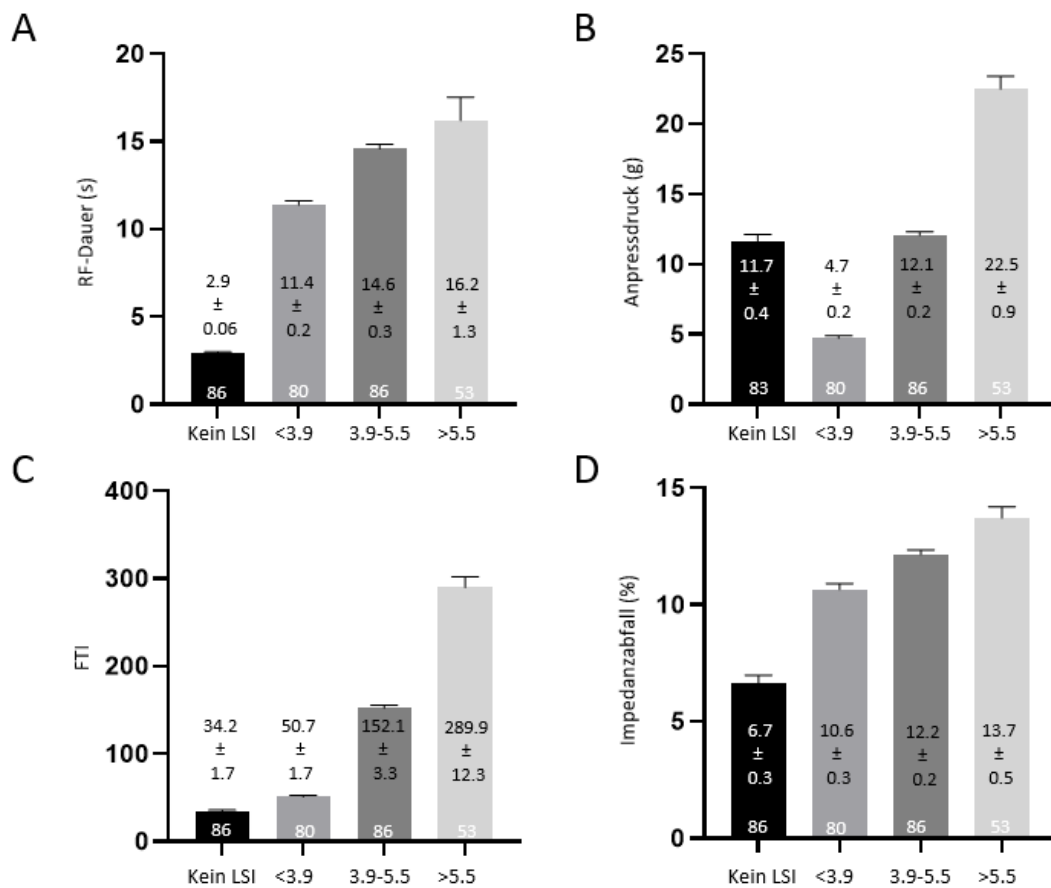


Abbildung 20: Ablationsparameter bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern (VHF) – (A) Radiofrequenz-(RF)-Dauer (s), (B) mittlerer Anpressdruck (g), (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Impedanzabfall (%) für Läsionen ohne Lesion size index (LSI), LSI  $< 3.9$ , LSI  $3.9-5.5$  oder  $> 5.5$ , Zahlen in den Säulen = Anzahl der Patient\*innen

Ergebnisse

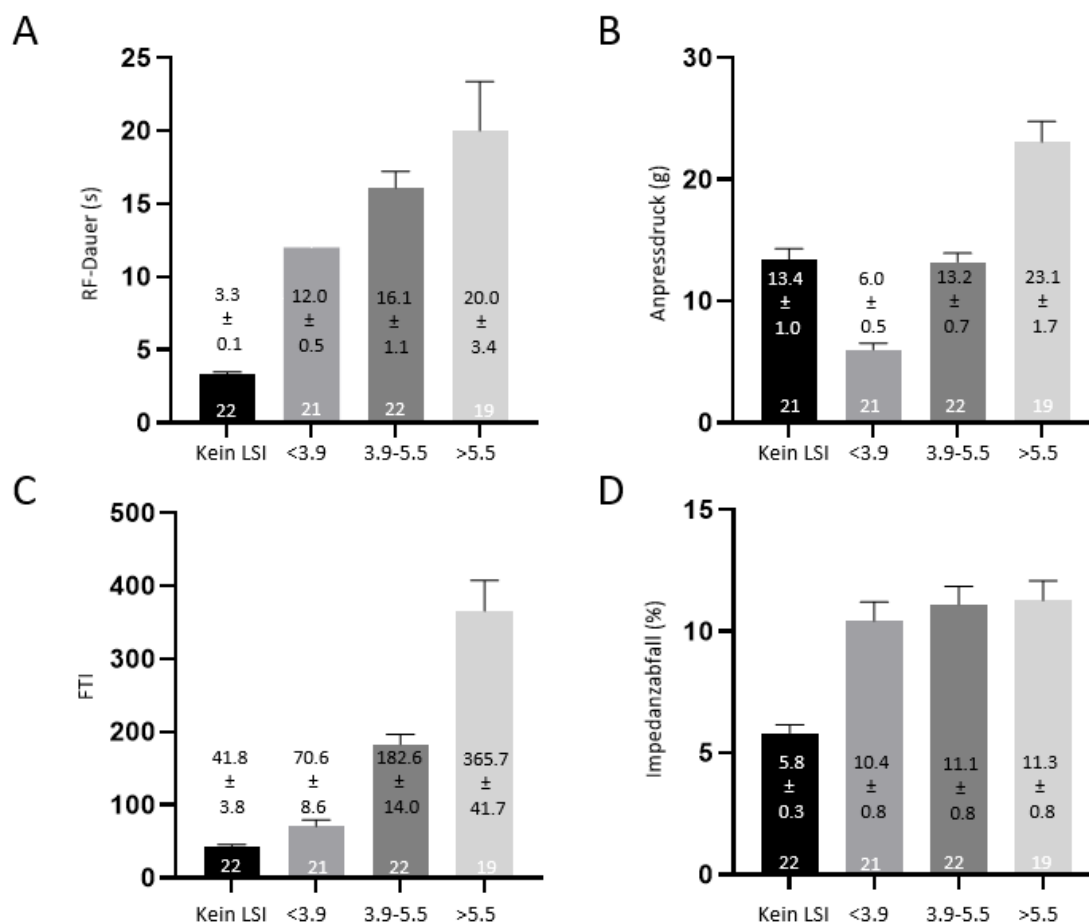


Abbildung 21: Ablationsparameter bei Patient\*innen atrialer Tachykardie (AT) (A) Radiofrequenz-(RF)-Dauer (s), (B) mittlerer Anpressdruck (g), (C) Force-Time-Integral (FTI), (D) mittlerer Impedanzabfall (%) für Läsionen ohne Lesion size index (LSI), LSI < 3.9, LSI 3.9–5.5 oder > 5.5, Zahlen in den Säulen = Anzahl der Patient\*innen)

In allen LSI-Kategorien (siehe Abbildung 20 und 21) zeigten die RF-Dauer, der Anpressdruck und das FTI in der AT-Gruppe höhere Werte als in der VHF Gruppe. Nur der Impedanzabfall war bei Ablationen der VHF-Patient\*innen im Vergleich zu AT-Patient\*innen größer.

Die Ablationsläsionen ohne LSI (n=2502) oder mit einem LSI < 3.9 (n=969) wurden als ineffektiv klassifiziert. Zusammen mit den 6100 RF-Episoden mit einem LSI ≥ 3.9 ergibt sich die Gesamtsumme von 9571 RF-Episoden. Diese Läsionen waren gleichmäßig über die verschiedenen Ablationsstellen verteilt.

## Ergebnisse

---

Abbildung 22 zeigt die Durchschnittswerte der Parameter LSI, FTI, Läsionen pro Eingriff, RF-Dauer pro Läsion, minimaler Anpressdruck, Impedanzabfall, Energie, maximaler Anpressdruck, Power und durchschnittlicher Anpressdruck aufgeführt für Läsionen mit einem  $LSI \geq 3.9$  (A, n=6100), für Läsionen ohne registrierten LSI (B, n=2502) und für Läsionen mit einem  $LSI < 3.9$  (C, n=969).

Der durchschnittliche LSI aller Läsionen mit einem  $LSI \geq 3.9$  betrug  $4.9 \pm 0.009$  und aller Läsionen mit einer  $LSI < 3.9$   $3.3 \pm 0.01$ . Weiter wiesen Läsionen mit einem  $LSI \geq 3.9$  (A) mit  $45.97 \pm 0.05$  W eine leicht höhere Power auf; bei Läsionen ohne registrierten LSI (B) lag die durchschnittliche Power am niedrigsten. Läsionen mit einem  $LSI < 3.9$  (C) zeigten mit  $0.7 \pm 0.1$  g den geringsten minimalen Anpressdruck, bedingt durch einen verminderten Kontakt des Katheters. Bei Läsionen mit einem  $LSI \geq 3.9$  (A) betrug der durchschnittliche Anpressdruck  $13.6 \pm 0.1$  g und bei Läsionen ohne registrierten LSI (B)  $12.2 \pm 0.2$  g; beide Werte lagen deutlich über dem durchschnittlichen Anpressdruck bei Läsionen mit einem  $LSI < 3.9$  (C,  $5.0 \pm 0.1$  g). Die RF-Dauer pro Läsion war mit  $3.1 \pm 0.04$  s bei Läsionen ohne registrierten LSI am geringsten (B).

Ergebnisse

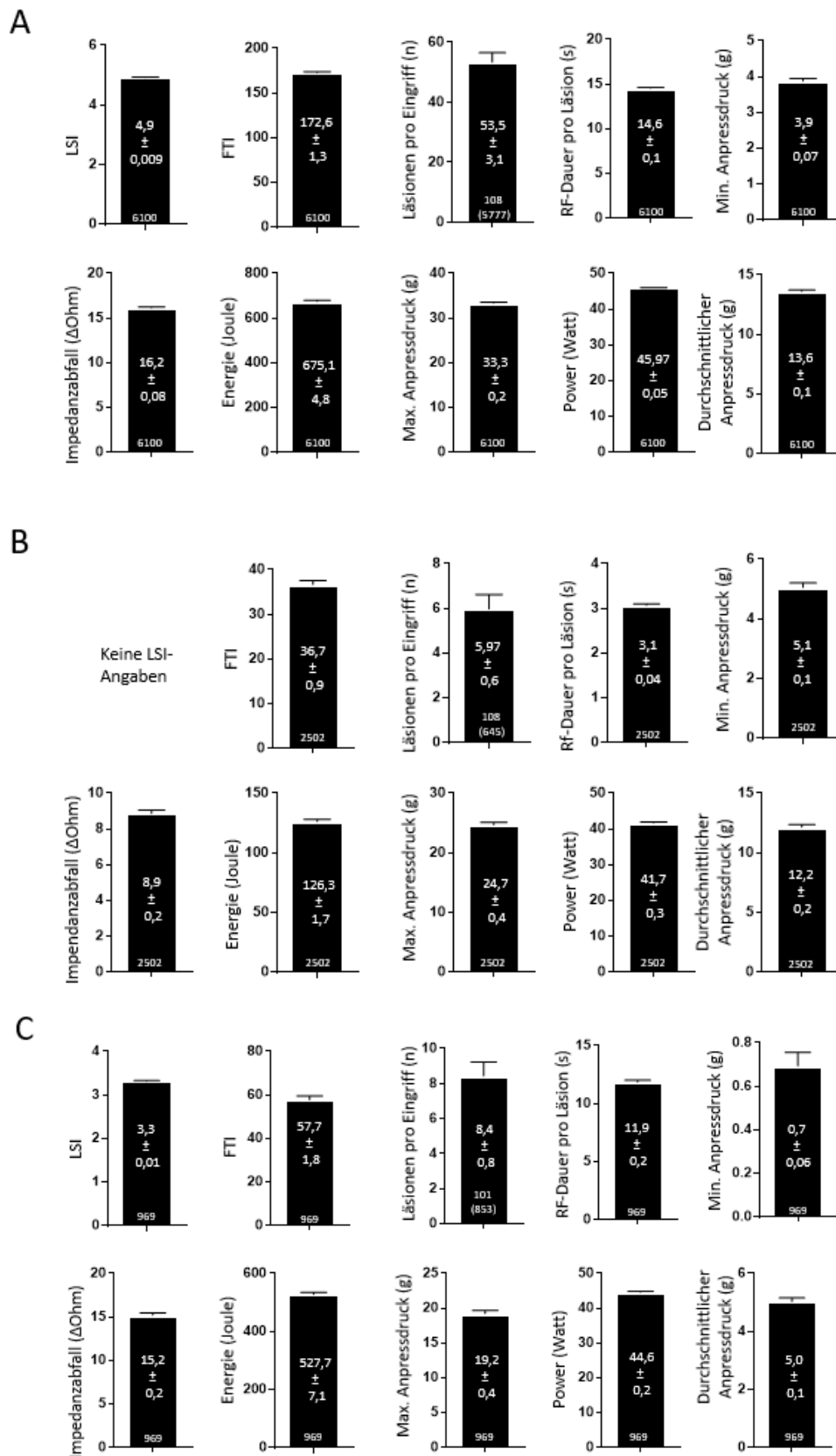


Abbildung 22: Ablationsparameter im Gesamtkollektiv (n=108) – (A) Läsionen mit einem Lesion size index (LSI) ≥3.9, (B) Läsionen ohne registrierten LSI, (C) Läsionen mit einem LSI <3.9 (n=Nummer der Ablationspunkte von 108 Patient\*innen)

### 3.8 Prozedurale Daten für RF-Episoden in Abhängigkeit vom Geschlecht

In Tabelle 5 werden die Parameter aus Abbildung 22 bei  $LSI \geq 3.9$  (Teil A) getrennt nach männlichen (68 Patienten mit 3905 RF-Episoden) und weiblichen (40 Patientinnen mit 2195 RF-Episoden) Patient\*innen ausgewertet.

*Tabelle 5: Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter im Gesamtkollektiv sowie bei männlichen und weiblichen Patient\*innen mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialer Tachykardie (AT) bei Läsionen mit einem Lesion size index (LSI)  $\geq 3.9$*

Ablationsparameter	Gesamtkollektiv (n=6100)	Männliche Patienten (n=3905)	Weibliche Patientinnen (n=2195)	p-Werte
<b>Lesion size index (LSI)</b>	4.9±0.009 n=6100	4.9±0.01 n=3905	4.9±0.01 n=2195	0.608
<b>Force-Time-Integral (FTI)</b>	172.6±1.3 n=6100	163.6±1.4 n=3905	188.5±2.4 n=2195	0.002
<b>Maximaler Anpressdruck (g)</b>	33.3±0.2 n=6100	32.9±0.3 n=3905	34.2±0.4 n=2195	0.374
<b>Minimaler Anpressdruck (g)</b>	3.9±0.07 n=6100	3.6±0.08 n=3905	4.4±0.1 n=2195	0.115
<b>Durchschnittlicher Anpressdruck (g)</b>	13.6±0.1 n=6100	13.2±0.1 n=3905	14.3±0.2 n=2195	0.210
<b>Läsionen pro Eingriff</b>	53.5±3.1 n=5777	55.9±3.6 n=3798	49.5±5.7 n=1979	0.318
<b>RF-Dauer pro Läsion (s)</b>	14.6±0.1 n=6100	14.3±0.1 n=3905	15.1±0.2 n=2195	0.009
<b>Impedanzabfall (Delta-Ohm)</b>	16.2±0.08 n=6100	16.7±0.1 n=3905	15.1±0.1 n=2195	0.104
<b>Energie (J)</b>	675.1±4.8 n=6100	666.7±5.6 n=3905	690.0±8.7 n=2195	0.025
<b>Power (W)</b>	45.97±0.05 n=6100	46.3±0.05 n=3905	45.3±0.2 n=2195	0.101

Daten als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes

Mit Hilfe eines linearen gemischten Modells wurden die Mittelwerte, Varianzen und Kovarianzen der Parameter der 6100 Datenpunkte mit einem  $LSI \geq 3.9$  in Abhängigkeit vom Geschlecht verglichen. Läsionen mit einem  $LSI \geq 3.9$  zeigten bei Patientinnen signifikant ( $p=0.002$ ) höhere FTI-Werte als bei männlichen Patienten sowie dem Gesamtkollektiv. Auch die RF-Dauer pro Läsion war mit  $15.1 \pm 0.2$  s bei Patientinnen signifikant länger als bei Patienten ( $p=0.009$ ). Hinsichtlich der applizierten Leistung zeigten sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede ( $p=0.101$ ).

Ergebnisse

Die LSI-Werte zeigten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht ( $p=0.608$ ). Die Parameter maximaler ( $p=0.374$ ), minimaler ( $p=0.115$ ) und durchschnittlicher Anpressdruck ( $p=0.210$ ), Impedanzabfall ( $p=0.104$ ), Power ( $p=0.101$ ) und Läsionen pro Eingriff ( $p=0.318$ ) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant zwischen den Geschlechtergruppen. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Patientinnen traten aber bei den Werten der Energieabgabe ( $p=0.025$ ) auf. So war die durchschnittliche Energieabgabe bei Frauen mit  $690.0 \pm 8.7$  J signifikant höher als bei männlichen Patienten ( $666.7 \pm 5.6$  J).

### 3.9 Prozedurale Daten für RF-Episoden in Abhängigkeit von der Grunderkrankung

Weiter wurden die RF-Parameter ( $LSI \geq 3.9$ ) in Abhängigkeit von der Grunderkrankung VHF ( $n=86$ ) vs. AT ( $n=22$ ) untersucht (siehe Tabelle 6). Signifikante Unterschiede bestanden bei den Parametern LSI ( $p=0.000$ ), FTI ( $p=0.000$ ), maximaler Anpressdruck ( $p=0.028$ ), minimaler Anpressdruck ( $p=0.003$ ), durchschnittlicher Anpressdruck ( $p=0.001$ ), und RF-Dauer pro Läsion ( $p=0.043$ ). Dabei zeigte die AT-Gruppe jeweils höhere Werte. Beim Impedanzabfall ( $p=0.005$ ) und bei der Power ( $p=0.000$ ) waren dagegen die Werte in der VHF-Gruppe signifikant höher. Die Energieabgabe ( $p=0.330$ ) sowie die Anzahl der Läsionen pro Eingriff ( $p=0.135$ ) zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Radiofrequenz-(RF)-Ablationsparameter im Gesamtkollektiv sowie bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialer Tachykardie (AT) bei Läsionen mit einem Lesion size index (LSI)  $\geq 3.9$

Ablationsparameter	Gesamtkollektiv (n=108)	Persistierendes und paroxysmales VHF (n=86)	AT (n=22)	p-Werte
Lesion size index (LSI)	$4.9 \pm 0.009$ n=6100	$4.9 \pm 0.009$	$5.1 \pm 0.02$	0.000
Force-Time-Integral (FTI)	$172.6 \pm 1.3$ n=6100	$159.9 \pm 1.1$	$212.9 \pm 3.7$	0.000
Maximaler Anpressdruck (g)	$33.3 \pm 0.2$ n=6100	$32.2 \pm 0.2$	$36.9 \pm 0.5$	0.028
Minimaler Anpressdruck (g)	$3.9 \pm 0.07$ n=6100	$3.5 \pm 0.07$	$5.0 \pm 0.2$	0.003
Durchschnittlicher Anpressdruck (g)	$13.6 \pm 0.1$ n=6100	$12.9 \pm 0.1$	$16.1 \pm 0.2$	0.001

Ergebnisse

Ablationsparameter	Gesamtkollektiv (n=108)	Persistierendes und paroxysmales VHF (n=86)	AT (n=22)	p-Werte
Läsionen pro Eingriff	53.5±3.1 n=5777	51.2±3.2	62.6±8.3	0.135
RF-Dauer pro Läsion (s)	14.6±0.1 n=6100	14.4±0.1	15.2±0.2	0.043
Impedanzabfall (Delta-Ohm)	16.2±0.08 n=6100	16.9±0.09	13.8±0.2	0.005
Energie (J)	675.1±4.8 n=6100	672.6±5.3	682.9±10.6	0.330
Power (W)	45.97±0.05 n=6100	46.3±0.05	44.8±0.1	0.000

*Daten als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes*

### 3.10 Sicherheit und Effektivität der RF-Ablation

Die Eingriffe mit dem Ziel der PVI, Erreichen des Sinusrhythmus oder der Verhinderung der Induzierbarkeit einer AT (in Fällen von fokaler oder reentranter AT) erfolgten ohne größere unerwünschte Ereignisse. Die fehlende Induzierbarkeit wurde mittels atrialem Stimulationsprotokoll getestet und war ein prozeduraler Endpunkt. Es traten keine „steam pops“ als Zeichen einer potenziellen transmuralen Myokardverletzung auf. Perikardergüsse wurden nicht beobachtet. Im Rahmen des dreimonatigen Nachverfolgungszeitraums wurde zum Zeitpunkt der Datenauswertung die Rezidivrate beobachtet. Die Patient\*innen wurden drei Monate nach dem Eingriff in die Ambulanz eingeladen. Zur Bestimmung eines Rezidivs wurde im Rahmen dieser Nachuntersuchung ein 24-Stunden-Holter-EKG oder 12-Kanal-EKG durchgeführt. Dabei wurden sie in drei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe inkludierte Patient\*innen, die keine Auffälligkeiten im EKG aufwiesen und/oder unter keinen Symptomen eines Rezidivs litten (Kein Rezidiv). Die nächste Gruppe schließt Patient\*innen ein, bei denen keine Dokumentation eines Rezidivs vorlag bzw. kein EKG vorhanden war (Kein dokumentiertes Rezidiv). PatientInnen dieser Gruppe waren klinisch beschwerdefrei. Die dritte Gruppe umfasst alle Patient\*innen, die nach drei Monaten unter einem Rezidiv, bemerkbar durch EKG Aufzeichnungen oder entsprechende Symptome, litten (Rezidiv). In der folgenden Tabelle 7 sind die Daten des Follow-ups zusammengefasst worden.

Ergebnisse

*Tabelle 7: Rezidivraten im Gesamtkollektiv, männlicher sowie weiblicher Patient\*innen und bei Patient\*innen mit Vorhofflimmern (VHF) und atrialer Tachykardie (AT)*

	Kein Rezidiv	Kein dokumentiertes Rezidiv	Rezidiv
<b>Gesamt (108 Patient*innen)</b>	17 (15,7 %)	73 (67,6 %)	18 (16,7 %)
<b>Männliche Patienten (n=68)</b>	14 (20,6 %)	44 (64,7 %)	10 (14,7 %)
<b>Weibliche Patientinnen (n=40)</b>	3 (7,5 %)	29 (72,5 %)	8 (20,0 %)
<b>VHF Patient*innen (n=86)</b>	13 (15,1 %)	60 (69,8 %)	13 (15,1 %)
<b>AT Patient*innen (n=22)</b>	4 (18,2 %)	13 (59,1 %)	5 (22,7 %)

Bei 15,7 % des Gesamtkollektives wurde kein Rezidiv und bei 67,6 % kein dokumentiertes Rezidiv diagnostiziert. So ergibt sich in Summe bei 83 % aller Patient\*innen die Freiheit von VHF oder Vorhoftachykardie. Insgesamt 18 Patient\*innen (16,7 %) litten nach dem Eingriff unter einem gesicherten Rezidiv. Weibliche Patientinnen weisen eine höhere Rezidivrate (20,0 %) als männliche Patienten (14,7 %) auf. Der p-Wert der geschlechtsabhängigen Rezidivrate ist bei 0.093 ( $>0.05$ ). Bei Patient\*innen der AT Gruppe ist eine höhere Rezidivrate (22,7 %) als in der VHF Gruppe (15,1 %) zu beobachten. Der p-Wert der Rezidivrate von Patient\*innen mit VHF sowie AT ist bei 0.782 ( $>0.05$ ).



## 4 Diskussion

### 4.1 Patientencharakteristika

#### 4.1.1 VHF- und AT-Risikofaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurden die Parameter einer LSI-geführten 50-W-Ablation mit einem Anpressdruck-Sensorkatheter bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen (AT, VHF) untersucht. Zusätzlich wurden die Patientencharakteristika in den Arrhythmie-Gruppen ausgewertet und die Rezidivrate nach HPSD Ablation erhoben. Das Ziel dabei war es, den möglichen Einfluss von Risikofaktoren für die Initiierung und Aufrechterhaltung von AT und VHF auf die Ergebnisse der HPSD-Ablation zu analysieren. Wie in Kapitel 1.2 beschrieben, gelten kardiovaskuläre Erkrankungen als mögliche Ursache von VHF (3, 7). In der vorliegenden Studie litten 81 von 86 Patient\*innen mit persistierendem bzw. paroxysmalem VHF an einer Hypertonie. Von einer KHK waren 29 Patient\*innen (34 %) mit persistierendem bzw. paroxysmalem VHF betroffen. Neun von 86 Patient\*innen mit VHF hatten bereits einen Schlaganfall bzw. eine TIA erlitten. Der hohe Anteil dieser Ereignisse unterstreicht die Tatsache, dass VHF das Risiko für die Entstehung eines Apoplex durch die Verschleppung eines Thrombus aus dem Herzen in das Gehirn erhöht (129). Der mittlere CHA<sub>2</sub>DS-VASc-Score, der der Risikoabschätzung für einen Schlaganfall dient, betrug im Gesamtkollektiv  $2.9 \pm 0.2$ ; damit lag das jährliche Schlaganfallrisiko in dieser Gruppe bei circa 3 % (56). Die 70 Patient\*innen mit einem CHA<sub>2</sub>DS-VASc-Score von  $\geq 2$  wurden gemäß den Richtlinien mittels OAK therapiert. Vier der fünf männlichen Patienten mit einem CHA<sub>2</sub>DS-VASc-Score von 1 nahmen gemäß den Richtlinien ebenfalls OAK ein.

Laut der Framingham Heart Study erhöht ein Diabetes mellitus das Risiko, an VHF zu erkranken (7, 14). In der vorliegenden Studie litten insgesamt 15 der 86 VHF-Patient\*innen (17 %) an einem Diabetes mellitus (siehe Tabelle 1), eine Tatsache, die die enge Verbindung einer atrialen Kardiomyopathie mit diabetischen Stoffwechsellagen unterstreicht (66).

Kardiale Vorerkrankungen wie KHK, das männliche Geschlecht und Schlaganfälle begünstigen die Entstehung von atrialen Tachykardien (15, 16). In der vorliegenden Studie waren 18 % der Patient\*innen der AT-Gruppe von einer KHK und 14 % von einem

Schlaganfall bzw. einer TIA betroffen. Im Gesamtkollektiv und in der AT-Gruppe dominierten Männer (63 % bzw. 59 %), was die postulierte Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Arrhythmie-Risiko unterstützt. Bei der Bewertung der Befunde sind jedoch die geringen Fallzahlen zu berücksichtigen.

Patient\*innen mit Herzklappendefekten besitzen ein 1.8- (Männer) bzw. 3.4-fach (Frauen) erhöhtes Risiko, an VHF zu erkranken (7, 14). Vitien gelten zusätzlich als Prädilektionsstellen für Re-Entry-Kreisläufe und begünstigen Herzrhythmusstörungen wie Tachykardien (15, 16). In der vorliegenden Studie litten im Gesamtkollektiv 87 % (94/108), in der VHF-Gruppe 85 % (73/86) und in der AT-Gruppe 96 % (21/22) der Patient\*innen an einem Herzvitium (Aorten-Insuffizienz, Mitralklappen-Insuffizienz, Trikuspidalklappen-Insuffizienz, Pulmonalklappen-Insuffizienz, Aortenklappen-Stenose). Der Effekt einer Klappen-Insuffizienz auf das Auftreten von VHF ist in der Literatur nicht abschließend geklärt, ein Zusammenhang aus pathophysiologischer Sicht jedoch naheliegend(130). Auch ein Schlafapnoe-Syndrom begünstigt die Entstehung einer VHF (7). In der vorliegenden Studie zeigten 3 % der Patient\*innen mit VHF ein Schlafapnoe-Syndrom. Das Studiendesign erlaubt keine definitive Aussage zum potenziellen Zusammenhang zwischen dem Schlafapnoe-Syndrom und der VHF.

Im Gesamtkollektiv gaben die Patient\*innen im Mittel einen EHRA-Score von 2.4 an, was milden bis moderaten VHF-Symptomen (Dyspnoe, Palpitationen, Leistungsminderung, eingeschränkte Belastbarkeit, Schwindel) entspricht (2). 15% der Patienten in der vorliegenden Studie zeigten zudem Zeichen einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion. In der VHF-Gruppe betrug der mittlere NYHA-Wert bei den von 13 Patient\*innen vorliegenden Werten  $2.2 \pm 0.2$ . Bekanntermaßen tritt VHF bei mehr als der Hälfte der Patient\*innen mit Herzinsuffizienz auf und mehr als ein Drittel der VHF-Patient\*innen leidet an einer Herzinsuffizienz, was die wechselseitigen Abhängigkeiten der beiden Erkrankungen unterstreicht (14, 59).

Eine LVEF von 52–72 % entspricht einer normalen Pumpfunktion des Herzens. Mit einem mittleren LVEF von  $51 \pm 1$  % waren die Patient\*innen der Gesamtpopulation leichtgradig eingeschränkt (Spanne von 41–51 %) (131).

#### **4.1.2 Medikation**

Der Einfluss von Vitamin D auf das kardiovaskuläre System beruht auf seiner anti-atherosklerotischen, entzündungshemmenden sowie kardioprotektiven Wirkung. Ein Vitamin D Mangel wirkt sich negativ auf das Herz-Kreislauf-System aus (132, 133). Ein niedriger Vitamin-D-Spiegel geht mit einem erhöhten Risiko für VHF einher (134). Die Behandlung des Vitamin-D-Mangels senkt das Risiko, an VHF zu erkranken (135). Im vorliegenden Studienkollektiv nahmen 10.2 % (n=11) der Patient\*innen Cholecalciferol ein. Somit litten mutmaßlich > 10 % der Studienpopulation unter einem behandlungswürdigen Vitamin-D-Mangel. 7.4 % der Patient\*innen der Studienpopulation gaben an, Antidepressiva einzunehmen. Studien belegen einen Zusammenhang zwischen Depressionen und/ oder deren medikamentöse Behandlung mit Antidepressiva und VHF. Inwiefern die Erkrankungen selbst oder die Medikation verantwortlich ist, bleibt ungeklärt (136, 137). Knapp 29 % der Patient\*innen nahmen Calcium-Antagonisten ein, die je nach Klassenzugehörigkeit zur Behandlung von Hypertonien, Angina pectoris oder tachykarden Rhythmusstörungen verwendet werden (138). Im Rahmen der frequenzlimitierenden Therapie von Herzrhythmusstörungen werden Kombinationen aus Betablockern sowie Calciumkanal-Blockern (z. B. Diltiazem, Verapamil) eingesetzt. Bei der Rhythmuskontrolle werden Klasse-Ic (Flecainid) oder Klasse-III Antiarrhythmika (Amiodaron) verwendet (69). In der vorliegenden Studie nahmen 19 % der Patient\*innen anti-arrhythmische Medikamente der Klasse-Ic (Flecainid) oder Klasse-III (Amiodaron) ein, was für eine vorab erfolgte nicht erfolgreiche Rhythmuskontrolle spricht. 43 % der Patient\*innen wurden mit Diuretika therapiert. Ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Mortalität und der Einnahme von Diuretika aufgrund einer Herzinsuffizienz konnte bei VHF-Patient\*innen nicht nachgewiesen werden (139). Sowohl eine Hypo- als auch eine Hyperthyreose können zu Herzrhythmusstörungen führen (140). Das VHF-Risiko ist bereits bei einer subklinischen Hyperthyreose erhöht (141). In der vorliegenden Studie wurden 15 Patient\*innen (13.9 %) mit L-Thyroxin aufgrund einer Hypothyreose und vier Patient\*innen (3.7 %) mit Thiamazol aufgrund einer Hyperthyreose therapiert.

#### **4.1.3 Laborparameter**

Im Gesamtkollektiv lag der mittlere Kreatinin-Wert mit  $1.1 \pm 0.07$  mg/dl im oberen Bereich der Normalwerte (0.6–1.36 mg/dl) (142). Kreatinin-Werte dienen der Einschätzung der

Nierenfunktion. Da Röntgenkontrastmittel im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung die Nierenfunktion schädigen können, wird das Kreatinin vor solchen Eingriffen routinemäßig bestimmt (143).

Ein CRP-Wert lag bei lediglich 43 der 108 Patient\*innen vor. Insgesamt wurden nur acht auffällige ( $>5$  mg/dl) CRP-Werte diagnostiziert. Aufgrund der Gefahr einer Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der geringen Stichprobenzahl wurde der Parameter nicht weiter analysiert. Der potenzielle Zusammenhang zwischen Entzündungen einhergehend mit erhöhten CRP-Werten und dem VHF ist ungeklärt (144-146). Grundsätzlich wird es vermieden, Patient\*innen mit erhöhten CRP-Werten einer Ablation zu unterziehen, da der Eingriff eine zusätzliche Belastung darstellt. Der Hämoglobin-Mittelwert lag mit  $13.9 \pm 0.1$  g/dl im Normalbereich von 14–18 g/dl (bei Männern) und 12–16 g/dl (bei Frauen). Anämien bzw. eine erhöhte Blutungsneigung während des Eingriffes lassen sich mit der Beurteilung des Hämoglobins im Blut ausschließen (142).

Im Zusammenhang mit der Blutungsneigung sollte auch der International Normalized Ratio (INR) betrachtet werden. Der Zielwert bei Patient\*innen unter Cumarin-Derivat Therapie liegt bei 2.0–3.0 (142). Da in der vorliegenden Studie nur neun Patient\*innen mit Marcumar therapiert wurden, wurde dieser Aspekt nicht weiter analysiert. Die aPTT der Proband\*innen im Gesamtkollektiv lag mit mittleren  $41.7 \pm 2.1$  s leicht über dem herstellerabhängigen Zielwert (26–40 s). Bei der Medikation mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Phenprocoumon) ist jedoch eine Verlängerung der aPTT möglich. Bei acht der neun Patient\*innen mit Phenprocoumon-Therapie lag der aPTT-Wert  $> 40$  s. Auch NOAKs (Dabigatran, Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) verlängern die aPTT. Da 82 % der Patient\*innen der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Blutentnahme NOAKs einnahmen, ist ein Effekt auf den mittleren aPTT-Wert wahrscheinlich (142, 147). Die mittlere Kalium-Konzentration im Serum lag mit  $4.2 \pm 0.04$  mmol/l in der Studienpopulation im Normbereich (3.6–5.6 mmol/l) (142). Eine Hypokaliämie-bedingte Genese der kardialen Arrhythmien kann somit weitgehend ausgeschlossen werden (148).

Der durchschnittliche TSH-Wert der vorliegenden Studienpopulation lag mit  $1.6 \pm 0.2$   $\mu$ U/ml im Normalbereich. Das Gleiche galt für den mittleren T3- ( $0.96 \pm 0.07$   $\mu$ g/l) und T4-Wert ( $53.8 \pm 5.4$  ng/ml). Herzrhythmusstörungen bzw. deren medikamentöse Therapie fördern Schilddrüsenerkrankungen (141). Einige Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron)

besitzen einen hohen Jodgehalt und begünstigen die hyperthyreote Stoffwechsellagen. In der vorliegenden Studie wurden die vier Patient\*innen, die Thiamazol aufgrund einer Hyperthyreose erhielten, nicht mit Amiodaron oder einem anderen Antiarrhythmikum therapiert. Eine latente Hyperthyreose kann jedoch aufgrund der unauffälligen Laborwerte nahezu vollständig ausgeschlossen werden.

Die Analyse der Effekte der Medikamente auf die Entstehung der kardialen Arrhythmien im vorliegenden Studienkollektiv wird durch die unvollständigen Medikamentenlisten limitiert.

## 4.2 Ablationsparameter

Bei den 108 untersuchten Personen wurden im Rahmen einer HPSD-Ablation insgesamt 9571 RF-Episoden generiert, wodurch 7326 erfolgreiche myokardiale Läsionen entstanden. In die Analyse eingeschlossen wurden laut Ablationsprotokoll 6100 RF-Episoden mit einem LSI  $\geq 3.9$ , die 5777 Läsionen hervorriefen.

Während der LSI-geführten 50-W-Ablation mit Hilfe eines Anpressdruck-Sensorkatheters wurden die Katheter- und Ablationsparameter für verschiedene Vorhofregionen bestimmt. Die ablationsbezogenen Daten der verschiedenen LSI-Bereiche wurden zur qualitativen sowie quantitativen Analyse genutzt.

Zu den wichtigsten Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung gehört, dass der gesetzte Ziel-LSI von 5.0 an der vorderen linken Vorhofwand und von 4.5 an der hinteren linken Vorhofwand sowie am gesamten rechten Vorhof mittels des verwendeten Anpressdruck-Sensorkatheters mit einer Energieabgabe von 50 W bei hoher prozeduraler Sicherheit erreicht werden konnte. Bei einer mittleren Applikationsdauer (RF-Dauer pro Läsion) von  $14.6 \pm 0.1$  s (Maximum 17 s) und bei einem mittleren Anpressdruck von  $22.7 \pm 0.8$  g traten keine sicherheitsrelevanten Ereignisse auf. Laut Literatur lassen sich durch eine erhöhte Energiezufuhr (50 W) die Eingriffszeiten verkürzen und die Rezidiv-Rate reduzieren (126). Die in unserem Kollektiv gemessenen Eingriffszeiten sind im Vergleich zu publizierten Daten mit konventionellen Ablationsparametern geringer (z.B. Huemer et al. (149) oder Ali-Ahmed et al. (150)). Die Langzeitergebnisse nach einer Kombination aus Anpressdruck-abhängigen Kathetern und HPSD-Ablationstechniken wurden in mehreren Studien untersucht. Ein ausreichend großer Anpressdruck war in der TOCCATA Studie

mit einer langfristigen Freiheit von VHF-Rezidiven nach Katheterablation assoziiert (151). In der Studie von Winkle et al. war die Langzeit-Rezidivrate bei Nutzung eines Katheters mit Anpressdruckmessung im Vergleich zu einem Standardkatheter geringer, wobei das Sicherheitsprofil identisch war (152). In Übereinstimmung mit diesen publizierten Ergebnissen zeigte sich auch in unserem Kollektiv eine hohe Effektivität bei geringer Langzeit-Rezidivrate. Ein optimaler Anpressdruck ist mit einer verbesserten Wirksamkeit der Ablation assoziiert (103). Die Anwendung eines Anpressdruck-Katheters in Verbindung mit einer HPSD-Ablation ist beim paroxysmalen VHF auch bei Patient\*innen mit negativen Prädiktoren (z. B. hohes Patientenalter, weibliches Geschlecht) mit einer hohen Erfolgsrate assoziiert (153). HPSD-Ablationen und klassische „low-power“ Ablationseinstellungen erzeugen Läsionen mit identischen Volumina (113). HPSD-Ablationsläsionen sind jedoch breiter und weniger tief, vermutlich bedingt durch die höhere resistive Hitzeentwicklung (113). Verschiedene Studien (111, 112, 152, 154) untersuchten 50-W-Ablationen unter Verwendung von Nicht-Anpressdruck-Kathetern. Diese Intervention zeigte im Vergleich zu 35-W-Ablationen mit Nicht-Anpressdruck-Kathetern bessere Langzeitergebnisse bezüglich der Freiheit von VHF sowie eine kürzere Durchleuchtungs- und Prozedurzeit ohne Anstieg der Komplikationsrate. In vorangegangenen Studien betrug die durchschnittliche RF-Anwendung 30 min bei einer klassischen 35-W-Ablation (149). Auch in der vorliegenden Studie wurde die RF-Zeit sowie die Prozedurzeit im Vergleich zur traditionellen 35-W-Ablationsmethode verkürzt (126, 150). Mit einer mittleren RF-Gesamtzeit von  $16.6 \pm 0.9$  min lag der Wert deutlich unter RF-Zeiten der klassischen Ablation. Für eine sichere und effektive RF-Ablation ist bei einer bekannten Variabilität der myokardialen Wanddicke die Abschätzung der Läsionsgröße wichtig. Dabei wurden von manchen Autoren FTI-Werte  $> 400$  empfohlen (119, 155). In der vorliegenden Studie lagen die FTI-Werte zwischen  $35.8 \pm 1.6$  (Episoden ohne LSI-Angaben) und  $309.9 \pm 14.6$  (Episoden mit LSI  $> 5.5$ ) vor (siehe Abbildung 19). Schon Winkle et al. (152) stellten jedoch die Relevanz des FTI als Zielparameter bei der Anwendung der LSI-geführten HPSD-Technik in Frage. In der vorliegenden Studie lagen die FTI-Werte der weiblichen Patientinnen für Läsionen mit einem LSI  $\geq 3.9$  und für Läsionen mit einem LSI  $< 3.9$  (siehe Abbildung 19 bis 21) über dem Durchschnitt im Gesamtkollektiv sowie über den Werten der männlichen Patienten in allen LSI-Gruppen. Die mittleren FTI-Werte waren bei weiblichen Patientinnen signifikant größer als bei männlichen Patienten ( $188.5$  vs.  $163.6$ ,  $p=0.002$ ).

Weitere signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patient\*innen bestanden bei der Energieabgabe ( $p=0.025$ ) und bei der RF-Dauer pro Läsion ( $p=0.009$ ), wobei die weiblichen Patientinnen höhere Werte aufwiesen. Die anderen Parameter wie LSI ( $p=0.608$ ), maximaler ( $p=0.374$ ), minimaler ( $p=0.115$ ) und durchschnittlicher Anpressdruck ( $p=0.210$ ) sowie der Impedanzabfall ( $p=0.104$ ) und die Power ( $p=0.101$ ) waren in den Geschlechtsgruppen nicht signifikant verschieden. Die in der vorliegenden Erhebung identifizierten geschlechtsspezifischen Unterschiede passen zu den laut Deutschem Ablationsregister abweichenden Behandlungsergebnissen der Hochfrequenzablation bei Männern und Frauen (156). Bei der Interpretation der Befunde ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Studienkohorte weniger weibliche Patientinnen als männliche Patienten enthielt.

Nahezu alle Ablationsparameter (LSI, FTI, maximaler, minimaler, durchschnittlicher Anpressdruck, Power, RF-Dauer pro Läsion, Impedanzabfall) unterschieden sich in der VHF- und AT-Gruppe signifikant (siehe Kapitel 3.9, Tabelle 6). Daher schien es sinnvoll, die Daten der VHF- sowie AT-Patient\*innen getrennt auszuwerten. Die Energieabgabe sowie die Anzahl der Läsionen pro Eingriff waren dagegen nicht in signifikantem Maß verschieden. Da in der AT-Gruppe lediglich die Werte von 22 Patient\*innen ausgewertet wurden, üben Ausreißer bei dieser geringen Subgruppenbesetzung größere Effekte auf die Durchschnittswerte aus. Weitere Studien sind nötig, um die Rolle der Krankheitsbilder VHF und AT in Abhängigkeit zu den Ablationsparametern zu ermitteln.

Ziel der Analyse in Kapitel 3.5 war die Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen der Größe des linken Vorhofs und ablationsbezogenen Parametern. Klinische Daten (157, 158) deuten darauf hin, dass bei größeren Vorhöfen auch mehr Läsionen benötigt werden, um eine vollständige PVI zu erreichen. Große Vorhöfe bieten mehr Substrat und damit einhergehend wurde eine potenziell längere Eingriffszeit mit einer erhöhten Läsionsanzahl vermutet. Die mittlere Größe des linken Vorhofs der Studienpopulation von  $41 \pm 0.1$  mm entspricht einer Vergrößerung. Die vorliegende Studie konnte jedoch keine eindeutige Korrelation zwischen der Größe des linken Atriums sowie der Anzahl der Läsionen bzw. der RF-Ablationsdauer nachweisen.

In anderen Arbeiten zeigt sich, dass der LSI als Prädiktor der Läsionsgröße der traditionellen FTI-geführten Ablation überlegen ist (118, 152). Der in der vorliegenden Studie

verwendete Ziel-LSI von 4.5 an der posterioren linken Vorhofwand sowie dem rechten Atrium und 5.0 an der anterioren linken Vorhofwand wurde in mehreren Studien als ausreichend für eine Läsionsbildung angegeben (118, 159). Auch Tierstudien präferieren die 50-W-Ablation mit einem Anpressdruck-Katheter und einer RF-Dauer von 5–7 s. Die kurzzeitige atriale Ablation ist vergleichbar effektiv wie die konventionelle 40-W-30-s-Ablation bezüglich der erreichten Transmuralität, zeigt aber weniger Komplikationen (150, 159, 160). Laut Winkle et al. (152) reichen bei Verwendung eines Anpressdruck-Sensorkatheters und einer 50-W-Ablation durchschnittlich  $11.2 \pm 3.7$  s für eine PVI aus. Für einen mittleren LSI von  $4.9 \pm 0.01$  war in der vorliegenden Studie eine Energieabgabe über  $14.6 \pm 0.1$  s mit einem mittleren Anpressdruck von  $13.6 \pm 0.1$  g erforderlich. Das Vorgehen orientierte sich an der Studie von Winkle et al.; es wurde ein RF-Generator mit einer 2 s Rampe verwendet, um die volle 50-W-Leistung zu erzielen (152). Durch Bewegungen des/der Patient\*in oder eine instabile Katheter-Positionen kann der Anpressdruck unzureichend sein, worauf der Untersucher mit einem vorzeitigen Abbruch der Ablation reagiert. Ein Anpressdruck von 10–30 g wird als adäquat gewertet. Laut Punkt-für-Punkt Analyse der Ablationsstellen kam es in der vorliegenden Studie bei 5–20 % der Ablationen zu einem unzureichenden Anpressdruck und damit einhergehenden niedrigen LSI-Werten (oder keine Angabe eines LSI-Wertes aufgrund der zu kurzen Energiezufuhr). Die Läsionen mit einem LSI  $< 3.9$  wiesen einen geringen minimalen Anpressdruck von  $0.7 \pm 0.06$  g auf (siehe Abbildung 22). Aufgrund des geringen Katheter-Kontakts bei niedrigem Anpressdruck konnte kein ausreichender LSI erzeugt werden. Niedrige LSI-Werte wurden bevorzugt bei Ablationen im Bereich der Dachlinie registriert, während der Ziel-LSI an den PV besser erreicht wurde. Ein adäquater Anpressdruck verhindert sowohl eine unnötige RF-Energieabgabe als auch eine ineffektive Läsionsbildung (126).

Die Sicherheit und Effektivität der RF-Ablation wurde im Rahmen des Follow-ups in Kapitel 3.10 analysiert. Die Durchführung des Follow-ups gestaltete sich als schwierig, da viele Patient\*innen nach der Ablation zur Kontrolle ihre Hausärzt\*innen aufgesucht haben und nicht erneut in der Klinik untersucht werden konnten. Diese Patient\*innen wurden der Gruppe „kein dokumentiertes Rezidiv“ zugeordnet, da bei bestehendem Rezidiv einer Re-Ablation indiziert wäre und eine Wiedervorstellung notwendig gewesen wäre. Bei 83 % aller Patientinnen konnten im Rahmen der HPSD RF-Ablation die Freiheit von VHF oder



Vorhoftachykardie erzielt werden. Eine Studie von Zylla führte aus, dass höhere Rezidivraten bei Frauen bei Katheterablationen beobachtet wurden (156). Gemäß dieser Aussage wurde im Rahmen dieser Studie die Rezidivrate männlicher sowie weiblicher Patient\*innen ausgewertet. Dabei zeigte sich höhere Rezidivraten weiblicher Patientinnen. In der vorliegenden Studie ist keine geschlechtsabhängige Signifikanz bezüglich der Rezidivrate ( $p$ -Wert= 0.093) gegeben. Bei der Interpretation der Befunde ist zu berücksichtigen, dass die vorliegende Studienkohorte weniger weibliche Patientinnen als männliche Patienten enthielt.

AT Ablationen sind, häufig aufgrund des ausgeprägten Substrats, in der klinischen Praxis meist schwieriger als reine Pulmonalvenenisolationen – diese Tatsache spiegelt sich in den vorliegenden Daten wider: In Tabelle 6 wird sichtbar, dass eine signifikant höhere RF-Dauer pro Läsion in der AT-Gruppe beobachtet werden kann. In der AT Gruppe dauerten die Eingriffe wesentlich länger als in der VHF-Gruppe (siehe Abbildung 14). Es ist keine Signifikanz für Patient\*innen mit VHF und AT bezüglich der Rezidive gegeben ( $p$ -Wert= 0.782).

### **4.3 Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie charakterisiert Patient\*innen mit persistierendem und paroxysmalem VHF und AT hinsichtlich ihrer Risikofaktoren, Medikamenteneinnahmen, Laborparameter sowie eingriffsassoziierten Faktoren und Rezidivrate. Die Analyse belegt, dass die LSI-geführte-50-W-Ablation eine hohe akute Wirksamkeit und Sicherheit aufweist. Die RF-Ablationen waren zu 83 % erfolgreich (PVI, fehlende Induzierbarkeit von AT). Der in mehreren Studien (118, 159) vorgeschlagene und auch in der vorliegenden Studie verwendete Ziel-LSI von 4.5 an der posterioren linken Vorhofwand und 5.0 an der anterioren linken Vorhofwand führte zu kurzen Eingriffszeiten und war mit einer niedrigen Zahl von Arrhythmie-Rezidiven assoziiert (126). Läsionen mit einem LSI  $<3.9$  wiesen häufig einen geringen Anpressdruck auf. Dieser Befund verdeutlicht, dass ein angemessener Anpressdruck entscheidend dazu beiträgt, unnötige RF-Energieabgaben sowie eine ineffektive Läsionsbildung zu vermeiden (126). Nichtsdestotrotz spiegeln diese Ergebnisse die klinische Realität eines sich unterschiedlich stark bewegenden Herzens sowie unterschiedlich starker Patient\*innenbewegung wider. Die in dieser Studie gemittelte RF-Gesamtzeit lag deutlich unter der RF-Zeit bei klassischen Ablationen und verdeutlicht den

Mehrwert von HPSD bei der invasiven Behandlung von AT und VHF. Die teilweise signifikant unterschiedlichen Ablationsparameter und auch Rezidivraten bei weiblichen bzw. männlichen Patient\*innen ergeben in der geschlechtsspezifischen Auswertung heterogene Behandlungsergebnisse nach einer Hochfrequenz-Ablation. Weitere Studien sind nötig, um die Rolle des Geschlechtes in Hinblick auf die Ablationsparameter sowie Rezidivraten zu ermitteln. Patient\*innen mit AT wiesen eine längere totale Prozedurzeit auf.

Schlussfolgernd kann die LSI-geführte 50-W-HPSD-RF-Ablation erfolgreich zur Behandlung von VHF und komplexer AT eingesetzt werden.

#### **4.4 Limitationen der Studie**

Zu den Limitationen der Studie zählen die fehlende Kontrollgruppe mit konventioneller Ablationstechnik und die Durchführung der Ablationen durch verschiedene Operateure. Eine weitere Schwäche dieser retrospektiven Kohortenstudie ist eine potenzielle Erinnerungsverzerrung und eine damit einhergehenden Stichprobenverzerrung. Die retrospektive Datenerhebung wies Limitationen auf, da Daten unter Umständen initial unvollständig erhoben wurden. Dadurch konnten bei der Analyse einiger Daten (z. B. Medikamenteneinnahmen, Laborparameter) nicht alle Patient\*innen inkludiert werden, wodurch sich die Studienpopulation weiter verringerte. Die Selbstauskunft der Patient\*innen zur Anamnese bzw. Medikamenteneinnahme konnten nicht kontrolliert werden. Falschangaben bzw. unvollständige Angaben, besonders im Rahmen des Follow-ups, sind daher nicht auszuschließen und schmälern die Aussagekraft der Ergebnisse. Der Vergleich zwischen männlichen sowie weiblichen Studienteilnehmer\*innen ist aufgrund der geringen Subgruppenbesetzung der weiblichen Patientinnen limitiert. Das Gleiche gilt für den Vergleich der Erkrankungsgruppen, da die AT-Gruppe mit 22 Patient\*innen im Vergleich zur VHF-Gruppe mit 86 Patient\*innen deutlich kleiner war. Bei einer geringen Stichprobenanzahl haben Ausreißer größere Effekte auf das Gesamtergebnis. Durch die geringe Studienpopulation kann nicht ausgeschlossen werden, dass doch ein signifikanter Zusammenhang zwischen männlicher sowie weiblicher Patient\*innen oder Patient\*innen mit VHF bzw. AT bezüglich der Rezidivrate besteht. Weiterhin wurden die p-Werte anhand des Faktors Rezidiv ja/nein bestimmt. In der Auswertung konnten jedoch nicht die Patient\*innen berücksichtigt werden, bei denen kein dokumentiertes Rezidiv vorliegt. Diese erschienen nicht zum Kontrolltermin beziehungsweise nahmen diesen anderorts wahr.

Amelie Kluck: Läsionsindex-geführte 50 Watt Radiofrequenz-Ablation zur Behandlung von Vorhofflimmern und komplexer Vorhoftachykardie:

Diskussion

---

Weiterhin können Ergebnisse verzerrt worden sein, da unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte bei allen inkludierten Patienten bestanden.

## Literaturverzeichnis

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL, Group ESD. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020.
2. Brüggemann B, Tilz RR. Herzrhythmusstörungen. *Notfallmedizin up2date*. 2016;11(2):135-54.
3. Schmitz F. Herz und Herzbeutel. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 579-625.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte BV, Vardas P. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962.
5. Kistler PM, Sanders P, Fynn SP, Stevenson IH, Hussin A, Vohra JK, Sparks PB, Kalman JM. Electrophysiological and electrocardiographic characteristics of focal atrial tachycardia originating from the pulmonary veins: acute and long-term outcomes of radiofrequency ablation. *Circulation*. 2003;108(16):1968-75.
6. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528.
7. Lewalter T, Lüderitz B, Wolpert C. Tachykardie Herzrhythmusstörungen. In: Lewalter T, Lüderitz B, Schrickel JW, Schwab JO, Wolpert C, editors. *Herzrhythmusstörungen - Diagnostik und Therapie*. 6th ed. Berlin und Heidelberg: Springer; 2010. p. 219-320.
8. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Calkins H, Corrado D, Deffereos SG, Diller G-P, Gomez-Doblas JJ, Gorenek B,

- Grace A, Ho SY, Kaski J-C, Kuck K-H, Lambiase PD, Sacher F, Sarquella-Brugada G, Suwalski P, Zaza A, Group ESD. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European Heart Journal*. 2019;41(5):655-720.
9. Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Kalman JM. Focal atrial tachycardia I: clinical features, diagnosis, mechanisms, and anatomic location. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(6):643-52.
  10. Saoudi N, Cosio F, Waldo A, Chen SA, Iesaka Y, Lesh M, Saksena S, Salerno J, Schoels W. Classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiologic mechanism and anatomic bases: a statement from a joint expert group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(7):852-66.
  11. Korantzopoulos P, Kolettis TM. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *Jama*. 2005;293(16):1974; author reply 5.
  12. Rienstra M, Hobbelt AH, Alings M, Tijssen JGP, Smit MD, Brügemann J, Geelhoed B, Tieleman RG, Hillege HL, Tukkie R, Van Veldhuisen DJ, Crijns H, Van Gelder IC. Targeted therapy of underlying conditions improves sinus rhythm maintenance in patients with persistent atrial fibrillation: results of the RACE 3 trial. *Eur Heart J*. 2018;39(32):2987-96.
  13. Friedman M, Rosenman RH. Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J Am Med Assoc*. 1959;169(12):1286-96.
  14. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
  15. Krasniqi N. Atriale Tachykardie, Diagnostik- und Therapieoptionen. *Therapeutische Umschau*. 2016;73(12):741-4.
  16. Granada J, Uribe W, Chyou PH, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, Hayes J, Eaker E, Vidaillet H. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242-6.
  17. Denham NC, Pearman CM, Caldwell JL, Madders GWP, Eisner DA, Trafford AW, Dibb KM. Calcium in the Pathophysiology of Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Front Physiol*. 2018;9:1380.
  18. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial

- fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
19. Everett THt, Li H, Mangrum JM, McRury ID, Mitchell MA, Redick JA, Haines DE. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(12):1454-60.
  20. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):230-46.
  21. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002;415(6868):219-26.
  22. Sridhar A, Nishijima Y, Terentyev D, Khan M, Terentyeva R, Hamlin RL, Nakayama T, Gyorke S, Cardounel AJ, Carnes CA. Chronic heart failure and the substrate for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2009;84(2):227-36.
  23. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, Zakeri R, Lin G, Borlaug BA. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):295-303.
  24. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs: atrial remodeling of a different sort. *Circulation*. 1999;100(1):87-95.
  25. Fukui A, Takahashi N, Nakada C, Masaki T, Kume O, Shinohara T, Teshima Y, Hara M, Saikawa T. Role of leptin signaling in the pathogenesis of angiotensin II-mediated atrial fibrosis and fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(2):402-9.
  26. Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32(6):1101-17.
  27. Weiss JN, Garfinkel A, Karagueuzian HS, Chen PS, Qu Z. Early afterdepolarizations and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1891-9.
  28. David D. Spragg GFT. Abschnitt 3 Herzrhythmusstörungen Grundlagen der Elektrophysiologie. *Innere Medizin: ABW Wissenschaftsverlag*; 2016.
  29. Turkbey EB, Nacif MS, Guo M, McClelland RL, Teixeira PB, Bild DE, Barr RG, Shea S, Post W, Burke G, Budoff MJ, Folsom AR, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA. Prevalence and Correlates of Myocardial Scar in a US Cohort. *Jama*. 2015;314(18):1945-54.
  30. Hocini M, Ho SY, Kawara T, Linnenbank AC, Potse M, Shah D, Jaïs P, Janse MJ, Haïssaguerre M, De Bakker JM. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation*. 2002;105(20):2442-8.
  31. Antzelevitch C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Card Electrophysiol Clin*. 2011;3(1):23-45.

32. Wasmer K, Eckardt L, Böcker D. Autonomes Nervensystem Und Herzrhythmusstörungen. *Der Internist (Berlin)*. 2002;43(9):1076-084.
33. Venetucci LA, Trafford AW, O'Neill SC, Eisner DA. The sarcoplasmic reticulum and arrhythmogenic calcium release. *Cardiovasc Res*. 2008;77(2):285-92.
34. Huke S, Bers DM. Ryanodine receptor phosphorylation at Serine 2030, 2808 and 2814 in rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;376(1):80-5.
35. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*. 1959;58(1):59-70.
36. Allesie MA, Janse MJ, editors. *Atrial Fibrillation: Is Our Electrophysiological Understanding on the Right Wavelength?*1992; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
37. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995;92(7):1954-68.
38. Perez-Lugones A, McMahon JT, Ratliff NB, Saliba WI, Schweikert RA, Marrouche NF, Saad EB, Navia JL, McCarthy PM, Tchou P, Gillinov AM, Natale A. Evidence of specialized conduction cells in human pulmonary veins of patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(8):803-9.
39. Takahara A, Hagiwara M, Namekata I, Tanaka H. Pulmonary vein myocardium as a possible pharmacological target for the treatment of atrial fibrillation. *J Pharmacol Sci*. 2014;126(1):1-7.
40. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, Chartier D, Melnyk P, Hohnloser SH, Nattel S. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol*. 2003;551(Pt 3):801-13.
41. Verheule S, Wilson EE, Arora R, Engle SK, Scott LR, Olgin JE. Tissue structure and connexin expression of canine pulmonary veins. *Cardiovasc Res*. 2002;55(4):727-38.
42. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clémenty J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation*. 1997;95(3):572-6.
43. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol*. 1997;273(2 Pt 2):H805-16.
44. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-15.

45. Coumel P. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(10):999-1007.
46. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, Jackman WM. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102(22):2774-80.
47. Qin M, Zeng C, Liu X. The cardiac autonomic nervous system: A target for modulation of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2019;42(6):644-52.
48. Sohinki D, Stavrakis S. New approaches for treating atrial fibrillation: Focus on autonomic modulation. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):433-9.
49. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med.* 2006;119(5):448.e1-19.
50. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med.* 2002;113(5):359-64.
51. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983-8.
52. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-52.
53. Tebbenjohanns J. Tachykardie. In: Reinhard B, Jürgen S, editors. *Differenzialdiagnostik und Differenzialtherapie in der Inneren Medizin.* 2nd ed. München: Urban & Fischer/Elsevier GmbH; 2018. p. 230-1.
54. Berlit P. Schlaganfall. *Gefässchirurgie* 24 (5). Heidelberg: Springer Medizin; 2019. p. 362-63.
55. Lip GY, Clementy N, Pericart L, Banerjee A, Fauchier L. Stroke and major bleeding risk in elderly patients aged  $\geq 75$  years with atrial fibrillation: the Loire Valley atrial fibrillation project. *Stroke.* 2015;46(1):143-50.
56. Strohmer B. Rhythmologie, Elektrophysiologie, Gerätetherapie. In: Stanger O, editor. *Kompendium der modernen Herzchirurgie beim Erwachsenen.* Wien: Springer; 2020. p. 161-209.
57. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European



- Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
58. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, Ellinor PT, Cheng S, Vasan RS, Lee DS, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Ho JE. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484-92.
59. Fujino T, Yamashita T, Suzuki S, Sugiyama H, Sagara K, Sawada H, Aizawa T, Igarashi M, Yamazaki J. Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ J.* 2007;71(6):936-40.
60. Silva-Cardoso J, Zharinov OJ, Ponikowski P, Naditch-Brûlé L, Lewalter T, Brette S, Steg PG. Heart failure in patients with atrial fibrillation is associated with a high symptom and hospitalization burden: the RealiseAF survey. *Clin Cardiol.* 2013;36(12):766-74.
61. Steinberg JS, O'Connell H, Li S, Ziegler PD. Thirty-Second Gold Standard Definition of Atrial Fibrillation and Its Relationship With Subsequent Arrhythmia Patterns: Analysis of a Large Prospective Device Database. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11(7):e006274.
62. Camm AJ, Simantirakis E, Goette A, Lip GY, Vardas P, Calvert M, Chlouverakis G, Diener HC, Kirchhof P. Atrial high-rate episodes and stroke prevention. *Europace.* 2017;19(2):169-79.
63. Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, Armaganijan L, Divakaramenon S, Mairesse GH, Brandes A, Crystal E, Costantini O, Sandhu RK, Parkash R, Connolly SJ, Hohnloser SH, Healey JS. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm.* 2012;9(8):1241-6.
64. Pollak WM, Simmons JD, Interian A, Jr., Atapattu SA, Castellanos A, Myerburg RJ, Mitrani RD. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(4 Pt 1):424-9.
65. Kistler PM, Roberts-Thomson KC, Haqqani HM, Fynn SP, Singarayar S, Vohra JK, Morton JB, Sparks PB, Kalman JM. P-wave morphology in focal atrial tachycardia: development of an algorithm to predict the anatomic site of origin. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):1010-7.
66. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies:

- Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm.* 2016;32(4):247-78.
67. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009;373(9658):155-66.
68. Zhan Y, Joza J, Al Rawahi M, Barbosa RS, Samuel M, Bernier M, Huynh T, Thanassoulis G, Essebag V. Assessment and Management of the Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2018;34(3):252-61.
69. K. Aktories UF, F.B. Hofmann, K.Starke. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 2 ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2009.
70. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanes F, Angoulvant D, Babuty D, Lip GY. Should Atrial Fibrillation Patients With Only 1 Nongender-Related CHA2DS2-VASc Risk Factor Be Anticoagulated? *Stroke.* 2016;47(7):1831-6.
71. Groenveld HF, Tijssen JG, Crijns HJ, Van den Berg MP, Hillege HL, Alings M, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC. Rate control efficacy in permanent atrial fibrillation: successful and failed strict rate control against a background of lenient rate control: data from RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(7):741-8.
72. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidbüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns H, Breithardt G. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16.
73. Affirm Investigators, Atrial Fibrillation Follow up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J.* 2002;143(6):991-1001.
74. Chen SA, Chiang CE, Yang CJ, Cheng CC, Wu TJ, Wang SP, Chiang BN, Chang MS. Sustained atrial tachycardia in adult patients. Electrophysiological characteristics, pharmacological response, possible mechanisms, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation.* 1994;90(3):1262-78.
75. Anguera I, Brugada J, Roba M, Mont L, Aguinaga L, Geelen P, Brugada P. Outcomes after radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardia. *Am J Cardiol.* 2001;87(7):886-90.
76. Katriotis DG, Boriani G, Cosio FG, Hindricks G, Jais P, Josephson ME, Keegan R, Kim YH, Knight BP, Kuck KH, Lane DA, Lip GY, Malmberg H, Oral H, Pappone C, Themistoclakis S, Wood KA, Blomstrom-Lundqvist C, Gorenek B, Dagres N, Dan GA, Vos MA, Kudaiberdieva G, Crijns H, Roberts-Thomson K, Lin YJ, Vanegas D, Caorsi WR, Cronin E, Rickard J. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on the management of

- supraventricular arrhythmias, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLAECE). *Europace*. 2017;19(3):465-511.
77. Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol*. 2009;104(5):671-7.
78. Ferrero de Loma-Osorio A, Diaz-Infante E, Macias Gallego A, Spanish Catheter Ablation Registry Collaborators. Spanish Catheter Ablation Registry. 12th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66(12):983-92.
79. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE, Noseworthy PA, Rosenberg YD, Jeffries N, Mitchell LB, Flaker GC, Pokushalov E, Romanov A, Bunch TJ, Noelker G, Ardashev A, Revishvili A, Wilber DJ, Cappato R, Kuck KH, Hindricks G, Davies DW, Kowey PR, Naccarelli GV, Reiffel JA, Piccini JP, Silverstein AP, Al-Khalidi HR, Lee KL, Investigators C. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(13):1261-74.
80. Parwani AS, Hohendanner F, Kluck A, Blaschke F, Pieske B, Boldt LH. Feasibility and safety of high-power ablation of atrial fibrillation with contact force-sensing catheter: The lesion size index-guided ablation. *Adv Clin Exp Med*. 2022.
81. Beiert T, Schrickel JW. [Catheter ablation of cardiac arrhythmias : Forms of energy and biophysical principles]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2019;30(4):330-5.
82. Anic A, Breskovic T, Sikiric I. Pulsed field ablation: a promise that came true. *Curr Opin Cardiol*. 2021;36(1):5-9.
83. Bradley CJ, Haines DE. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(8):2136-47.
84. Reddy VY, Anic A, Koruth J, Petru J, Funasako M, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Dukkipati SR, Kawamura I, Neuzil P. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1068-80.
85. Andrade JG, Khairy P, Dubuc M. Catheter cryoablation: biology and clinical uses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6(1):218-27.
86. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pockock SJ, Albenque JP, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2235-45.

87. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P, Schmidt K, Horn N, Brinkmeier-Theofanopoulou M, Kunzmann K, Riexinger T, Schymik G, Merkel M, Schmitt C. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation*. 2015;132(14):1311-9.
88. Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(6):498-506.
89. Bollmann A, Ueberham L, Schuler E, Wiedemann M, Reithmann C, Sause A, Tebbenjohanns J, Schade A, Shin DI, Staudt A, Zacharzowsky U, Ulbrich M, Wetzel U, Neuser H, Bode K, Kuhlen R, Hindricks G. Cardiac tamponade in catheter ablation of atrial fibrillation: German-wide analysis of 21 141 procedures in the Helios atrial fibrillation ablation registry (SAFER). *Europace*. 2018;20(12):1944-51.
90. Deisenhofer I, Zrenner B, Yin YH, Pitschner HF, Kuniss M, Grossmann G, Stiller S, Luik A, Veltmann C, Frank J, Linner J, Estner HL, Pflaumer A, Wu J, von Bary C, Ucer E, Reents T, Tzeis S, Fichtner S, Kathan S, Karch MR, Jilek C, Ammar S, Kolb C, Liu ZC, Haller B, Schmitt C, Hessling G. Cryoablation versus radiofrequency energy for the ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia (the CYRANO Study): results from a large multicenter prospective randomized trial. *Circulation*. 2010;122(22):2239-45.
91. Dukkipati SR, Cuoco F, Kutinsky I, Aryana A, Bahnson TD, Lakkireddy D, Woollett I, Issa ZF, Natale A, Reddy VY. Pulmonary Vein Isolation Using the Visually Guided Laser Balloon: A Prospective, Multicenter, and Randomized Comparison to Standard Radiofrequency Ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(12):1350-60.
92. Wei Y, Zhang N, Jin Q, Pan W, Xie Y, Chen K, Ling T, Lin C, Bao Y, Luo Q, Xing C, Wu L. Comparison of efficacy and safety of laser balloon and cryoballoon ablation for atrial fibrillation-a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;54(3):237-45.
93. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T, Chun KR, Ouyang F, Kuck KH. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(3):260-5.
94. Davies EJ, Bazerbashi S, Asopa S, Haywood G, Dalrymple-Hay M. Long-term outcomes following high intensity focused ultrasound ablation for atrial fibrillation. *J Card Surg*. 2014;29(1):101-7.
95. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, Faddis M, Gleva M, Noheria A, Smith TW, Hallahan D, Rudy Y, Robinson CG. Noninvasive

- Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *N Engl J Med*. 2017;377(24):2325-36.
96. Kottmaier M, Popa M, Bourier F, Reents T, Cifuentes J, Semmler V, Telishevskaya M, Otgonbayar U, Koch-Buttner K, Lennerz C, Bartkowiak M, Kornmayer M, Rousseva E, Brkic A, Grebmer C, Kolb C, Hessling G, Deisenhofer I. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2020;22(3):388-93.
97. Wittkampfh FH, Simmers TA, Hauer RN, Robles de Medina EO. Myocardial temperature response during radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1995;18(2):307-17.
98. Avitall B, Mughal K, Hare J, Helms R, Krum D. The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(12 Pt 1):2899-910.
99. Jackman WM, Wang XZ, Friday KJ, Fitzgerald DM, Roman C, Moulton K, Margolis PD, Bowman AJ, Kuck KH, Naccarelli GV, et al. Catheter ablation of atrioventricular junction using radiofrequency current in 17 patients. Comparison of standard and large-tip catheter electrodes. *Circulation*. 1991;83(5):1562-76.
100. Linhart M, Mollnau H, Bitzen A, Wurtz S, Schrickel JW, Andrié R, Stöckigt F, Weiss C, Nickenig G, Lickfett LM, Lewalter T. In vitro comparison of platinum-iridium and gold tip electrodes: lesion depth in 4 mm, 8 mm, and irrigated-tip radiofrequency ablation catheters. *Europace*. 2009;11(5):565-70.
101. Demazumder D, Mirotznik MS, Schwartzman D. Biophysics of radiofrequency ablation using an irrigated electrode. *J Interv Card Electrophysiol*. 2001;5(4):377-89.
102. Yokoyama K, Nakagawa H, Wittkampfh FH, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of electrode cooling between internal and open irrigation in radiofrequency ablation lesion depth and incidence of thrombus and steam pop. *Circulation*. 2006;113(1):11-9.
103. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation*. 2015;132(10):907-15.
104. Natale A, Reddy VY, Monir G, Wilber DJ, Lindsay BD, McElderry HT, Kantipudi C, Mansour MC, Melby DP, Packer DL, Nakagawa H, Zhang B, Stagg RB, Boo LM, Marchlinski FE. Paroxysmal AF catheter ablation with a contact force sensing catheter: results of the prospective, multicenter SMART-AF trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(7):647-56.

105. Macle L, Frame D, Gache LM, Monir G, Pollak SJ, Boo LM. Atrial fibrillation ablation with a spring sensor-irrigated contact force-sensing catheter compared with other ablation catheters: systematic literature review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(6):e023775.
106. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R, Skoda J, Wichterle D, Wissner E, Yulzari A, Kuck KH. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(8):1229-35.
107. Squara F, Latcu DG, Massaad Y, Mahjoub M, Bun SS, Saoudi N. Contact force and force-time integral in atrial radiofrequency ablation predict transmuralty of lesions. *Europace*. 2014;16(5):660-7.
108. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, Anter E. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):467-79.
109. Reddy VY, Grimaldi M, De Potter T, Vijgen JM, Bulava A, Duytschaever MF, Martinek M, Natale A, Knecht S, Neuzil P, Pürerfellner H. Pulmonary Vein Isolation With Very High Power, Short Duration, Temperature-Controlled Lesions: The QDOT-FAST Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(7):778-86.
110. Rozen G, Ptaszek LM, Zilberman I, Douglas V, Heist EK, Beeckler C, Altmann A, Ruskin JN, Govari A, Mansour M. Safety and efficacy of delivering high-power short-duration radiofrequency ablation lesions utilizing a novel temperature sensing technology. *Europace*. 2018;20(Fi\_3):f444-f50.
111. Vassallo F, Cunha C, Serpa E, Meigre LL, Carloni H, Simoes A, Jr., Hespanhol D, Lovatto CV, Batista W, Jr., Serpa R. Comparison of high-power short-duration (HPSD) ablation of atrial fibrillation using a contact force-sensing catheter and conventional technique: Initial results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(10):1877-83.
112. Castrejon-Castrejon S, Martinez Cossiani M, Ortega Molina M, Escobar C, Froilan Torres C, Gonzalo Bada N, Diaz de la Torre M, Suarez Parga JM, Lopez Sendon JL, Merino JL. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation by high-power short-duration radiofrequency application: short-term results of the POWER-FAST PILOT study. *J Interv Card Electrophysiol*. 2020;57(1):57-65.
113. Bourrier F, Duchateau J, Vlachos K, Lam A, Martin CA, Takigawa M, Kitamura T, Frontera A, Cheniti G, Pambrun T, Klotz N, Denis A, Derval N, Cochet H, Sacher F, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P. High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2018;29(11):1570-5.
114. Kimura M, Sasaki S, Owada S, Horiuchi D, Sasaki K, Itoh T, Ishida Y, Kinjo T, Tomita H, Okumura K. Comparison of lesion formation between contact force-

- guided and non-guided circumferential pulmonary vein isolation: a prospective, randomized study. *Heart Rhythm*. 2014;11(6):984-91.
115. Matsuda H, Parwani AS, Attanasio P, Huemer M, Wutzler A, Blaschke F, Haverkamp W, Boldt LH. Atrial rhythm influences catheter tissue contact during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of contact force between sinus rhythm and atrial fibrillation. *Heart Vessels*. 2016;31(9):1544-52.
116. le Polain de Waroux JB, Weerasooriya R, Anvardeen K, Barbraud C, Marchandise S, De Meester C, Goesaert C, Reis I, Scavee C. Low contact force and force-time integral predict early recovery and dormant conduction revealed by adenosine after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2015;17(6):877-83.
117. Shah DC, Lambert H, Nakagawa H, Langenkamp A, Aeby N, Leo G. Area under the real-time contact force curve (force-time integral) predicts radiofrequency lesion size in an in vitro contractile model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(9):1038-43.
118. Calzolari V, De Mattia L, Indiani S, Crosato M, Furlanetto A, Licciardello C, Squasi PAM, Olivari Z. In Vitro Validation of the Lesion Size Index to Predict Lesion Width and Depth After Irrigated Radiofrequency Ablation in a Porcine Model. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(10):1126-35.
119. Mattia L, Crosato M, Indiani S, Causin E, Licciardello C, Maria Squasi PA, De Leo A, Calzolari V. Prospective Evaluation of Lesion Index-Guided Pulmonary Vein Isolation Technique in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-year Follow-Up. *J Atr Fibrillation*. 2018;10(6):1858.
120. Wieczorek M, Höltgen R, Helms TM. *Kursbuch Kardiologische Elektrophysiologie*. 1st ed. Stuttgart: Georg Thieme 2009.
121. Heart Rhythm Society. *Guide to atrial fibrillation*. 2014. <https://www.hrsonline.org/guide-atrial-fibrillation>. Accessed September 10, 2020
122. Willems S, Khairy P, Andrade JG, Hoffmann BA, Levesque S, Verma A, Weerasooriya R, Novak P, Arentz T, Deisenhofer I, Rostock T, Steven D, Rivard L, Guerra PG, Dyrda K, Mondesert B, Dubuc M, Thibault B, Talajic M, Roy D, Nattel S, Macle L. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2016;9(8).
123. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Jr., Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical

- ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *J Interv Card Electrophysiol.* 2012;33(2):171-257.
124. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lönnerholm S, Höglund N, Mörtzell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(11):1059-68.
125. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med.* 2018;378(5):417-27.
126. Abdul Shokor Parwani FH, Amelie Kluck, Tim Guthof, Phillip Lacour, Florian Blaschke, Burkert Pieske, Leif-Hendrik Boldt. Lesion size index-guided 50 W ablation of atrial fibrillation or complex atrial tachykardia: Lesion quantification and procedural data. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2020.
127. Hohendanner F, Romero I, Blaschke F, Heinzel FR, Pieske B, Boldt LH, Parwani AS. Extent and magnitude of low-voltage areas assessed by ultra-high-density electroanatomical mapping correlate with left atrial function. *Int J Cardiol.* 2018;272:108-12.
128. [Available from: <https://www.cardiovascular.abbott/de/de/hcp/electrophysiology/tacticath-quartz-contact-force-ablation-catheter.html>].
129. Mense S. ZNS - Aufbau und Organisation. In: Aumüller G, Aust G, Engele J, Kirsch J, Maio G, Mayerhofer A, et al., editors. *Duale Reihe Anatomie.* 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2014. p. 1098-179.
130. Cresti A, Galli CA, Alimento ML, De Sensi F, Baratta P, D'Aiello I, Limbruno U, Pepi M, Fusini L, Maltagliati AC. Does mitral regurgitation reduce the risks of thrombosis in atrial fibrillation and flutter? *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2019;20(10):660-6.
131. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
132. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber TR, Lappe JM, Grant WB, Holick MF, Dekker JM. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(5):575-84.



133. Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamin D in Cardiovascular Disease. *In Vivo*. 2018;32(5):977-81.
134. Liu X, Wang W, Tan Z, Zhu X, Liu M, Wan R, Hong K. The relationship between vitamin D and risk of atrial fibrillation: a dose-response analysis of observational studies. *Nutr J*. 2019;18(1):73.
135. Trevisan C, Piovesan F, Lucato P, Zanforlini BM, De Rui M, Maggi S, Noale M, Corti MC, Perissinotto E, Manzato E, Sergi G. Parathormone, vitamin D and the risk of atrial fibrillation in older adults: A prospective study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(9):939-45.
136. Fenger-Gron M, Vestergaard M, Pedersen HS, Frost L, Parner ET, Ribe AR, Davydow DS. Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: A nationwide Danish matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(2):187-95.
137. Wandell P, Carlsson AC, Gasevic D, Wahlstrom L, Sundquist J, Sundquist K. Depression or anxiety and all-cause mortality in adults with atrial fibrillation--A cohort study in Swedish primary care. *Ann Med*. 2016;48(1-2):59-66.
138. Van Gelder IC RM, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet*. 2016.
139. Gonzalez-Loyola F, Abellana R, Verdu-Rotellar JM, Bustamante Rangel A, Clua-Espuny JL, Munoz MA. Mortality in heart failure with atrial fibrillation: Role of digoxin and diuretics. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(11):e13014.
140. Zieren HU. Schilddrüse und Herz: Deutsches Schilddrüsenzentrums; [Available from: [https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruese-und-herz/#:~:text=insbesondere%20bei%20Patienten%20mit%20einem,\(latente%20Hyperthyreose\)%20behandelt%20werden.](https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruese-und-herz/#:~:text=insbesondere%20bei%20Patienten%20mit%20einem,(latente%20Hyperthyreose)%20behandelt%20werden.)
141. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, Cappola AR, Heckbert SR, Ceresini G, Gussekloo J, den Elzen WPJ, Peeters RP, Luben R, Volzke H, Dorr M, Walsh JP, Bremner A, Iacoviello M, Macfarlane P, Heeringa J, Stott DJ, Westendorp RGJ, Khaw KT, Magnani JW, Aujesky D, Rodondi N, Thyroid Studies C. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2017;136(22):2100-16.
142. Dormann AJ, Luley C, Heer C. Laborwerte. Munich, Germany Urban & Fischer; 2014.
143. Arayan A, Nigogosyan MA, Van Every MJ. A Retrospective Review of Contrast Nephropathy in a General Population. *Wmj*. 2015;114(3):95-9.
144. Arora S LI, Nayyar V, Stachowski E, Ross DL. Atrial fibrillation in a tertiary care multidisciplinary intensive care unit--incidence and risk factors. 2007.

145. Galea R, Cardillo MT, Caroli A, Marini MG, Sonnino C, Narducci ML, Biasucci LM. Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect? *Tex Heart Inst J*. 2014;41(5):461-8.
146. Marott SC, Nordestgaard BG, Zacho J, Friberg J, Jensen GB, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Does elevated C-reactive protein increase atrial fibrillation risk? A Mendelian randomization of 47,000 individuals from the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10):789-95.
147. Hart C, Spannagl M, Heimerl S. Gerinnungsmonitoring der neuen, nicht Vitamin K abhängigen oralen Antikoagulanzen. *Interventionelle Radiologie Scan*. 2016;04(01):53-68.
148. Chan YH, Tse HF. Potassium homeostasis in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(3):145-6.
149. Huemer M, Wutzler A, Parwani AS, Attanasio P, Matsuda H, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W. Comparison of the anterior and posterior mitral isthmus ablation lines in patients with perimitral annulus flutter or persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2015;44(2):119-29.
150. Ali-Ahmed F, Goyal V, Patel M, Orelaru F, Haines DE, Wong WS. High-power, low-flow, short-ablation duration-the key to avoid collateral injury? *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(1):9-16.
151. Reddy VY, Shah D, Kautzner J, Schmidt B, Saoudi N, Herrera C, Jais P, Hindricks G, Peichl P, Yulzari A, Lambert H, Neuzil P, Natale A, Kuck KH. The relationship between contact force and clinical outcome during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation in the TOCCATA study. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1789-95.
152. Winkle RA, Moskovitz R, Hardwin Mead R, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA, Tranter JH, Shai I. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(1):1-8.
153. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Salcedo J, Brodt CR, Patrawala RA. High-power, short-duration atrial fibrillation ablations using contact force sensing catheters: Outcomes and predictors of success including posterior wall isolation. *Heart Rhythm*. 2020;17(8):1223-31.
154. Bunch TJ, Day JD. Novel ablative approach for atrial fibrillation to decrease risk of esophageal injury. *Heart Rhythm*. 2008;5(4):624-7.
155. Dalal AS, Nguyen HH, Bowman T, Van Hare GF, Avari Silva JN. Force-Sensing Catheters During Pediatric Radiofrequency Ablation: The FEDERATION Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).

156. Unterschiede in der Katheterablation von Vorhofflimmern zwischen Frauen und Männern – Daten aus dem Deutschen Ablationsregister [press release]. Heidelberg2015.
157. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, Reddy P, Gopinathannair R, Lakkireddy D, Dominic P. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace*. 2018;20(1):33-42.
158. Ikenouchi T, Inaba O, Takamiya T, Inamura Y, Sato A, Matsumura Y, Sato H, Hirakawa A, Takahashi Y, Goya M, Sasano T, Nitta J. The impact of left atrium size on selection of the pulmonary vein isolation method for atrial fibrillation: Cryoballoon or radiofrequency catheter ablation. *Am Heart J*. 2021;231:82-92.
159. Parwani AS, Hohendanner F, Bode D, Kuhlmann S, Blaschke F, Lacour P, Heinzel FR, Pieske B, Boldt LH. The force stability of tissue contact and lesion size index during radiofrequency ablation: An ex-vivo study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(3):327-31.
160. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, Nalliah C, Qian P, Barry T, Nadri F, Samanta R, Tran Y, Thomas S, Kovoov P, Thiagalingam A. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace*. 2017;19(5):874-80.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Amelie Kluck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Läsionsindex-geführte 50 Watt Radiofrequenz-Ablation zur Behandlung von Vorhofflimmern und komplexer Vorhoftachykardie (Lesion size guided 50 Watt radiofrequency ablation for the treatment of atrial fibrillation and complex atrial tachycardia) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

---

Datum

---

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Amelie Kluck hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Parwani AS, Hohendanner F, Kluck A, Blaschke F, Pieske B, Boldt LH. Feasibility and safety of high-power ablation of atrial fibrillation with contact force-sensing catheter: The lesion size index-guided ablation. Adv Clin Exp Med. 2022.

Beitrag im Einzelnen: Zusammenfassung sowie Analyse von Patientendaten sowie Krankheitscharakteristika aus dem SAP, Analyse und Interpretation von Ablationsprotokollen, statistische Auswertung der Ablationsparameter, Erstellung der Tabellen 1-3 und Abbildung 1 anhand der Datenerhebung sowie Auswertung zur Veranschaulichung der Studienergebnisse in der Publikation, Überarbeitung des Artikels.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **Publikationsliste**

Parwani AS, Hohendanner F, Kluck A, Blaschke F, Pieske B, Boldt LH. Feasibility and safety of high-power ablation of atrial fibrillation with contact force-sensing catheter: The lesion size index-guided ablation. *Adv Clin Exp Med.* 2022.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

An erster Stelle gilt mein allerherzlichster Dank meinem Erstbetreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hohendanner, Ph.D. sowie meinem Zweitbetreuer Herrn Dr. med. Parwani für die Überlassung des Themas, die konsequente Unterstützung und ausgezeichnete Beratung. Ich bedanke mich für die kontinuierliche Betreuung und Durchsicht sowie die konstruktiven Hinweise während der Fertigstellung dieser Dissertation.

Meiner Familie sowie meinen Freunden danke ich für die Unterstützung, das hilfreiche Feedback und ihr stets offenes Ohr über die gesamte Zeit der Promotion.





## CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:  
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin  
Besucheranschrift:  
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171  
geraldine.rauch@charite.de  
<https://biometrie.charite.de/>



**Name, Vorname: Kluck, Amelie**  
**Matrikelnummer: 228038**  
**Emailadresse: amelie.kluck@charite.de**  
**Promotionsbetreuer: Hohendanner, Felix**  
**Promotionsinstitution: Medizinische Klinik m. S. Kardiologie (CVK)**

### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Amelie Kluck* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- *1. Termin: 15.06.2020*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Fokus auf deskriptive Auswertung legen*
- *Abhängigkeitsstruktur in den Daten beachten*

Diese Bescheinigung garantiert weder die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren noch die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 15.06.2020

Name des Beraters: Claus Nowak

