

Der Einfluss von Herzfrequenzvariabilität auf die Rezidivwahrscheinlichkeit von  
Vorhofflimmern nach Kryoballon- oder Hochfrequenzablation

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt  
der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Max Oskar Drexler

Betreuer: Herr apl. Prof. Dr. med. habil. Konstantin Heinroth

Gutachter:

Prof. Dr. Ralf Surber, Jena

Prof. Dr. Philipp Sommer, Bochum

Datum der Verteidigung: 27.03.2024

## **Referat**

Zielstellung: Diese Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen dem Rezidivrisiko von Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation (PVI) und der Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Surrogatparameter für die Aktivität des autonomen Nervensystems, gemessen kurz nach PVI.

Methoden: Wir erfassten die Daten von 1522 Patienten, welche zwischen Januar 2011 und August 2017 eine PVI mittels entweder Kryoballoonablation 1. Generation (CB1), Kryoballoonablation 2. Generation (CB2) oder Hochfrequenzablation (HFA) im Universitätsklinikum Halle zur Behandlung von Vorhofflimmern erhielten. Darunter wählten wir 497 Patienten aus, von denen Daten in ausreichender Menge und Qualität vorlagen. Die Analyse der HRV erfolgte anhand eines 24-h-LZ-EKG innerhalb von 24-48 h nach der Katheterablation. Die verschiedenen Ablationsformen wurden hinsichtlich Effektivität miteinander verglichen. Weiterhin verglichen wir die HRV zwischen den Ablationsformen und zwischen Patienten mit und ohne Rezidiv. Zudem berechneten wir die Rezidivfreiheitsraten (RFR) für Patienten über und unter zuvor errechneten Cut-Off-Werten der einzelnen HRV-Parameter.

Ergebnisse: Die PVI mittels HF und CB2 zeigten eine vergleichbare Erfolgsrate von ca. 72,2 % bzw. 69,2 % RFR nach 2 Jahren und war der PVI mit CB1 überlegen. Patienten mit Rezidiv hatten im Mittel höhere HRV-Werte, jedoch nur nach HFA und CB2, wobei sich nach CB2 die größten Unterschiede zeigten. Die RFR unterhalb der berechneten HRV-Cut-Offs war nach CB2 deutlich höher als darüber, derselbe Trend jedoch in geringerer Ausprägung stellte sich nach HFA dar. Sowohl die HRV-Werte zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidivgruppe als auch die RFR über/unter dem berechneten Cut-Off unterschieden sich nicht nach CB1. Von allen 5 Parametern stellte sich MSSD als der beste Prognoseparameter heraus. Wurden ausschließlich Patienten nach CB2 betrachtet, stiegen Spezifität, Sensitivität und Rezidivfreiheitsraten unter dem Cut-Off stiegen weiter an. Auch nach der Regressionsanalyse blieb rMSSD ein unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv.

Schlussfolgerung: Insbesondere nach CB2 könnten rMSSD-Werte Aufschluss über das Rezidivrisiko geben und in Zukunft möglicherweise Einfluss auf die Wahl des Nachbehandlungsschemas haben.

Drexler, Max: Der Einfluss von Herzfrequenzvariabilität auf die Rezidivwahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern nach Kryoballoon- oder Hochfrequenzablation, Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 67 Seiten, 2023

# Inhaltsverzeichnis mit Seitenangaben

**Titelblatt**

**Referat**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Vorhofflimmern – Definition	1
1.2. Epidemiologie	1
1.3. Ätiologie	1
1.4. Pathophysiologie	1
1.5. Diagnose	2
1.6. Komplikationen	3
1.7. Therapie	4
1.7.1. A – Antikoagulation	5
1.7.2. B – Bessere Symptomkontrolle	5
1.7.3. C – Comorbidities/Cardiovascular risk factors	10
1.8. Herzfrequenzvariabilität	10
1.8.1. HRV und das autonome Nervensystem	11
1.8.2. HRV als prädiktiver Marker	11
1.8.3. Vorhofflimmern und HRV	12
1.8.4. PVI und HRV	12
<b>2. Zielstellung</b>	<b>13</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>14</b>
3.1. Interventionsmethoden	16
3.2. Statistische Methoden	21
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>22</b>
4.1. Patientencharakteristika	22
4.1.1. Herzfrequenzvariabilitätsparameter	23
4.1.2. Vergleich der Ablationsgruppen	24
4.2. Vorhofflimmer-Rezidive – Ereigniszeitanalysen	24
4.3. Herzfrequenzvariabilität	26
4.3.1. HRV-Unterschiede zwischen den Ablationsformen	26
4.3.2. Ereigniszeitanalysen	30
4.3.3. Korrelationen der HRV-Parameter untereinander und zu Alter und BMI	35
4.3.4. Cox-Regression für den geeignetsten Prognoseparameter	36
4.3.5. Spezifität und Sensitivität für den jeweiligen rMSSD-Cut-Off in der allgemeinen Studienpopulation und für Patienten nach CB2	37
4.3.6. Adjustierung für andere Risikofaktoren	37
<b>5. Diskussion</b>	<b>39</b>
5.1. Vergleich der Effektivität der Ablationsformen	39
5.2. Prädiktoren für den Therapieerfolg	39
5.3. HRV-Unterschiede je nach Ablationsart	41
5.4. HRV-Unterschiede zwischen Rezidivgruppe und Nicht-Rezidivgruppe	42
5.5. Rezidivfreiheitsraten unter/über HRV-Cut-Offs	44
5.6. Korrelation der HRV-Parameter	44
5.7. Selektion des geeignetsten Prädiktors unter den HRV-Parameter	44
5.8. Adjustierung von rMSSD an andere Risikofaktoren/mögliche Confounder	47

5.9. Die Eignung von rMSSD als Prädiktor für den Therapieerfolg nach Kryoballonablation der 2. Generation	50
5.10. Limitationen	51
5.11. Schlussfolgerungen	52
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>54</b>
<b>7. Literatur</b>	<b>56</b>
<b>8. Thesen</b>	<b>67</b>
<b>Erklärungen</b>	

## Abkürzungsverzeichnis

AMI	akuter Myokardinfarkt	LPV	left pulmonary veins
AUC	area under the curve	LSPV	left superior pulmonary vein
AV	atrio-ventrikulär	mm	Millimeter
BMI	Body Mass Index	ms	Millisekunden
CB1	Ablation mit Kryoballon 1. Generation	NN	Intervall zwischen zwei Normalschlägen
CB2	Ablation mit Kryoballon 2. Generation	NOAK	neue orale Antikoagulantien
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	NYHA	New York Heart Association
CT	Computertomografie	PCI	perkutane Koronarintervention
CHF	congestive heart failure	PIP	pill-in-the-pocket
EF	Ejektionsfraktion	pNN50	percentage of adjacent NN interval differences greater than 50 ms
EKG	Elektrokardiogramm	PV	Pulmonalvenen
EHRA	European Heart Rhythm Association symptom scale	PVI	Pulmonalvenenisolation
HFA	Hochfrequenzablation	RAO	right anterior oblique
HF	high frequency band	RIPV	right inferior pulmonary vein
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion	rMSSD	root mean sum of squared distance
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion	ROC	receiver operating characteristics
HRV	Herzfrequenzvariabilität	RPV	right pulmonary veins
IE	internationale Einheiten	RSPV	right superior pulmonary vein
INR	international normalized ratio	SD	Standardabweichung
KI	Konfidenzintervall	SDANN	standard deviation of the average NN intervals for each 5 min segment
kHz	Kilohertz	SDNN	standard deviation of normal-to-normal intervals
KHK	koronare Herzkrankheit	SPVI	segmentale Pulmonalvenenisolation
LA	left atrium	TIA	transitorische ischämische Attacke
LAA	left atrial appendage	ULF	ultra low frequency band
LAO	left anterior oblique	VHF	Vorhofflimmern
LF	low frequency band	VLF	very low frequency band
LIPV	left inferior pulmonary vein		

## **1. Einleitung**

### **1.1. Vorhofflimmern - Definition**

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter elektrischer Vorhofaktivierung und in der Folge ineffektiver Vorhofkontraktion (1).

### **1.2. Epidemiologie**

Weltweit wurde 2016 die Anzahl der an Vorhofflimmern erkrankten Menschen auf 43,6 Millionen geschätzt. Man geht davon aus, dass das Lebenszeitrisko, an Vorhofflimmern zu erkranken, für Erwachsene mittleren Alters (Indexalter 55 Jahre) in Europa bei 37 % liegt (1).

In Deutschland sind ca. 2,5 % der Bevölkerung von dieser Herzrhythmusstörung betroffen, wobei ältere Menschen deutlich häufiger erkrankt sind (10,6 % der 65-74-Jährigen). Ebenso häufiger betroffen sind zudem Männer und Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen. Generell ist die Prävalenz dieser Erkrankung steigend, die Ursache hierfür ist nicht vollständig geklärt. Als Hauptgründe werden jedoch einerseits eine alternde Bevölkerung und ein längeres Überleben mit kardiovaskulären Erkrankungen sowie andererseits die bessere Erkennung der Krankheit angenommen (2).

### **1.3. Ätiologie**

Es bestehen zahlreiche Assoziationen von Vorhofflimmern zu verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen wie arterielle Hypertension, Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen und koronare Herzkrankheit. Aber auch anderen Erkrankungen wie COPD, obstruktive Schlafapnoe, chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus gelten als Risikofaktoren für die Entstehung und den Unterhalt der Herzrhythmusstörung. Weiterhin spielen auch allgemeine Patientenmerkmale wie Alter, Geschlecht und Ethnie sowie Inaktivität, Nikotin-/Alkoholkonsum oder Übergewicht bei der Ätiologie eine Rolle.

### **1.4. Pathophysiologie**

Pathophysiologisch existieren verschiedene Theorien zur Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern. Zum einen führen sowohl strukturelle Herzerkrankungen und arterielle Hypertension als auch Vorhofflimmern selbst zum fortschreitenden bindegewebigen Umbau des Vorhofmyokards (3). Dies wiederum hat eine „elektrische Dissoziation“ zwischen Muskelfaserbündeln sowie lokale Unterschiede in der elektrischen Leitfähigkeit zur Folge (4), welche Re-Entry und Aufrechterhaltung der Arrhythmie begünstigen (5). Dieser strukturelle

Umbau scheint bei vielen Patienten bereits vor dem ersten Auftreten von Vorhofflimmern zu bestehen (6), und das Vorhofflimmern scheint viele dieser Prozesse selbst noch einmal zu verstärken, was das Fortschreiten der Arrhythmie über die Zeit erklären könnte (3).

Neben der Bedeutung für die Entstehung des Vorhofflimmerns an sich trägt die Fibrose des Vorhofmyokards über die im Rahmen von Entzündungsprozessen freigelegten Gewebefaktoren, sowie der Expression von endothelialen Adhäsionsfaktoren auch zur Entstehung eines prothrombotischen Milieus bei. Zusammen mit der Stase des Blutes im hypokontraktilen linken Vorhof, insbesondere im linken Herzohr, erklärt dies das vermehrte Auftreten von thromboembolischen Komplikationen(3). Wesentlich für das heutige Verständnis der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns und dessen Therapie war 1998 der Nachweis von Haissaguerre et al, dass fokal lokalisierte Impulse aus den Pulmonalvenen Vorhofflimmern triggern und auch unterhalten können. Noch wegweisender war allerdings der Nachweis, dass eine Ablation dieser Trigger die Herzrhythmusstörung auch unterdrücken kann (7). Diese lokalisierten, ektopen Triggerareale lassen sich vor allem bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern finden (8, 9), weniger jedoch bei solchen mit permanentem Vorhofflimmern (3, 10).

Auf molekularer Ebene könnte auch die Hyperphosphorylierung von  $Ca^{2+}$ -regulierenden Proteinen das Auftreten von spontanen  $Ca^{2+}$ -Freisetzungen (11, 12), und somit auch von ektopen Impulsen, verstärken und dadurch die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen (3).

### **1.5.Diagnose**

Zur Stellung der Diagnose Vorhofflimmern ist die Dokumentation einer mindestens 30 Sekunden andauernden Episode im EKG nötig, die das typische Muster von Vorhofflimmern aufweist: RR-Intervalle sind unregelmäßig (solange die atrioventrikuläre Überleitung nicht beeinträchtigt ist) und es gibt keine erkennbaren, sich wiederholenden p-Wellen, sondern stattdessen nur unregelmäßige Vorhofaktivierungen (1).

Als typische Symptome können Palpitationen, ein Engegefühl in der Brust, Dyspnoe, Synkopen, Schlafschwierigkeiten und Abgeschlagenheit auftreten. Deren Einfluss auf die Alltagsaktivität wird mithilfe des modifizierten EHRA-Scores (European Heart Rhythm Association symptom scale) quantifiziert (1).

Wurde die Arrhythmie entdeckt, ist die Klassifikation ausschlaggebend für die weitere Behandlung. Unterschieden wird hierbei zwischen paroxysmalen Vorhofflimmern, welches spontan oder durch eine Intervention innerhalb von 7 Tagen nach Beginn endet, und

persistierendem Vorhofflimmern, das länger als 7 Tage andauert. Weiterhin spricht man von langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern, wenn dieses länger als ein Jahr andauert, bevor man sich zur Rhythmuskontrolle entscheidet, und von permanentem Vorhofflimmern, wenn die Arrhythmie von Arzt und Patient akzeptiert ist und dementsprechend auch keine Absicht einer Rhythmuskontrolle mehr besteht (1).

Mit den neuen Leitlinien von 2020 erhielt auch die Charakterisierung des Vorhofflimmerns nach dem 4-S-Schema eine Klasse-IIa Empfehlung. Dies beinhaltet die Beurteilung:

- des Schlaganfall-Risikos (Stroke risk) mithilfe des CHA<sub>2</sub>S<sub>2</sub>-VASC-Scores
- der Symptomschwere (Symptom severity) mithilfe des EHRA-Scores
- der Schwere der Belastung mit Vorhofflimmern (Severity of atrial fibrillation burden) durch oben genannte Klassifikation des Musters und der Anzahl der Episoden bzw. deren Dauer
- der Komorbiditäten bzw. kardialen Risikofaktoren (Substrate severity) durch weiterführende Labor- und bildgebende Untersuchungen (1).

Der häufig asymptomatische Verlauf, die steigende Prävalenz und die enge Assoziation zu ischämischen Insulten stellen allesamt Gründe für die zunehmende Wichtigkeit von Screening-Maßnahmen zur Früherkennung von Vorhofflimmern dar.

Neben der Palpation des Pulses, Ruhe- und Langzeit-EKG-Ableitungen und Blutdruck-Messgeräten spielen insbesondere sog. „wearables“, zu denen auch Smartwatches gehören, eine immer wichtigere Rolle bei der Früherkennung von Vorhofflimmern(1).

### **1.6. Komplikationen**

Vorhofflimmern hat weitreichende Folgen für betroffene Patienten. Neben dem erhöhten Risiko für Schlaganfälle und andere thromboembolische Ereignisse zählen vor allem kardiovaskuläre Beeinträchtigungen zu den wichtigsten Komplikationen.

So ist die Herzrhythmusstörung mit einem 2-fach erhöhten Mortalitätsrisiko für Frauen und einem 1,5-fach-erhöhten Mortalitätsrisiko für Männer assoziiert (13–15). Hierfür scheinen Komorbiditäten eine wesentliche Rolle zu spielen: während Tode durch Schlaganfälle mit einer adäquaten Antikoagulation zu einem wesentlichen Teil verhindert werden können, bleiben Todesfälle durch andere Ursachen, wie Herzversagen, maligne Erkrankungen und Infektionen häufig. Dies hebt die Bedeutsamkeit einer Behandlung der bestehenden Komorbiditäten hervor. (1, 3, 16).

Bei 20-30 % aller Patienten mit einem Schlaganfall wird Vorhofflimmern vor, bei oder nach dem Insult festgestellt (17–19). Patienten mit Vorhofflimmern zeigen häufiger Läsionen der weißen Hirnsubstanz, eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten (20–22), depressive Verstimmung (23) und eine Verringerung der Lebensqualität (24, 25) als solche ohne Vorhofflimmern.

Hinzu kommt, dass zwischen 10 und 40 % aller Patienten mit Vorhofflimmern jährlich einer Behandlung im Krankenhaus bedürfen (1). Dementsprechend beliefen sich die Kosten für die Behandlung der Arrhythmie und deren Komplikationen in den USA 2008 zwischen 6 und 26 Milliarden US-Dollar (26), so dass auch von einer beträchtlichen finanziellen Belastung der Gesundheitssysteme gesprochen werden kann.

### **1.7. Therapie**

Die Behandlung von Vorhofflimmern soll laut der neuen Leitlinie mithilfe des ABC-Schemas vereinheitlicht werden (1):

- **A** wie Antikoagulation/Avoid Stroke (Schlaganfall vermeiden)
- **B** wie Bessere Symptomkontrolle
- **C** wie Comorbidities/Cardiovascular risk factor management (Behandlung von Komorbiditäten/kardiovaskulären Risikofaktoren)

Zur Verbesserung der Symptomkontrolle stehen grundsätzlich zwei Optionen zur Verfügung: Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle. Während dies bei der Rhythmuskontrolle mit der Wiederherstellung eines Sinusrhythmus erreicht werden soll, soll bei der Frequenzkontrolle die Vermeidung von hohen Kammerfrequenzen zum Therapieerfolg führen.

Bis jetzt ist die Frage, ob die Rhythmuskontrolle (insbesondere mit der Katheterablation) der Frequenzkontrolle überlegen ist, Gegenstand klinischer Forschung. Während die 2019 veröffentlichte CABANA-Studie keine Überlegenheit der Katheterablation gegenüber einer medikamentösen Rhythmus- und/oder Frequenzkontrolle aufzeigen konnte (27), kam die EAST-AFNET 4-Studie 2020 zu dem Ergebnis, dass Patienten im ersten Jahr nach Diagnosestellung des Vorhofflimmerns von einer frühen Rhythmuskontrolle profitieren. Diese erlitten im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger Todesfällen und seltener Hospitalisierungen (HR=0,79, p=0,005). In einer Subgruppenanalyse verstärkte sich dieser Effekt für Patienten mit hohem Chads-Vasc-Score und dementsprechend größerer Anzahl Komorbiditäten (28). 2018 analysierte eine Metaanalyse randomisierte kontrollierte Studien, welche Katheterablation und medikamentöse Therapie bei persistierendem Vorhofflimmern verglichen. Chen et. al konstatierten anhand dieser Daten, dass die Katheterablation zumindest der medikamentösen Rhythmuskontrolle bei

persistierendem Vorhofflimmern überlegen sei (29). Eine andere Metaanalyse bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz und Vorhofflimmern konnte eine Verbesserung der Lebensqualität und der Pumpfunktion für die Gruppe der Rhythmuskontrolle gegenüber der Frequenzkontrolle nachweisen (30).

### **1.7.1. A - Antikoagulation**

Zur Minimierung des Risikos für thromboembolische Ereignisse, insbesondere Schlaganfälle, ist eine antikoagulatorische Therapie essenziell. Orale Antikoagulanzen können den Großteil ischämischer Schlaganfälle verhindern und das Leben verlängern (31–39).

Bei Kontraindikationen gegen eine orale Antikoagulation oder bei ohnehin stattfindenden herzchirurgischen Eingriffen besteht die Möglichkeit, das linke Vorhofohr interventionell oder chirurgisch zu verschließen (1). Da dieses der Entstehungsort von ca. 90 % aller Thromben bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern ist, lässt sich das Schlaganfallrisiko durch diesen Eingriff ebenfalls verringern (40).

### **1.7.2. B – Bessere Symptomkontrolle**

#### **Frequenzkontrolle**

Medikamente, welche zur Frequenzkontrolle benutzt werden sollten, sind Beta-Blocker, Calcium-Kanal-Blocker vom Diltiazem- oder Verapamil-Typ, Herzglykoside und seltener Amiodaron. Die Wahl des Medikaments ist dabei abhängig von den jeweiligen Patientencharakteristika, als Zielbereich sollten initial Ruheherzfrequenzen von unter 110/min angestrebt werden (1).

#### **Rhythmuskontrolle**

Eine Konversion in den Sinusrhythmus kann mittels elektrischer oder medikamentöser Kardioversion erreicht werden. Die Auswahl des Verfahrens richtet sich dabei grundsätzlich nach dem Wunsch des Patienten, in der Praxis wird die elektrische Kardioversion jedoch deutlich häufiger eingesetzt, da Sie keine lange Aufsättigungsphase wie z.B. bei Amiodaron notwendig macht. Die elektrische Kardioversion ist auch bei akuter hämodynamischer Instabilität indiziert.

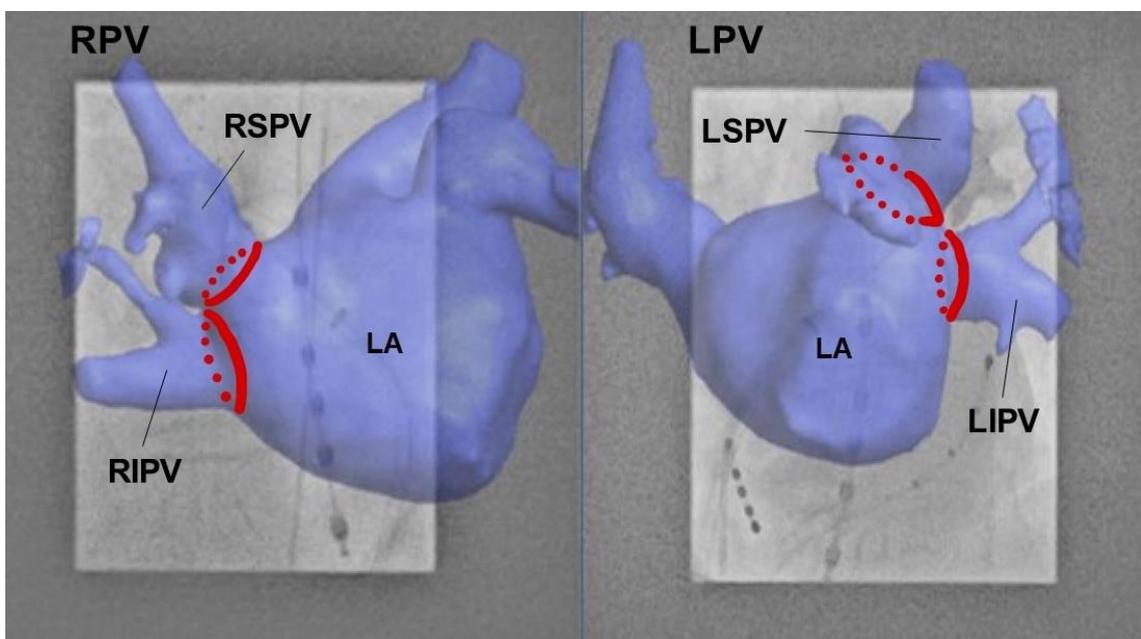
Zur medikamentösen Kardioversion stehen Flecainid, Propafenon, Vernakalant und Amiodaron zur Verfügung. Wie auch schon bei der Frequenzkontrolle ist die Wahl des Antiarrhythmikums abhängig von den jeweiligen Patientencharakteristika.

Weiterhin können Flecainid oder Propafenon auch als sogenannte „pill-in-the-pocket“ im Sinne einer patientengesteuerten Kardioversion genutzt werden. Zur Erhaltung des Sinusrhythmus

nach der Kardioversion sollten Patienten anschließend für 1-3 Monate (bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko ggf. länger) einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie zugeführt werden. Die Wahl des Medikaments sollte auch hier wieder abhängig von Begleiterkrankungen und den zu erwartenden Nebeneffekten erfolgen.

### **Katheterablation**

Alternativ zur medikamentösen/elektrischen Kardioversion kann die Rhythmuskontrolle auch mittels Pulmonalvenenisolation erfolgen. Ziel ist hierbei die elektrische Isolation der Pulmonalvenen, da dort entstehende ektope Impulse an der Initiation und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beteiligt sein können. Dafür wird mithilfe von hauptsächlich Hochfrequenz- oder Kryoenergie Gewebe irreversibel geschädigt und somit die elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom Rest des Vorhofmyokards erreicht, so dass jene ektope Impulse dieses Myokard nicht mehr erreichen können. Eine Darstellung der Ablationslinien zeigt Abbildung 1.



**Abbildung 1: Darstellung der Ablationslinien bei Pulmonalvenenisolation. RPV: right pulmonary veins; LPV: left pulmonary veins; LA: left atrium; RSPV: right superior pulmonary vein; RIPV: right inferior pulmonary vein; LSPV: left superior pulmonary vein; LIPV: left inferior pulmonary vein; nach (54), mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Tilman Blum**

In den aktuellen Leitlinien wird die Katheterablation als Erstlinientherapie für Patienten empfohlen, die unter einer eingeschränkten Ejektionsfraktion leiden, welche mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie zurückzuführen ist (selbst wenn diese keine Symptome zeigen). Sie sollte aber auch für Patienten mit symptomatischem

paroxysmalem Vorhofflimmern und kann für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ohne wesentliche Risikofaktoren für ein Rezidiv alternativ zu einer medikamentösen Rhythmuskontrolle in Betracht gezogen werden. Zudem ist die Ablation als Zweitlinientherapie nach einer fehlgeschlagenen bzw. nicht vertragenen Therapie mit Antiarrhythmika empfohlen (1).

Die Gleichwertigkeit der beiden meistverwendeten Verfahren, Hochfrequenz- und Kryoballoonablation ab der 2. Generation, ist mittlerweile hinreichend belegt (41–43).

Zur Verbesserung des Outcomes einer Katheterablation sollten Patienten über ggf. bestehende Risikofaktoren und mögliche Trigger aufgeklärt werden. Soweit möglich sollten diese optimiert bzw. vermieden werden. Dazu zählen die Einstellung von Blutdruck, Blutfetten und Blutzucker, die Beendigung oder Reduktion von Nikotin- und Alkoholkonsum, die Diagnose/Therapie einer ggf. bestehenden obstruktiven Schlafapnoe sowie die Reduktion des Gewichts bei Adipositas und regelmäßige körperliche Aktivität (1).

### **Hochfrequenzablation**

Die HFA wird durch die Applikation eines Wechselstroms erreicht, der im Gewebe in thermische Energie umgewandelt wird. Die Frequenz dieses Wechselstroms liegt zwischen 300 und 1000 kHz, da so keine Erregung des Myokards mit Auslösung von Kontraktionen oder Kammerflimmern erfolgt. Die Umwandlung des Stroms in thermische Energie geschieht über 2 verschiedene Effekte: einerseits die sogenannte Ohm-Erhitzung, die sofort einsetzt, jedoch nur in 1-2 mm Gewebetiefe wirkt, und andererseits durch einfache Konduktion der Hitze in tieferliegende Gewebsschichten, welche jedoch deutlich länger dauert. Dadurch, dass die Katheterspitze selbst und auch das unmittelbar darunterliegende Endokard durch das vorbeifließende Blut und die damit einhergehende Konvektion gekühlt werden, ist die Läsion hauptsächlich intramural lokalisiert (44).

Während früher aus Sicherheitsbedenken geringere Energiemengen mit längeren Applikationszeiten bis ca. 60 Sekunden Dauer favorisiert wurden, konnte in jüngerer Vergangenheit gezeigt werden, dass eine sogenannte „high power short duration“-Ablation mit höheren Erfolgsraten, kürzerer Eingriffsdauer und vergleichbarem Sicherheitsprofil einhergeht (45).

Zur irreversiblen Schädigung des Myokards werden Temperaturen über 50 Grad Celsius benötigt. Während zwar durch das Hindurchfließen des Stroms durch die Katheterspitze thermische Energie entsteht, erfolgt das Monitoring der Temperatur durch Messung der Hitze,

welche per thermischer Konduktion von der Läsionsstelle an die Katheterspitze geleitet wird. Zu hohe Temperaturen können einerseits zum sogenannten „charring“ führen, bei dem durch Verkohlung und Verkochung von Blutbestandteilen Ablagerungen an der Katheterspitze entstehen durch die der Stromfluss sistieren kann, und andererseits zum Auftreten von sogenannten „steam-pops“, also dem Verkochen von Gewebe mit Gasblasenbildung und anschließender Ruptur nach endokardial (häufig, embolische Komplikationen möglich) oder epikardial (selten, Perikardtamponade möglich) (44).

Im Laufe der Zeit wurde die Effektivität und Sicherheit dieser Methode durch Modifikationen der Elektrodenspitze (Material bzw. Konfiguration der Austrittsstellen der Kühllösung), den Einsatz von Kühlsystemen und die Messung des Anpressdrucks weiter verbessert (44).

### **Kryoballoonablation**

Bei der Ablation mittels Kryoballoonssystem wird die Schädigung des Gewebes durch schnelles Abkühlen erreicht. Der Hauptmechanismus dieser Schädigung ist dabei die Zerstörung von Mitochondrien durch das Entstehen von intrazellulären Eiskristallen bei Temperaturen unterhalb  $-40^{\circ}\text{C}$ , welche durch die Neuordnung und Vergrößerung dieser Kristalle während der Wiedererwärmung noch weiter verstärkt wird. Außerdem trägt durch den Verschluss kleinster Gefäße auch eine ischämische Komponente zur Gewebeschädigung bei (44).

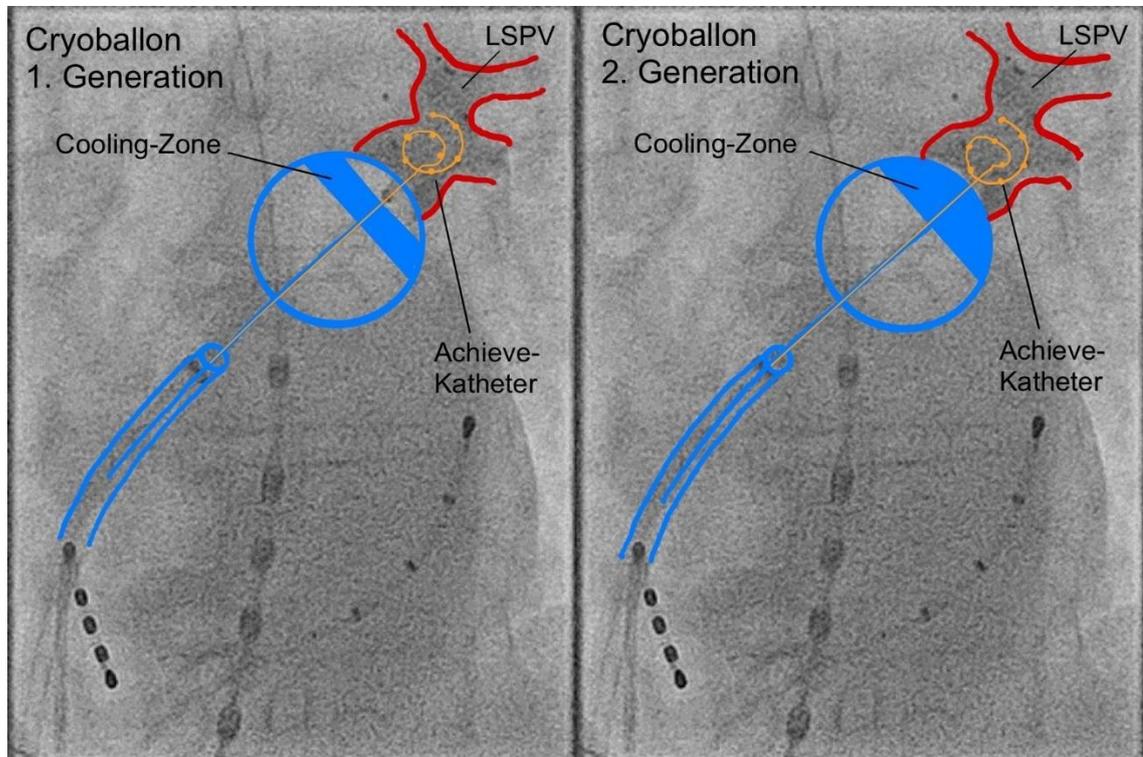
Realisiert wird diese schnelle Abkühlung durch Applikation eines Kühlmittels wie  $\text{N}_2\text{O}$  in den Ballon. Wenn dieses hochkomprimierte Gas sich ausdehnt, kommt es durch den Joule-Thompson-Effekt zu einem Temperaturabfall (44).

Derzeit deutet die Evidenzlage darauf hin, dass ein einzelner, 180 Sekunden langer Gefrierzyklus für die elektrische Isolation einer Pulmonalvene ausreichend ist (46–49).

Im Vergleich zur HFA verursacht die Kryoablation schärfer abgrenzbare Narben mit geringerer Neigung zu Thrombusauflagerungen (kaum Endothelschädigung) und zudem eventuell geringerem proarrhythmogenen Potential (44).

Weiterhin unterscheiden sich die beiden Verfahren dahingehend, dass die HFA schwerer zu erlernen ist (50) und längere Eingriffszeiten vorweist (1), dafür aber im Schnitt mit kürzeren Durchleuchtungszeiten einhergeht (1). Außerdem scheinen, abgesehen von der kurzen Lernkurve (51), die Ergebnisse von Kryoablationen zudem generell besser reproduzierbar und dementsprechend weniger untersucherabhängig zu sein (52).

2011 erschien die 2. Generation des Kryoballons, die für einen gleichmäßigeren Kühleffekt nun 8 statt 4 Injektionskanäle für das Kühlmittel besitzt, welche zudem weiter distal im Ballon sitzen (siehe Abbildung 2). Tatsächlich konnte mit diesem Modell die Erfolgsrate nach einem Jahr von 75% auf 80 bis 86 % erhöht werden (53). Später erschien dann noch eine 3. und 4. Generation, die mit einer kürzeren Spitze eine noch höhere Rate an Echtzeit-Signalaufnahmen bieten sollen.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der beiden ersten Generationen des Kryoballons. Man beachte die lediglich äquatoriale Kühlzone bei der ersten Generation im Vergleich zur Ausdehnung derselben auf die gesamte vordere Ballonhälfte in der zweiten Generation. LSPV: left superior pulmonary vein. Nach (54), mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Tilman Blum**

### **Komplikationen der Ablation**

Die Rate für das Auftreten von Komplikationen während oder nach der Ablation liegt zwischen 4 und 14 % (1, 3, 55), wobei dafür insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen Kryoballoon- und HFA bestehen (41, 56).

Wichtige schwere Komplikationen umfassen vor allem kardiovaskuläre Folgen wie Perikardergüsse bzw. deren Maximalvariante als Herzbeutelamponade, Luft- bzw. Thromboembolien oder Schlaganfälle/TIAs, aber auch Verletzungen des Ösophagus

(Perforationen/Fisteln) sind hierbei zu nennen. Zu den häufigsten unerwünschten Folgen gehören Komplikationen an der Punktionsstelle (Pseudoaneurysmen, arteriovenöse Fisteln, Hämatome, Blutungen, Schmerzen oder Infektionen). Eine fast ausschließlich bei der Kryoballoonablation auftretende Komplikation ist hingegen die Verletzung des N. phrenicus mit konsekutiver Zwerchfellparese, die sich jedoch meist innerhalb von 3 Monaten wieder zurückbildet (3, 41, 56).

### **Antiarrhythmische Langzeittherapie**

Zur Symptomreduktion kann eine medikamentöse Langzeittherapie mit Antiarrhythmika begonnen werden. Diese kann nach stattgefundener Katheterablation oder Kardioversion Rezidive ganz verhindern oder zumindest die Häufigkeit ihres Auftretens verringern. Vor Beginn einer solchen Therapie sollte stets der potenziell proarrhythmogene Effekt und andere Nebenwirkungen der Medikamente beziehungsweise deren Wechselwirkungen gegen den potenziellen Nutzen abgewogen werden. Zur Verfügung stehen hierfür Amiodaron, Dronedaron, Disopyramid, Flecainid, Propafenon und Sotalol(1).

#### **1.7.3. C – Comorbidities/Cardiovascular risk factors**

Die Behandlung von zugrundeliegenden Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (siehe auch Kapitel 1.3. Ätiologie) kann sowohl die Inzidenz als auch die Symptomschwere und die Auftretshäufigkeit von Vorhofflimmern sowie das Schlaganfallrisiko verringern (1).

#### **1.8. Herzfrequenzvariabilität**

Die Regulation der Herzfrequenz unterliegt dem autonomen Nervensystem. Die Variabilität der Herzfrequenz, also die Unterschiedlichkeit der zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Herzschlägen, kann mittels Langzeit-EKG-Aufzeichnungen und deren Analyse beurteilt werden. Die Parameter, die bei der statistischen Auswertung dieser Unterschiede zwischen verschiedenen RR-Intervallen entstehen, werden unter dem Begriff der „Heart Rate Variability“ (=Herzfrequenzvariabilität) zusammengefasst. Veränderungen dieser Messgröße können, ebenso wie die Herzfrequenz an sich, Hinweise auf den Gesundheitszustand des jeweiligen Patienten geben. Da Extrasystolen diese Messung verzerren würden, werden Sie normalerweise aus der Analyse ausgeschlossen. Dementsprechend wird das RR-Intervall im Zusammenhang mit der HRV als „NN-Intervall“ (normal-to-normal) bezeichnet, und meint damit ausschließlich die Intervalle zwischen aus Sinusknotendepolarisation entstehenden QRS-Komplexen. In der Folge sind Patienten mit zum Zeitpunkt der Messung bestehendem Vorhofflimmern oder einem sehr hohen Anteil an Extrasystolen zur Bestimmung der HRV ungeeignet (57, 58).

Als Datengrundlage dienen normalerweise Langzeit-EKG-Aufnahmen (mindestens 18 Stunden) oder aber kürzere, 5-minütige EKG-Aufzeichnungen (59).

Bei der Auswertung kann in 2 verschiedene Methoden unterteilt werden: die zeitbezogene und die frequenzbezogene Messung. Bei der zeitbezogenen Messung werden anhand der NN-Intervalle und deren Unterschieden Mittelwerte, Standardabweichungen und weitere Parameter berechnet. Weiterhin ist auch die Berechnung geometrischer Messgrößen möglich (58).

Hingegen werden bei der frequenzbezogenen Messung zeitbezogene Daten so umgewandelt, dass eine Einteilung in verschiedene Frequenzen und deren spektrale Leistungsdichte (=power), also ihre Intensität, möglich ist. Dies geschieht meist nicht-parametrisch mittels „Fast Fourier Transformation“, kann aber auch parametrisch erfolgen. Dargestellt werden kann dies durch die Einteilung in 4 Frequenzbänder und der Angabe deren power: ultra low frequency band power (ULF, <0,003 Hz), very low frequency band power (VLF, 0,003-0,04 Hz), low frequency band power (LF, 0,04-0,15 Hz) und high frequency band power (HF, 0,15-0,4 Hz) (57, 58, 60).

Shaffer et al. schreiben in ihrem Überblick über HRV-Parameter 2017, dass zeitbezogene HRV-Parameter im Gegensatz zu frequenzbezogenen Parametern weniger störanfällig und in der klinischen Routine besser reproduzierbar seien (61).

#### **1.8.1. HRV und das autonome Nervensystem**

Es wird ein enger Zusammenhang zwischen der Aktivität des autonomen Nervensystems und der HRV angenommen. Obwohl diverse Schrittmacherzentren im Herzen in der Lage sind, automatisch in regelmäßigen Abständen elektrische Impulse zu generieren, bestimmt der Einfluss des autonomen Nervensystems weitestgehend über Herzfrequenz und -rhythmus (58). Während die SDNN die gesamte Aktivität des autonomen Nervensystems widerspiegelt, gibt die rMSSD Hinweise auf die Aktivität des Parasympathikus (62). Betrachtet man die frequenzbezogenen Parameter, so ist die HF-Komponente maßgeblich durch den Parasympathikus bestimmt. Die LF-Power hingegen scheint eine Mischung aus sympathischem und parasympathischem Nervensystem darzustellen. Das Verhältnis dieser beiden Komponenten (LF/HF) spiegelt die Relation zwischen der Aktivität von Sympathikus und Parasympathikus wieder (60).

#### **1.8.2. HRV als prädiktiver Marker**

Eine geringere HRV ist bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen mit einer bis zu 45 % höheren Chance für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses assoziiert (63). Zudem

eignet sich die HRV auch zur Vorhersage der Mortalität nach einem Myokardinfarkt (58), wobei spätere Studien die Aussagekraft als Prädiktor diesbezüglich eingeschränkt haben, womöglich bedingt durch die Veränderungen in der Therapie des Myokardinfarktes (60). Auch weitere kardiovaskuläre, aber auch metabolische, neurologische und psychiatrische Erkrankungen weisen Assoziationen zu Veränderungen der HRV auf (64).

### **1.8.3. Vorhofflimmern und Herzfrequenzvariabilität**

Die Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern werden teilweise auch auf eine Dysbalance zwischen Parasympathikus und Sympathikus zurückgeführt (65, 66). Die autonome Innervation des Herzens ist umfangreich und lässt sich in einen extrinsischen und einen intrinsischen Anteil aufteilen. Während der extrinsische Anteil den Hirnstamm und die präganglionären adrenergen und vagalen Nervenfasern bezeichnet, umfasst der intrinsische Anteil ganglionäre Plexus, die meist in Fettpölsterchen in der Nähe der Pulmonalvenenmündungen lokalisiert und sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert sind (66, 67).

Dass die Verringerung der Aktivität des intrinsischen kardialen autonomen Nervensystems durch gezielte Ablation ganglionäre Plexus die Entstehungsrate von Vorhofflimmern senken und atriales Remodelling hemmen kann, wurde bereits demonstriert (68–72). Während diese Methode zur alleinigen Behandlung von paroxysmalen Vorhofflimmern nur eingeschränkt geeignet ist, kann zudem in Kombination mit einer Pulmonalvenenisolation die Erfolgsquote dieser verbessert werden (73–75).

Pappone et al. demonstrierten 2004, dass die komplette vagale Denervation zusammen mit der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation (CPVI) sowohl mit einem stärkeren Absinken der HRV als auch mit einem im Vergleich geringeren Rezidivrisiko einherging (76).

### **1.8.4. PVI und HRV**

Die Messung der HRV stellt ein einfaches und leicht verfügbares Werkzeug dar, um Einblicke in die Aktivität des autonomen Nervensystems zu erhalten. In bereits mehreren Studien wurde die Veränderung der HRV durch die PVI untersucht, mit dem Ergebnis, dass sowohl zeitbezogene Parameter (77–82) als auch frequenzbezogene Parameter (77–79, 82, 83) im Vergleich zu vor der Ablation deutlich absinken.

Weiterhin kamen einige Studien zu dem Ergebnis, dass Veränderungen dieser Parameter in der Subgruppe der erfolgreichen Ablationen länger anhielten (79, 84) oder dass sie sogar nur in dieser Subgruppe überhaupt nachgewiesen werden konnten (79, 84).

## **2. Zielstellung**

Auch wenn bereits erprobte Behandlungskonzepte zur Therapie des Vorhofflimmerns existieren, leidet ein wesentlicher Anteil der Patienten unter Rezidiven. Bezüglich der Erkennung neuer bzw. Verifizierung bereits diskutierter Risikofaktoren für ein Rezidiv nach einer Vorhofflimmerablation besteht noch Forschungsbedarf. Diese Forschung könnte in Zukunft zum Beispiel dabei helfen, verschiedene Nachbehandlungsschemata nach PVI (zeitnahe Re-Ablation, häufigere Kontrolluntersuchungen, ...) zu etablieren.

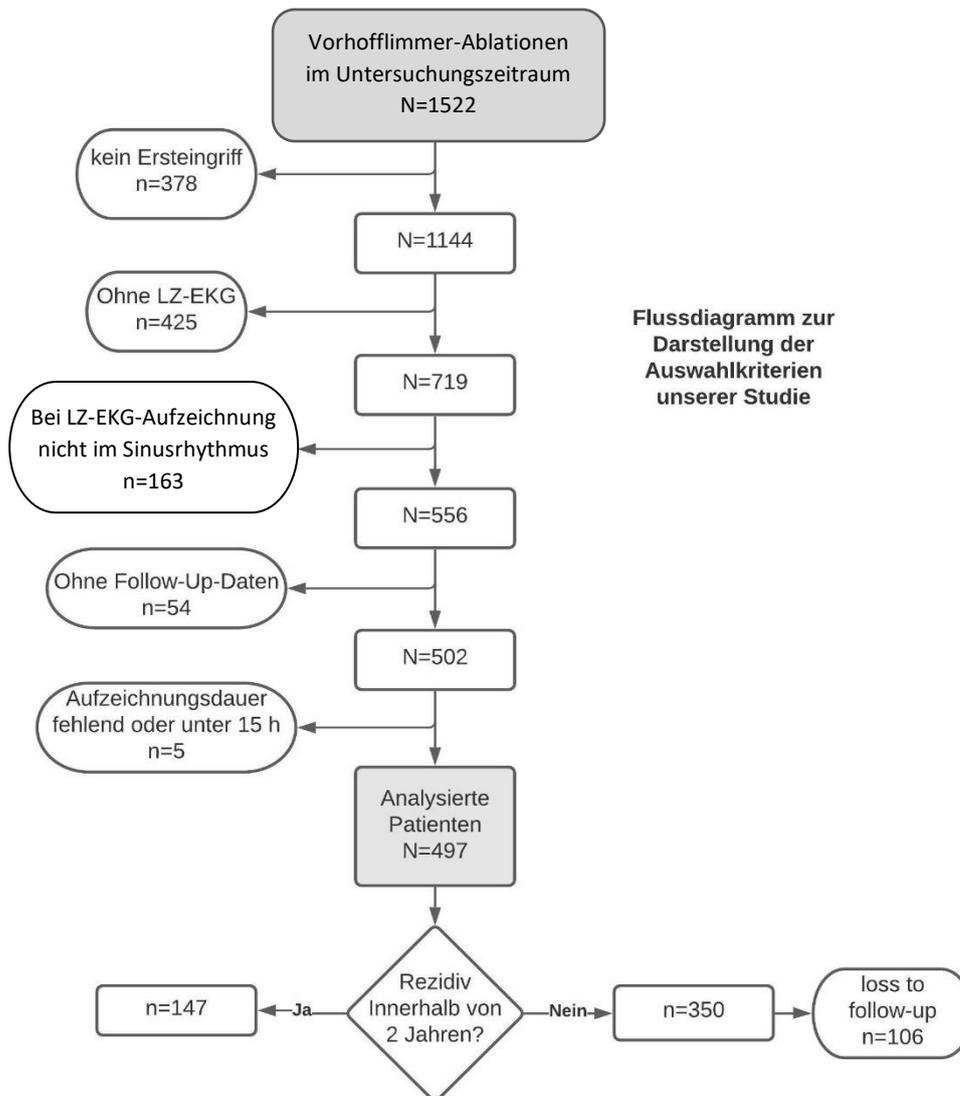
Da die Herzfrequenzvariabilität eine preiswerte und einfach zu erfassende Messgröße ist und in vielen Krankenhäusern routinemäßig im Anschluss an eine Ablation aufgezeichnet wird, widmet sich diese Arbeit folgenden Fragen:

1. Sind bestimmte HRV-Parameter geeignet, um bereits wenige Tage nach PVI vorherzusagen, wie erfolgreich diese war?
2. Hat die Wahl der Ablationstechnik einen Einfluss auf die HRV?
3. Falls ein Zusammenhang zwischen Wahl der Ablationstechnik und HRV bzw. HRV und Rezidivrisiko nach Vorhofflimmer-Ablation besteht, wie kann dieser pathophysiologisch erklärt werden?
4. Können diese Erkenntnisse einen Nutzen für die klinische Praxis bringen, z.B. indem die HRV als Grundlage zur Festlegung verschiedener Nachbehandlungskonzepte nach Vorhofflimmerablation dient?

### **3. Material und Methoden**

Im Zeitraum von Januar 2011 bis August 2017 wurden am Universitätsklinikum Halle (Saale) insgesamt 1522 Patienten mit Vorhofflimmern mittels CB1, CB2 oder HFA zur PVI behandelt. Aus den vorhandenen Daten wurden 497 Patienten ausgewählt, bei denen es sich stets nur um Ersteingriffe handelte und deren Langzeit-EKG vollständig/qualitativ hochwertig genug waren, um eine zuverlässige Berechnung der HRV-Parameter gewährleisten zu können. Die genauen Selektionskriterien sind in der untenstehenden Abbildung 3 dargestellt. Es handelt sich dementsprechend um eine Gelegenheitsstichprobe. Die benötigten Daten über Patientencharakteristika und die jeweilige Prozedur wurde mithilfe der Ablationsprotokolle sowie Arztbriefe aus dem Krankenhausinformationssystem Orbis erfasst. Die Nachbeobachtungsdaten stammen aus den jeweiligen nachbehandelnden Praxen (kardiologische Praxis Frau Dr. Schirdewahn Salzatal und Praxisklinik Salzatal Dr. Hartkopf/Dr. Plehn), während die Langzeit-EKG-Daten aus dem Programm Amedtech ECGPro, welches in der Funktionsabteilung des Universitätsklinikums Halle (Saale) benutzt wird, importiert wurden. Die gesammelten Daten wurden anschließend in anonymisierter Form in eine Exceltabelle übertragen. Anschließend erfolgte der Datenimport in das Statistikprogramm SPSS.

Die Ethik-Kommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bestätigte das Fehlen berufsrechtlichen und ethischen Bedenken dieser retrospektiven und anonymisierten Studie (Bearbeitungs-Nummer: 2023-047, 10.03.2023).



**Abbildung 3: Flussdiagramm zur Darstellung der Auswahlkriterien unserer Studie**

Folgenden Patientencharakteristika wurden erfasst: Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Rauchgewohnheiten, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (bestehend aus Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Alter, Diabetes mellitus, Z.n. Schlaganfall/TIA, Geschlecht und Gefäßerkrankung wie pAVK, KHK oder schwere Aortensklerose), Typ des Vorhofflimmerns und antiarrhythmische sowie antikoagulatorische Medikation.

Weiterhin erfolgte die Erfassung folgender Prozedurdaten: Art der Ablation, Herzrhythmus bei Ablationsbeginn, Prozedurdauer, Durchleuchtungszeit, Dosisflächenprodukt, Anzahl und Gesamtdauer der Hochfrequenz-Impulse sowie Anzahl der Freezes für die einzelnen Pulmonalvenen und peri- bzw. postoperative Komplikationen.

Bezüglich der HRV wurden die im Rahmen der standardisierten Auswertung im UKH berechneten 5 zeitbezogenen Parameter erfasst: SDNN, SDNN-Index, SDANN, rMSSD und pNN50. Für eine genauere Erläuterung dieser siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Erläuterung der HRV-Parameter**

Parameter	Einheit	Beschreibung
SDNN	ms	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SDNN index	ms	Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle in allen 5-Minuten-Segmenten der Aufzeichnung
SDANN	ms	Standardabweichung der Mittelwerte von NN-Intervallen in allen 5-Minuten-Segmenten der Aufzeichnung
rMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen einzelnen benachbarten NN-Intervallen
pNN50	%	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die sich mindestens 50 ms unterscheiden, geteilt durch die Anzahl aller NN-Intervalle

Nach der Ablation und Entlassung aus dem Krankenhaus wurden die Patienten durch 2 ambulante kardiologische Praxen weiterbetreut: der kardiologischen Praxis von Frau Dr. Petra Schirdewahn im Salzatal und der Praxisklinik Salzatal (kardiologische Gemeinschaftspraxis Herr Dr. Hartkopf/Herr Dr. Plehn. Diese legten den ersten Nachuntersuchungstermin 3-6 Monaten nach der Ablation und anschließend jährlich fest (entsprechend 15-18 Monate nach der Ablation). Zudem wurden Patienten dazu angehalten, bei typischen Symptomen, welche auf ein Rezidiv hindeuten, die Praxis für einen außerplanmäßigen Besuch telefonisch zu kontaktieren.

Ein Rezidiv des Vorhofflimmerns wurde definiert als mindestens 30 Sekunden anhaltende Periode Vorhofflimmern, die im Ruhe- oder Langzeit-EKG dokumentiert wurde, allerdings erst nach der 3-monatigen „blanking-period“ im Anschluss an die Ablation.

### **3.1. Interventionsmethoden**

Die Hochfrequenz- bzw. Kryoballoonablationen wurden nach entsprechender Indikationsstellung, Aufklärung, Einwilligung und Vorbereitung des Patienten im elektrophysiologischen Labor des Universitätsklinikums Halle durchgeführt. Die Blutdruckmessung erfolgte nach Anlage einer femoralen 4 F-Zugangsschleuse in der linken Leiste kontinuierlich.

Vor Punktion wurden die jeweiligen Punktionsstellen in beiden Leisten örtlich betäubt.

Bei beiden Verfahren wurden zur Etablierung eines venösen Zugangs zwei 7-F-Schleusen eingeführt, um die elektrophysiologischen Diagnostik-Katheter platzieren zu können.

Nach Abschluss beider Prozeduren wurden alle Katheter und Schleusen entfernt und Druckverbände an den Punktionsstellen angelegt, die dort 24 Stunden verbleiben sollten.

### **Fluoroskopie**

Das biplane Fluoroskopiesystem (Philips Allura®) mit Strahlenfilterung durch 0,4 mm Kupfer und 1 mm Aluminium, wurde im Fluoroskopie-Modus auf 3,75 Bilder/s und im Cine-Modus auf 7,5 Bilder/s, entsprechend unserer Standardeinstellung für elektrophysiologische Untersuchungen, eingestellt. Zum Speichern und Dokumentieren der Ablation wurde hauptsächlich die Option "last-image-hold" oder "last-run-hold" verwendet, während bei schlechter Bildqualität kurze Filmsequenzen aufgezeichnet wurden. Alle Untersucher waren angehalten, maximale Kollimation zu verwenden und übermäßiges Zoomen zu vermeiden. Für den Strahlenschutz des Bedieners und des Personals wurde am Fluoroskopietisch ein Standard-Schutz mit 1 mm Bleigleichwert montiert, ergänzt durch eine transparente Scheibe mit 0,5 mm Bleigleichwert.

Die Positionierung der elektrophysiologische Katheter in den Coronarsinus erfolgte in posterior-anteriorer Projektion. Die transeptale Punktion und Ablation wurden biplan in RAO 35° und LAO 50° ohne kranio-kaudale Angulation durchgeführt.

### **Bildgebung und Antikoagulation**

Vor der Ablation erfolgte bei allen Patienten ein low-dose Cardio-CT, um die Anatomie des linken Vorhofs als 3-D-Bilder entweder in das CARTO®-System (Biosense Webster, Jonson & Jonson) oder den EP-Navigator® (Philips) integrieren zu können.

Zum Mapping per CARTO-System befindet sich ein „location-pad“ unter dem Patienten, welches drei magnetische Wechselfelder erzeugt. Mittels elektroanatomischer Sensoren an der Spitze des Mappingkatheters und des Ablationskatheters können durch die bei Katheterbewegung im Magnetfeld induzierten Spannungsänderungen jederzeit deren Position im Raum berechnet werden. Durch Abtasten der endokardialen Kontur entsteht eine 3-dimensionale anatomische Karte des Vorhofs, in der durch gleichzeitige Messung elektrischer Signale auch die elektronischen Eigenschaften jedes Orts (Aktivierungsmap zeigt Erregungszeitpunkt, Spannungsmap zeigt Signalamplitude) farbkodiert dargestellt werden können.

Zur Erreichung des Ziel-INRs von 2,5 wurde die Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten 1 Tag vor dem Eingriff gestoppt. NOAKs wurden am Morgen des Verfahrens (oder bei Niereinsuffizienz gegebenenfalls bereits früher) pausiert und am Abend der Ablation nach Ausschluss von Blutungskomplikationen mit der Hälfte der täglichen Dosis fortgesetzt.

Für die periprozedurale Antikoagulation wurde vor und nach der transeptalen Punktion ein Bolus von je 5000 IE Heparin verabreicht. Die weitere Anpassung der Heparindosis erfolgte anhand der Bestimmung der ACT (Ziel-ACT >300 s) mit einem Überprüfungsintervall dieser alle 20 Minuten.

Postinterventionell wurden die Patienten nach echokardiografischem Ausschluss eines Perikardergusses entsprechend der kumulierten Heparindosis 1:1 mit Protamin antagonisiert.

### **Kryoballonablation**

Alle Patienten waren während der Kryoballonablation bei Bewusstsein und bekamen wiederholt für eine leichte Sedierung bzw. zur Analgesie Midazolam- bzw. Fentanyl-Boli. Zur Überwachung der Temperatur in der Speiseröhre während der Anwendung von Kryoenergie wurde ein Temperatursonde in den Ösophagus eingeführt.

Ein steuerbarer 6-F-Quadripolarkatheter (Dynamic XT®, Boston Scientific) wurde in den Koronarsinus vorgeschoben. Über diesen erfolgte eine atriale Stimulation während der Isolation der linken Pulmonalvenen (PV). Bevor die rechten PV behandelt wurden, wurde dieser Katheter zur Stimulation des rechten Nervus phrenicus in die Vena cava superior verlegt. So konnte dessen Aktivität mittels abdomineller Palpation/Ableitung von „Compound motor action potential“ per Oberflächenelektroden überwacht und einer Schädigung vorgebeugt werden. Bei Abnahme des Signals oder der Zwerchfellkontraktion wurde die Intervention sofort abgebrochen.

Ein weiterer 6-F-Quadripolarkatheter (Cournand-Curve, Supreme®, St. Jude Medical) wurde in den Apex des rechten Ventrikels positioniert, um im Bedarfsfalle (vagaler AV-Block während der Cryo-Ablation) eine ventrikuläre Stimulation sicherzustellen. Nach Unterteilung des importierten CT-Datensatzes in verschiedene Segmente sowie manueller Bearbeitung des linken Vorhofs und des linken Vorhofohrs falls notwendig, wurde das dreidimensionale CT-Modell vom EP-Navigator® erstellt. Diese 3D-Rekonstruktion wurde mit den Bildern der Fluoroskopie fusioniert, nachdem die Katheter in rechtem Ventrikel und Sinus coronarius positioniert und der Führungsdraht für die Transeptalschleuse in die Vena cava superior vorgeschoben worden war. Nach einer Aufzeichnung von drei Bildern in RAO 30°, p.a. und LAO 40° wurde die 3-D-

Rekonstruktion in die Echtzeit-Fluoroskopie integriert, wodurch die Transseptalpunktion sowie die Sondierung der PV mit dem Achieve-Katheter erleichtert wurden.

Nachdem der 0,032-Zoll-Führungsdraht in die Vene cava superior eingeführt wurde, wurde der Schleuse-Dilatator-Komplex (Fast Cath® SLO, 63 cm und BRK1-Nadel®, 71 cm: St. Jude Medical) vorsichtig über den Draht in der Vene cava superior positioniert. Die Transseptalpunktion wurde in biplaner Fluoroskopie in LAO 50° und in RAO 35° unter Verwendung des integrierten 3D-Bildes des linken Vorhofs und der Aorta durchgeführt. Gleichzeitig wurden der Druck und das intrakardiale EKG über den Schleuse-Dilatator-Komplex aufgezeichnet.

Die 12-F-FlexCath®- oder FlexCath Advance®-Schleuse (Medtronic) wurde mithilfe eines steifen Drahtes gegen die SLO-Schleuse ausgetauscht und ständig mit Kochsalzlösung gespült. Beginnend mit der LSPV wurden alle PV mit dem Kryoballon (28 mm Durchmesser) arctic front® (CB1) oder arctic front advance® (CB2) behandelt. Durch Injektion eines Kontrastmittels über den distalen Schenkel des Kryoballons unter Verwendung der "last-run-hold"-Funktion wurde die adäquate Ballon-Okklusion visualisiert. Gleichzeitig konnte mit dem 10-poligen Achieve® (Medtronic) Spiral-Mapping-Katheter (Schlingengröße 20 mm) aufgezeichnet werden, wie die PV-Signale während der Kryoanwendung verschwinden. So konnte die entsprechende „Time-to-block“ bestimmt werden. Eine Ausnahme bildeten die ersten Interventionen mit CB1, bei denen nur ein steifer Amplatz®-Führungsdraht zur Sondierung der PV verwendet wurde.

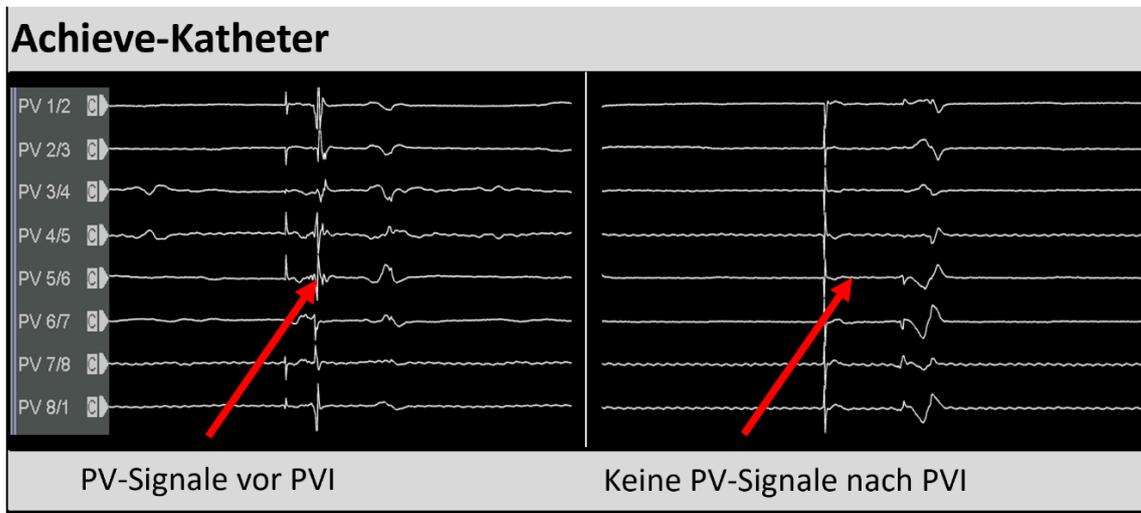
### **Hochfrequenzablation**

Für die HFA erhielten die Patienten eine Sedierung mit Propofol-Boli und Fentanyl-Boli zur Analgesie, um Bewegungen des Patienten zu vermeiden, die eine zuverlässige Ablation hätten beeinträchtigen können. In den meisten Fällen wurde auch hier eine Temperaturmesssonde zur Temperaturüberwachung während der HFA-Applikationen in den Ösophagus eingeführt.

Wie bereits oben beschrieben, fungierte auch hier ein steuerbarer 6-F-Quadripolarkatheter (Dynamic XT®, Boston Scientific) während der Isolation der linken PV als Schrittmacher. Dieser wurde hierfür in den linken Koronararsinus vorgeschoben. Ein 5-F-Quadripolarkatheter (Cournand-Curve, Supreme®, St. Jude Medical) wurde im rechten Ventrikelapex platziert, um bei Auftreten von durch Vagusreizung verursachten Bradykardien eine ventrikuläre Stimulation gewährleisten zu können.

Nach erfolgreicher doppelter transseptaler Punktion wurden eine SL1-Schleuse und eine steuerbare Agilis®-Schleuse in den linken Vorhof eingeführt und kontinuierlich mit Kochsalzlösung gespült. Mit dem elektroanatomischen Mapping-System CARTO® wurde der segmentierte CT-Datensatz mit der Karte des linken Vorhofs fusioniert. Alle PV`s wurden Punkt

für Punkt in Form von zirkulär angeordneten Läsionen mit 35 Watt anterior und 25 Watt posterior von einem Ablationskatheter mit gespülter Spitze (Thermocool®, Biosense Webster) bei einer Spülrate von 17 ml/min. isoliert. Diese Isolation der Lungenvenen wurde über einen Lasso-Katheter® (Biosense Webster), der proximal in die Lungenvene eingeführt wurde, dokumentiert. Einen beispielhaften Signalvergleich vor und nach der Ablation zeigt Abbildung 4.



**Abbildung 4: links PV-Signale als sichtbaren Ausschlag vor Ablation, rechts fehlendes PV-Signal nach Ablation, nach (54), mit freundlicher Genehmigung von Dr. med. Tilman Blum**

### 3.2. Statistische Methoden

Für die statistischen Analysen wurde Version 26.0 des Programms SPSS Statistics (IBM) benutzt. Zur Darstellung von metrischen Variablen wurde mit deskriptiven Maßen wie Mittelwert, Median, Minimum und Maximum gearbeitet. Hiermit sollten die verschiedenen Herzfrequenzvariabilitätsparameter sowie einige Patientencharakteristika (Alter, BMI und CHA2DS2-VASc-Score) veranschaulicht werden. Kategoriale Merkmale hingegen (Geschlecht, Komorbiditäten, Medikamente) wurden mit ihren absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Zur Cut-Off-Berechnung der HRV-Parameter kam die ROC-Analyse sowie die Berechnung des Youden-Index zur Anwendung.

Bei der Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit wurde mit der Methode nach Kaplan-Meier und mit log-rank-Tests gearbeitet. Zudem wurde eine Cox-Regression zum Vergleich der HRV-Parameter und Adjustierung nach anderen mutmaßlichen Risikofaktoren durchgeführt.

Die Mittelwertvergleiche der HRV-Parameter zwischen den Ablationsformen erfolgten mithilfe des Bonferroni-Tests bzw. des Tamhane-Tests bei Varianzheterogenität. Die Mittelwertvergleiche der HRV-Parameter zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidivgruppe erfolgten

mithilfe des t-Tests bzw. des Welch-Tests bei Varianzinhomogenität. Die Tests auf Varianzhomogenität erfolgten nach Levene.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Patientencharakteristika**

Für eine Übersicht über die nachfolgenden Patientencharakteristika verweisen siehe Tabelle 2. Das Alter der 497 eingeschlossenen Patienten lag zwischen 22 und 84 Jahren mit einem Durchschnitt von  $61,5 \pm 12$  Jahren. 247 der Patienten waren Frauen (49,8 %) und 250 Männer (50,2 %). Der BMI lag im Durchschnitt bei  $28,7 \pm 4,6$  und reichte von 19,1 bis 50,7. 20 Patienten (4 %) waren Raucher, 13 Patienten (2,6 %) gaben an früher einmal geraucht zu haben. Das Vorhofflimmern wurde bei 380 Patienten (76,5 %) als paroxysmal und bei 117 Patienten (23,5 %) als persistierend klassifiziert.

Von den erfassten Komorbiditäten stellt die arterielle Hypertonie mit 341 betroffenen Patienten (68,6 %) die häufigste dar. 80 Patienten (16,1 %) litten an einer KHK, 12 (2,4 %) haben bereits mindestens einen Herzinfarkt überlebt. 55 (11,1 %) Patienten waren von einer Herzinsuffizienz betroffen, wobei davon 43 Patienten (8,6 %) Symptome zeigten (ab NYHA II) und unter diesen wiederum 10 (2 %) bereits bei leichter Anstrengung (NYHA III). 18 Patienten (3,6 %) hatten bereits mindestens einen Schlaganfall erlitten. Zudem litten 62 Patienten (12,5 %) an Diabetes mellitus. Der CHA2DS2-VASc-Score reichte von 0 bis zum Maximalwert von 9 Punkten und betrug im Mittel  $2,13 \pm 1,4$  Punkte. Der Zeitpunkt des spätestens follow-ups betrug im Mittel 28,5 Monate und der Median lag bei 23,5 Monaten.

#### **Antiarrhythmika**

433 Patienten (87,1 %) erhielten eine antiarrhythmische Therapie mit einem Beta-Blocker, 135 (27,2 %) erhielten Amiodaron, 117 (23,5 %) erhielten Flecainid, neun davon (1,8 %) als „pill-in-the-pocket“. Bei 39 Patienten (7,8 %) war aus den uns vorliegenden Daten keine genaue Aussage über die bestehende antiarrhythmische Therapie möglich (da Patienten sowohl eines als auch mehrere Medikamente einnehmen können übersteigt die Gesamtzahl in diesem Fall bei Mehrfachnennung 100 %).

#### **Antikoagulantien**

Vitamin-K-Antagonisten wurden von 149 der Patienten (30 %) eingenommen. 67,2 % der Patienten waren mit einem NOAK antikoaguliert: 30,6 % mit Rivaroxaban, 19,1 % mit Dabigatran, 14,1 % mit Apixaban und 3,4 % mit Edoxaban. 14 Patienten (2,8 %) benötigten bei vorhandenem LAA-Occluder keine orale Antikoagulation.

#### **4.1.1. Herzfrequenzvariabilitätsparameter**

Die Werte für die SDNN reichten von 15 bis 219 ms, mit einem Mittelwert von  $65,2 \pm 34$  ms und einem Median von 58,5 ms. Für SDANN ergab sich eine Spannweite von 10 bis 164 ms und ein Mittelwert von  $46,4 \pm 28,2$  ms (Median 39,0 ms), für den SDNN-Index von 8 bis 209 ms und ein Mittelwert von  $38,7 \pm 26,1$  ms (Median 33,0 ms), für rMSSD von 7 bis 310 ms und ein Mittelwert von  $40,2 \pm 42,4$  ms (Median 26,0 ms) und für pNN50 von 0,06 bis 85,19 % und ein Mittelwert von  $8,34 \pm 12,15$  % (Median 3,06 %).

**Tabelle 2: Vergleich der Ablationsgruppen. Metrische Variablen werden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angezeigt und kategoriale Variablen als Häufigkeit (%). CHF = Herzinsuffizienz im jeweiligen NYHA-Stadium (congestive heart failure), AMI = akuter Myokardinfarkt**

		CB1	CB2	HFA	
		Mittelwert $\pm$ SD /Anzahl (%)	Mittelwert $\pm$ SD /Anzahl (%)	Mittelwert $\pm$ SD /Anzahl (%)	p-Wert
<b>Anzahl</b>		129	172	196	
<b>Alter in Jahren</b>		58,4 $\pm$ 12,5	64,8 $\pm$ 10,0	60,7 $\pm$ 12,8	<0,001
<b>Geschlecht</b>	<b>männlich</b>	59 (45,7%)	99 (57,6%)	92 (46,9%)	0,061
	<b>weiblich</b>	70 (54,3%)	73 (42,4%)	104 (53,1%)	
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup></b>		28,7 $\pm$ 4,3	29,44 $\pm$ 4,87	28,03 $\pm$ 4,38	0,043
<b>VHF-Typ</b>	<b>paroxysmal</b>	118 (91,5%)	135 (78,5%)	127 (64,8%)	<0,001
	<b>persistierend</b>	11 (8,5%)	37 (21,5%)	69 (35,2%)	
<b>Raucher</b>	<b>Nichtraucher</b>	118 (91,5%)	157 (91,3%)	189 (96,4%)	0,008
	<b>Raucher</b>	10 (7,8%)	6 (3,5%)	4 (2,0%)	
	<b>Ex-Raucher</b>	1 (0,8%)	9 (5,2%)	3 (1,5%)	
<b>CHF NYHA</b>	<b>keine HI</b>	118 (91,5%)	147 (85,5%)	177 (90,3%)	0,536
	<b>I</b>	4 (3,1%)	5 (2,9%)	3 (1,5%)	
	<b>II</b>	6 (4,7%)	15 (8,7%)	12 (6,1%)	
	<b>III</b>	1 (0,8%)	5 (2,9%)	4 (2,0%)	
<b>KHK</b>		13 (10,1%)	45 (26,2%)	22 (11,2%)	<0,001
<b>Z.n. AMI</b>		2 (1,6%)	7 (4,1%)	3 (1,5%)	0,217
<b>Diabetes</b>		14 (10,9%)	29 (16,9%)	19 (9,7%)	0,094
<b>Hypertonie</b>		84 (65,1%)	136 (79,1%)	121 (61,7%)	0,001
<b>Z.n. Apoplex</b>		3 (2,3%)	8 (4,7%)	7 (3,6%)	0,564
<b>Amiodaron</b>		38 (29,5%)	42 (24,4%)	55 (28,1%)	0,583
<b>Flecainid</b>		47 (36,4%)	30 (17,4%)	40 (20,4%)	<0,001
<b>Flecainid "Pill-in-the-pocket"</b>		0 (0,0%)	2 (1,2%)	7 (3,6%)	0,045
<b><math>\beta</math>-Blocker</b>		112 (86,8%)	144 (83,7%)	177 (90,3%)	0,169
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score</b>		1,8 $\pm$ 1,4	2,6 $\pm$ 1,5	2,0 $\pm$ 1,5	0,007
<b>Zeitpunkts des spätesten Follow-Up</b>		31.4 $\pm$ 26	22,8 $\pm$ 13.7	31.7 $\pm$ 22	<0,001

#### **4.1.2. Vergleich der Ablationsgruppen**

Von den 479 eingeschlossenen Patienten wurden 129 mit CB1, 172 mit CB2 und 196 mit HFA behandelt. Gleich verteilt waren die Gruppen hinsichtlich des Geschlechts, Z.n. Schlaganfall, Z.n. akutem Myokardinfarkt, Vorliegen eines Diabetes mellitus und der Einnahme von Amiodaron oder eines Beta-Blockers.

Unterschiede zeigten sich unter anderem für das Alter, mit im Schnitt älteren Patienten in der CB2-Gruppe und den durchschnittlich jüngsten Patienten in der CB1-Gruppe. Weiterhin zeigten sich in der CB2-Gruppe ein deutlich höherer Anteil von Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern als in CB1. Der höchste Anteil ließ sich jedoch mit 35,2 % in der HFA-Gruppe finden. Während der Anteil Nichtraucher in der CB1- bzw. CB2-Gruppe annähernd gleich war, waren dieser Anteil in der HFA-Gruppe im Schnitt ca. 4 % höher. Weiterhin waren in der CB2-Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen mit 26,2 % überdurchschnittlich viele Patienten von einer KHK betroffen. Derselbe Trend stellt sich für die arterielle Hypertonie dar: hieran litten 79,1 % in der CB2 Gruppe, gegenüber 65,1 % in der CB1- und 61,7 % in der HFA-Gruppe. Bezüglich der verwendeten Antiarrhythmika nahmen 36,4 % der Patienten in der CB1-Gruppe Flecainid ein, während dies nur 20,4 % bzw. 17,4 % in der HFA- bzw. CB2-Gruppe taten. Dem gegenüber gab es keine Patienten in der CB1-Gruppe, die Flecainid als „Pill-in-the-Pocket“ einnahmen, wohingegen 1,2 % der Patienten in der CB2-Gruppe und 3,6 % der Patienten in der HFA-Gruppe diese Bedarfsmedikation verschrieben bekommen hatten. Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score der Patienten war in der CB2-Gruppe mit 2,6 Punkten im Mittel am höchsten und in der CB1-Gruppe mit durchschnittlich 1,8 Punkten am niedrigsten.

#### **4.2. Vorhofflimmer-Rezidive: Ereigniszeitanalysen**

Insgesamt erlitten über den gesamten Beobachtungszeitraum 213 Patienten (42,9 %) ein Rezidiv. Die maximale Nachbeobachtungsdauer betrug 98 Monate, allerdings hatten nur 12,1 % der Patienten eine Nachbeobachtungszeit von länger als 60 Monaten und 52,7 % wurden nicht länger als 24 Monate nachbeobachtet. Um eine Verzerrung der Ergebnisse zu minimieren, wurde die Beobachtungszeit auf 24 Monate begrenzt und dementsprechend alle, für die länger als 2 Jahre Nachbeobachtungsdaten vorlagen, diese Zeit auf 24 Monate gekürzt. In diesem gewählten Nachbeobachtungszeitraum erlitten 147 Patienten (29,6 %) ein Rezidiv, im Mittel nach 10,9 Monaten. Für die Patienten ohne Rezidiv liegt die mittlere Nachbeobachtungsdauer bei 20,9 Monaten.

## Rezidivfreiheitsraten

Im Gesamtkollektiv lag die Rezidivfreiheit nach 12 Monaten bei 79,5 % und nach 24 Monaten bei 67,3 %. (Siehe Abbildung 5)

Die mittlere rezidivfreie Zeit betrug 20 Monate (95 % KI 19,3-20,6). Insgesamt 107 Patienten (21,5 %) waren „lost to follow-up“. Eine grafische Darstellung findet sich in Abbildung 5.

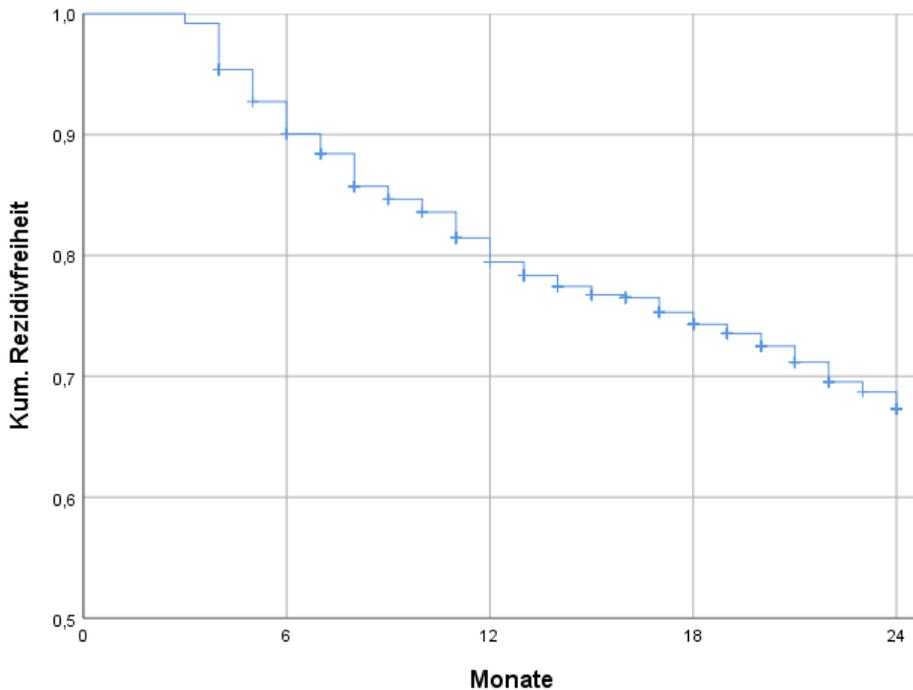
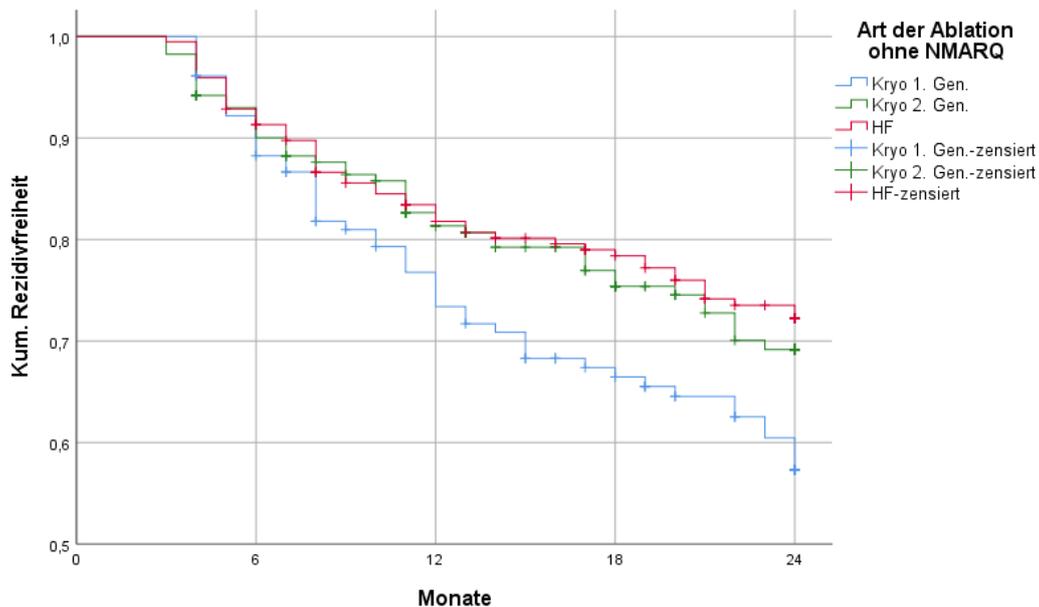


Abbildung Nr. 5: Rezidivfreie Ereigniszeit im Gesamtkollektiv

### Analyse der Rezidivfreiheitsrate nach Ablationsform

Bei Betrachtung der Rezidivfreiheitsrate nach Art der Ablation (siehe auch Abbildung 6) zeigten sich Unterschiede:

Die Rezidivfreiheitsrate für Patienten nach CB1 lag nach 12 Monaten bei 73,4 % und nach 24 Monaten bei 57,3 %. Für Patienten nach einer CB2 lag die 1-Jahres-Rezidivfreiheitsrate bei 81,3 % und nach 24 Monaten bei 69,2 %. Erhielten Patienten eine HFA, so lag ihre Rezidivfreiheitsrate nach 1 Jahr bei 81,8 % und nach 24 Monaten bei 72,2 %. Die Rezidivfreiheitsrate war somit bei Einsatz des CB2 und der HFA vergleichbar hoch ( $p=0,273$ ). Im Vergleich zu CB1 war die Rezidivfreiheitsrate nach HFA größer ( $p=0,012$ ), die Rezidivfreiheitsrate bei Einsatz des CB2 war etwas niedriger als bei HFA und der p-Wert mit 0,057 etwas höher.



**Abbildung 6: Ereigniszeitanalyse unterteilt nach Ablationsform**

### 4.3. Herzfrequenzvariabilität

#### 4.3.1. HRV-Unterschiede zwischen den Ablationsformen

Um der Frage nachzugehen, ob die Ablationsform Einfluss auf die HRV haben könnte, verglichen wir die Durchschnittswerte der HRV-Parameter zwischen den 3 Ablationsformen (siehe auch Tabelle 3). Hier stellte sich folgendes Ergebnis dar: Während sich SDNN-Index, rMSSD und pNN50 zwischen den Gruppen nahezu nicht unterschieden, waren SDNN und SDANN bei CB2 und HFA deutlich niedriger als bei den Patienten nach CB1.

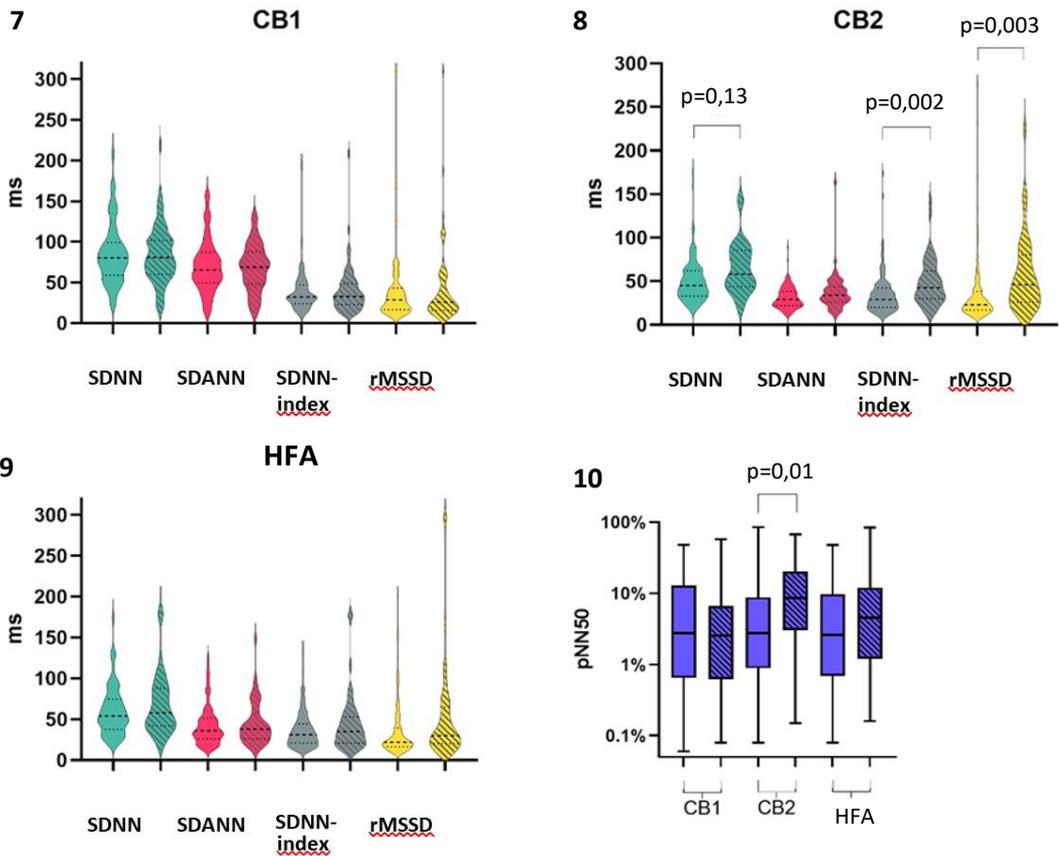
Die SDNN war bei Patienten, die mit CB1 behandelt wurden, mit  $85 \pm 36$  ms im Mittel um 30,14 ms höher ( $p < 0,001$ ) als nach CB2 und um 22,61 ms höher ( $p < 0,001$ ) als nach HFA. Zwischen den Patienten nach CB2 und nach HFA konnte ebenfalls ein Unterschied gezeigt werden ( $p = 0,035$ ). Auch die SDANN ist nach CB1 mit  $70 \pm 31$  ms im Mittel um 36,7 ms höher als nach CB2 ( $p < 0,001$ ), und um 26,55 ms höher als nach HFA ( $p < 0,001$ ). Analog zeigt sich wieder eine Differenz zwischen CB2 und HFA: so ist die SDANN nach CB2 mit  $33 \pm 16$  ms im Schnitt um 10,15 ms niedriger als nach HFA ( $p < 0,001$ ).

**Tabelle 3: Vergleich der HRV-Parameter zwischen den einzelnen Ablationsformen**

	<b>CB1</b>	<b>vs</b>	<b>CB2</b>	<b>vs</b>	<b>HFA</b>	<b>vs CB1</b>
	<b>Mittelwert±SD</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Mittelwert±SD</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Mittelwert±SD</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SDNN (ms)</b>	85±36	<0,001	54±27	0,035	62±33	<0,001
<b>SDANN (ms)</b>	70±31	<0,001	33±16	<0,001	43±25	<0,001
<b>SDNN-Index (ms)</b>	39±28	1,0	39±25	1,0	38±25	1,0
<b>rMSSD (ms)</b>	41±46	1,0	41±40	1,0	39±42	1,0
<b>pNN50 (%)</b>	7,1±10,3	0,3	9,4±13,1	1,0	8,2±12,3	1,0

**Unterschiede der HRV zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidiv-Gruppe unterteilt nach Ablationsform**

Um anschließend erste Einblicke in die möglichen Unterschiede der HRV-Parameter zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidivgruppe zu erhalten, visualisierten wir die Verteilung via Violin-Plots (siehe Abbildung 7-9) bzw. Box-Plots (siehe Abbildung 10). Für CB1 und HFA ergaben sich für die HRV-Parameter keine relevanten Unterschiede zwischen Patienten, die ein Rezidiv erlitten, und solchen, die rezidivfrei blieben. Bei CB2 waren SDNN, SDNN-index, rMSSD und pNN50 in der Rezidivgruppe durchschnittlich höher. Detailliertere Ergebnisse folgen in den nächsten Kapiteln.



**Abbildung 7-10 inklusive Legende:**  
**Unterschiede zwischen den HRV-Parameter im Vergleich zwischen Rezidivgruppe und Nicht-Rezidivgruppe unterteilt nach Ablationsart, nach (85)**



**Kryoballonablation der 1. Generation**

Für CB1 waren hierbei keine bemerkenswerten Unterschiede feststellbar, wie auch noch einmal Tabelle 4 zu entnehmen ist.

**Tabelle 4: Differenzen der HRV-Parameter für CB1 zwischen Nicht-Rezidivgruppe und Rezidivgruppe, jeweils mit 95 % Konfidenzintervall und p-Wert**

	Rezidiv		p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz
	nein	ja			
<b>SDNN</b>	84±35	86±39	0,70	-2,5	-15,6 bis 10,5
<b>SDANN</b>	69±29	71±33	0,71	-2,1	-13,2 bis 9,0
<b>SDNN-Index</b>	40±28	39±29	0,90	0,6	-9,5 bis 10,8
<b>rMSSD</b>	40±45	41±49	0,90	-1,0	-17,7 bis 15,6
<b>pNN50</b>	7,6±10,0	6,2±10,9	0,46	1,4	-2,30 bis 5,08

### Hochfrequenzablation

Für die HFA konnte ein Trend zu niedrigeren Werten in der Nicht-Rezidivgruppe festgestellt werden (siehe auch Tabelle 5). Insbesondere rMSSD kann mit der größten Differenz einem mit 35±32 ms im Mittel um 17,45 ms geringeren Wert in der Nicht-Rezidivgruppe (95% KI: -0,041; 34,94) und mit 0,051 den kleinsten p-Wert aufweisen.

**Tabelle 5: Differenzen der HRV-Parameter für HFA zwischen Nicht-Rezidivgruppe und Rezidivgruppe, jeweils mit 95 % Konfidenzintervall und p-Wert**

	Rezidiv		p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz
	nein	Ja			
<b>SDNN</b>	60±30	68±38	0,13	-8,1	-18,5 bis 2,3
<b>SDANN</b>	42±25	45±26	0,61	-2,1	-10,2 bis 6,0
<b>SDNN-Index</b>	36±21	44±35	0,12	-8,2	-18,6 bis 2,2
<b>rMSSD</b>	35±32	52±59	0,051	-17,4	-34,9 bis 0,04
<b>pNN50</b>	7,0±9,6	11,6±17,0	0,07	-4,6	-9,6 bis 0,4

### Kryoballonablation der 2. Generation

Deutlicher hingegen fallen die Ergebnisse bei CB2 aus: Hier zeigen sich für SDNN, SDANN, rMSSD und pNN50 niedrigere Werte in der Nicht-Rezidivgruppe (siehe auch Tabelle 6). SDANN ist im Schnitt in der Nicht-Rezidivgruppe mit 31±13 ms um 6,9 ms niedriger (95% KI: -0,34; 14,13), mit einem p=0,061.

SDNN ist in der Nicht-Rezidivgruppe mit 50±25 ms im Mittel um 15,12 ms niedriger als in der Rezidivgruppe (95% KI: 6,15; 24,09) bei einem p=0,001. SDNN-Index-Werte sind in der Nicht-Rezidivgruppe mit im Durchschnitt 35±24 ms um 13,36 ms niedriger (95% KI: 4,94; 13,36; p=0,002). Der größte Unterschied zeigte sich bei der rMSSD: diese ist im Mittel in der Nicht-Rezidivgruppe mit 35±38 um 22,47 ms geringer (95 % KI: 8,01; 36,93; p=0,003) als bei Patienten, die ein Rezidiv innerhalb von 2 Jahren erlitten.

Und auch pNN50 ist in der Nicht-Rezidivgruppe mit durchschnittlich 7,9±12,5 % um 5,6 % niedriger (95% KI: 1,36; 10,15; p=0,011). Siehe auch Tabelle 6.

**Tabelle 6: Differenzen der HRV-Parameter für CB2 zwischen Nicht-Rezidivgruppe und Rezidivgruppe**

	Rezidiv		p-Wert	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz
	nein	ja			
<b>SDNN</b>	50±25	65±30	0,001	-15,1	-24,1 bis -6,2
<b>SDANN</b>	31±13	38±23	0,58	-6,9	-14,1 bis 0,3
<b>SDNN-Index</b>	35±24	49±27	0,002	-13,4	-21,8 bis -4,9
<b>rMSSD</b>	35±38	57±44	0,003	-22,5	-36,9 bis -8,0
<b>pNN50</b>	7,9±12,5	13,6±14,1	0,01	-5,8	-10,1 bis -1,4

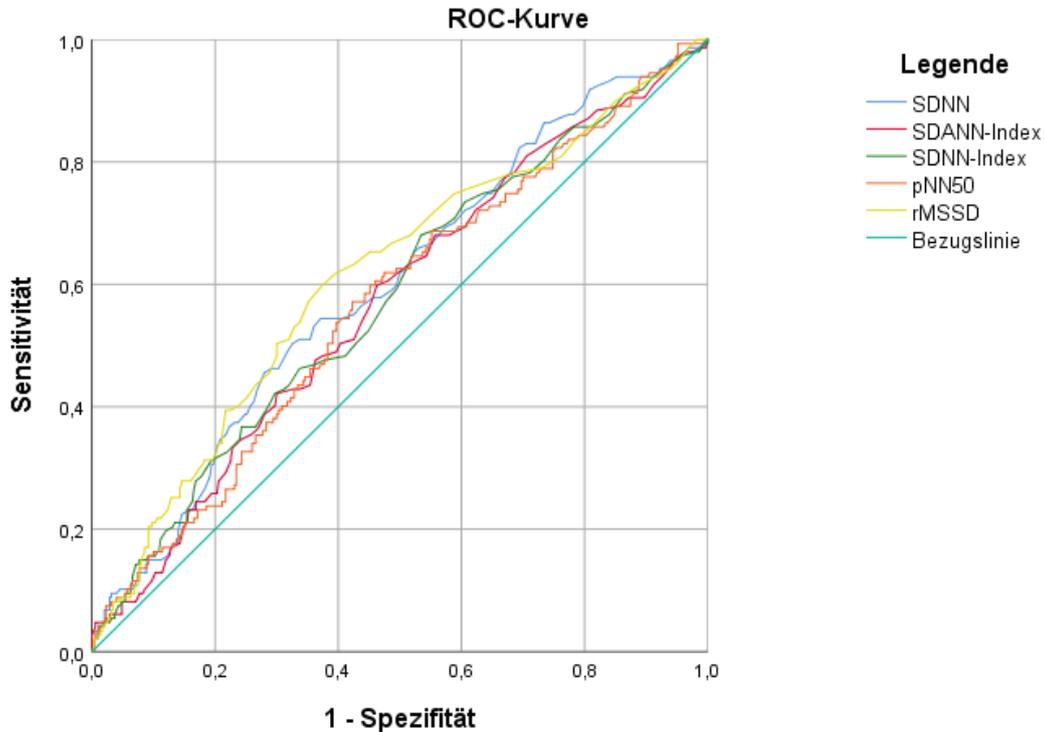
#### 4.3.2. Ereigniszeitanalysen

##### HRV-Cut-Off-Bestimmung

Ziel des nächsten Schrittes war, Cut-Off-Werte für die einzelnen HRV-Parameter zu finden, mithilfe derer wir in der Lage sein würden, Rezidiv- und Nicht-Rezidivgruppe so gut wie möglich voneinander zu trennen. Die Cut-Off-Bestimmung erfolgte mithilfe einer ROC-Kurve (receiver operating characteristic, auch Grenzwertoptimierungskurve genannt; siehe Abbildung 11). Aus der dabei generierten Tabelle mit Koordinaten (Sensitivität und 1-Spezifität) konnte wiederum der Youden-Index (Sensitivität + Spezifität -1) berechnet werden. Der Cut-Off wurde jeweils an der Stelle mit dem maximalen Youden-Index gesetzt (siehe Tabelle 7).

**Tabelle 7: Darstellung der Cut-Off-Werte mit deren Charakteristika der HRV-Parameter. AUC: Area under the curve**

	Cut-Off (ms)	Max. Youden-Index	AUC	Sensitivität	Spezifität	Anzahl Pat. darunter	Anzahl Pat. darüber
<b>SDNN</b>	69,5	0,18	0,60	50,3 %	67,4 %	309 (62,2 %)	188 (37,8 %)
<b>SDANN</b>	38,5	0,14	0,57	59,9 %	53,7 %	247 (49,7 %)	250 (50,3 %)
<b>SDNN-Index</b>	29,5	0,15	0,58	68,0 %	46,6 %	210 (42,3 %)	287 (57,7 %)
<b>pNN50</b>	3,845	0,15	0,57	57,1 %	57,7 %	265 (53,3 %)	232 (46,7 %)
<b>rMSSD</b>	28,5	0,22	0,61	59,9 %	62,6 %	278 (55,9 %)	219 (44,1 %)

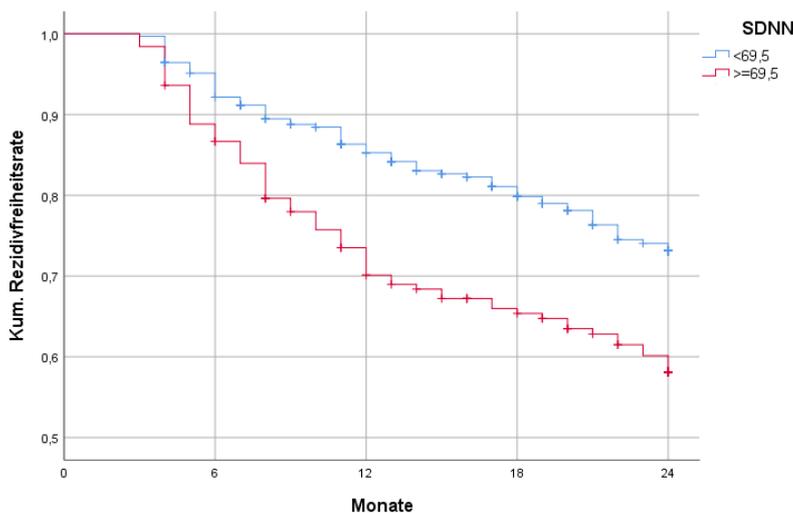


**Abbildung 11: ROC-Kurve**

Nun konnte im nächsten Schritt eine Analyse des rezidivfreien Ereigniszeit für jeden HRV-Parameter über und unter dem jeweils festgelegten Cut-Off durchgeführt werden.

#### SDNN - Ereigniszeitanalyse

Die Rezidivfreiheitsrate lag bei Patienten mit einer SDNN unter 69,5 nach 12 Monaten bei 85,3 % gegenüber von 70,1 % bei einer SDNN > 69,5 ( $p < 0,001$ ). Nach 24 Monaten lag die Rezidivfreiheitsrate bei Patienten mit einer SDNN unter 69,5 bei 73,1 % und für solche darüber bei 58,1 % ( $p < 0,001$ ). Für eine grafische Darstellung siehe Abbildung 12.



**Abbildung 12: Rezidivfreiheitsraten über und unter dem SDNN-Cut-Off**

### SDANN - Ereigniszeitanalyse

Die Rezidivfreiheitsrate lag bei Patienten mit einer SDANN unter 38,5 nach 12 Monaten bei 85,8 % gegenüber von 73,4 % bei einer SDANN  $\geq 69,5$  ( $p=0,01$ ). Nach 24 Monaten lag die Rezidivfreiheitsrate bei Patienten mit einer SDANN unter 38,5 bei 72,4 % und für solche darüber bei 62,4 % ( $p=0,01$ ). Für eine grafische Darstellung siehe Abbildung 13.

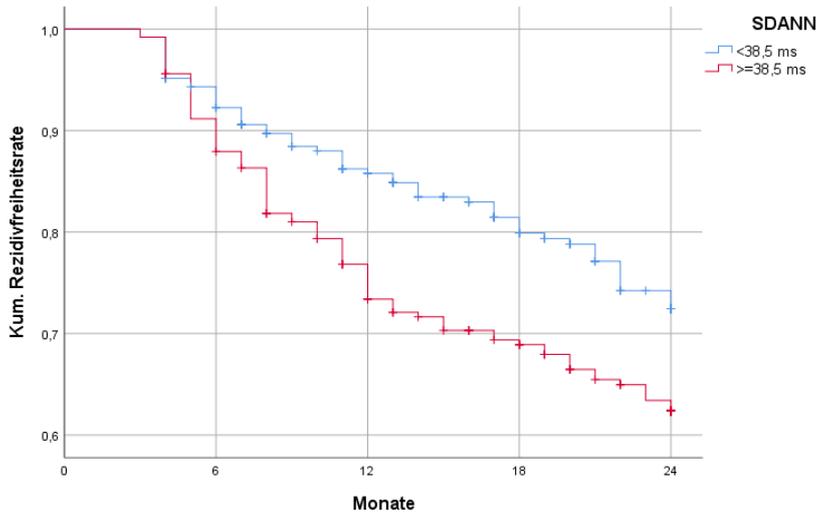


Abbildung 13: Rezidivfreiheitsraten über und unter dem SDANN-Cut-Off

### SDNN-Index - Ereigniszeitanalyse

Die Rezidivfreiheitsrate lag bei Patienten mit einem SDNN-Index unter 38,5 nach 12 Monaten bei 85,7 % gegenüber von 75 % bei einem SDNN-Index  $\geq 38,5$  ( $p=0,019$ ). Nach 24 Monaten lag die Rezidivfreiheitsrate bei Patienten mit einem SDNN-Index unter 38,5 bei 74,9 % und für solche darüber bei 61,9 % ( $p=0,003$ ). Für eine grafische Darstellung siehe Abbildung 14.

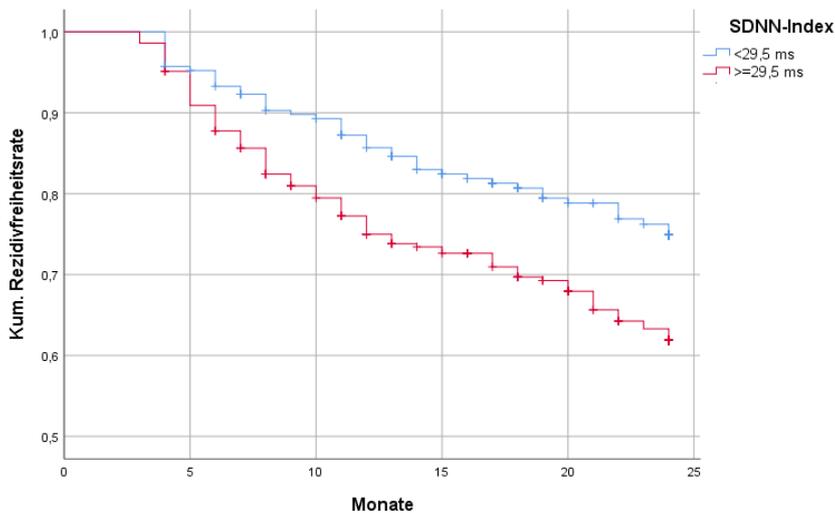


Abbildung 14: Rezidivfreiheitsraten über und unter dem SDNN-Index-Cut-Off

### rMSSD - Ereigniszeitanalyse

Die Rezidivfreiheitsrate lag bei Patienten mit einer rMSSD unter 28,5 nach 12 Monaten bei 85 % gegenüber von 72,5 % bei einer rMSSD  $\geq 28,5$  ( $p < 0,001$ ). Nach 24 Monaten lag die Rezidivfreiheitsrate bei Patienten mit einer rMSSD unter 28,5 bei 76,2 % und für solche darüber bei 56,5 % ( $p < 0,00001$ ). Für eine grafische Darstellung siehe Abbildung 15.

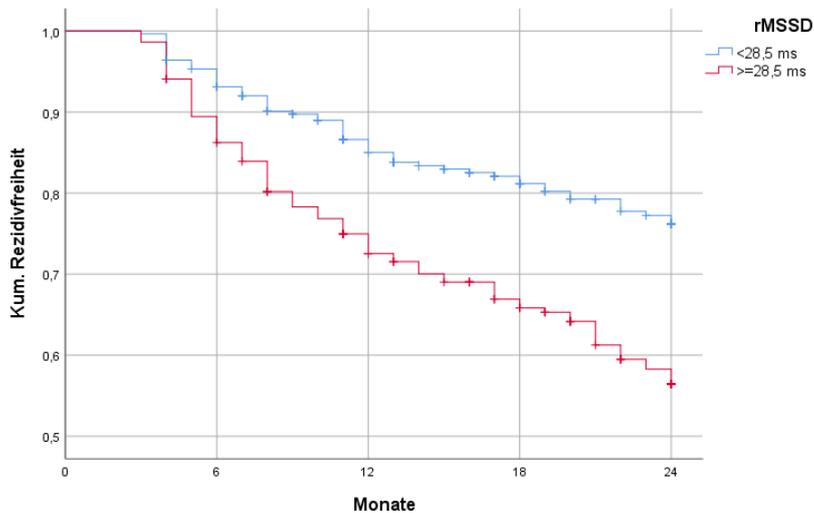
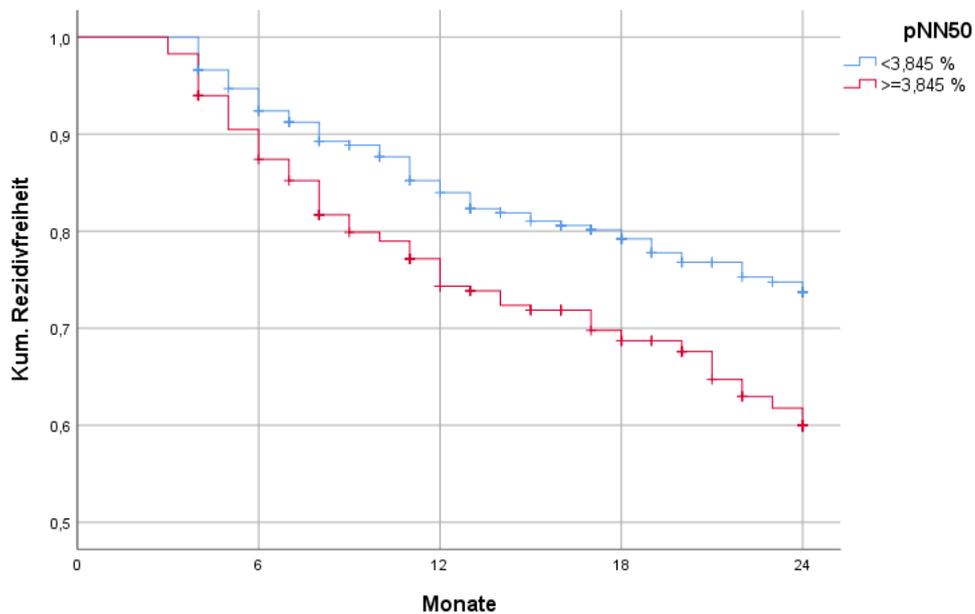


Abbildung 15: Rezidivfreiheitsraten über und unter dem rMSSD-Cut-Off

### pNN50 - Ereigniszeitanalyse

Die Rezidivfreiheit lag bei Patienten mit einer pNN50 unter 3,845 % nach 12 Monaten bei 84 % gegenüber von 74,3 % bei einer pNN50  $\geq 3,845$  % ( $p < 0,017$ ). Nach 24 Monaten lag die Rezidivfreiheitsrate bei Patienten mit einer pNN50 unter 3,845 % bei 73,7 % und für solche darüber bei 60 % ( $p = 0,002$ ). Für eine grafische Darstellung siehe Abbildung 16.



**Abbildung 16: rezidivfreie Ereigniszeit über und unter dem pNN50-Cut-Off**

#### **Rezidivfreie Ereigniszeit für alle HRV-Parameter unterteilt nach Ablationsform**

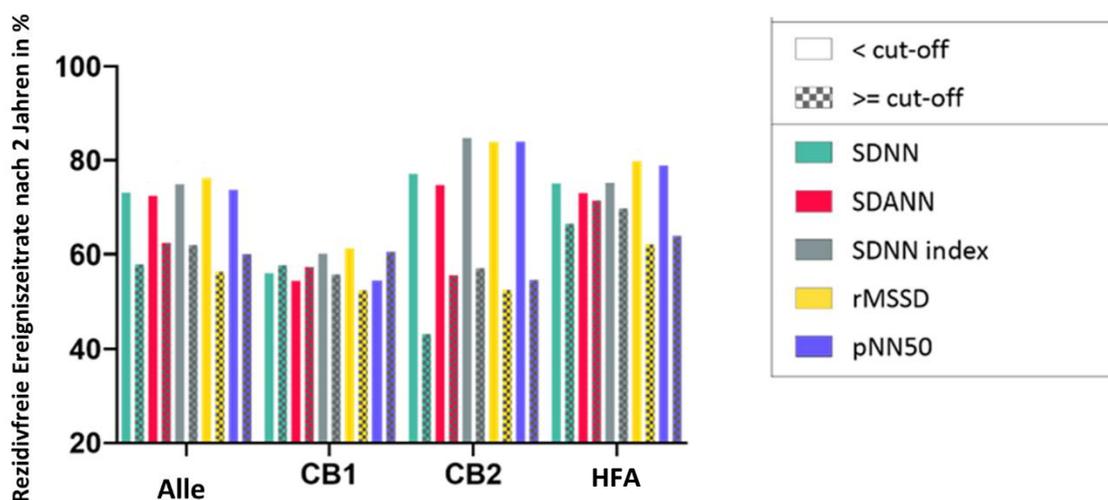
Anschließend untersuchten wir die Fragestellung, ob diese Unterschiede im Outcome für alle Ablationsformen gleichermaßen gelten und unterteilten die Studienpopulation nach Ablationsform. In Tabelle 8 wird deutlich, dass es für CB1 keine relevanten Unterschiede in der rezidivfreien Ereigniszeit nach 2 Jahren ergeben. Für SDNN-Index und rMSSD zeigt sich eine Tendenz für eine niedrigere Rate an rezidivfreier Ereigniszeit über dem Cut-Off, jedoch mit einem Unterschied der nie größer als 9 % war. Betrachtet man hingegen SDNN, SDANN und pNN50, ist die Rezidivfreiheitsrate in der Gruppe über dem jeweiligen Cut-Off sogar leicht erhöht, jedoch nie höher als 6 %. Ein p-Wert < 0,05 wird nie erreicht.

Anders hingegen verhält es sich für die HFA: hier zeigten sich ein genereller Trend für höhere Raten an rezidivfreier Ereigniszeit unter dem Cut-Off aller HRV-Parameter. Dieser Unterschied liegt für rMSSD bei 17,7 % und für pNN50 bei 15 % und geht mit einem  $p < 0,02$  einher.

Derselbe Trend, mit jedoch noch größeren Unterschieden zeigt sich bei CB2. Hier erreichen alle Differenzen zwischen Rate an rezidivfreier Ereigniszeit über und unter dem jeweiligen HRV-Cut-Off einen p-Wert < 0,02. In aufsteigender Reihenfolge sind diese Differenzen: 19 % für SDANN, 27,5 % für SDNN-Index, 29,3 % für SDNN50, 31,3 % für rMSSD und 33,9 % für SDNN. Diese Unterschiede sind auch in Abbildung 17 visualisiert.

**Tabelle 8: Rezidivfreie Ereigniszeitrate über und unter dem jeweiligen HRV cut-off-Wert für alle eingeschlossenen Patienten und für jede einzelne Ablationsform**

		Gesamt	CB1	CB2	HFA
SDNN	<69,5 ms	73,1 %	56,2 %	77,1 %	75,1 %
	>=69,5 ms	58,1 %	57,9 %	43,2 %	66,5 %
	p-Wert	<0,001	0,91	<0,001	0,15
SDANN	<38,5 ms	72,4 %	54,5 %	74,7 %	73 %
	>=38,5 ms	62,4 %	57,5 %	55,7 %	71,4 %
	p-Wert	0,009	0,76	0,005	0,82
SDNN-Index	<29,5 ms	74,9 %	60,1 %	84,7 %	75,2 %
	>=29,5 ms	61,9 %	55,9 %	57,2 %	69,8 %
	p-Wert	0,008	0,76	0,003	0,37
rMSSD	<28,5 ms	76,2 %	61,2 %	83,9 %	79,8 %
	>=28,5 ms	56,5 %	52,5 %	52,6 %	62,1 %
	p-Wert	<0,001	0,37	<0,001	0,006
pNN50	<3,845 %	73,7 %	54,6 %	84 %	78,9 %
	>=3,845 %	60 %	60,5 %	54,7 %	63,9 %
	p-Wert	0,005	0,66	0,001	0,059



**Abbildung 17: Vergleich der Rezidivfreiheitsrate nach 2 Jahren über und unter dem jeweiligen HRV-Cut-Off, aufgeteilt in Gesamtpopulation und die verschiedenen Ablationsformen, nach (85)**

#### 4.3.3. Korrelationen der HRV-Parameter untereinander und zu Alter und BMI

Zwischen Alter und den HRV-Parametern SDNN-Index, rMSSD und pNN50 besteht jeweils eine geringe positive Korrelation. Zwischen BMI und den HRV-Parametern hingegen besteht keine nennenswerte Korrelation.

Jedoch besteht zwischen den HRV-Parametern untereinander fast immer eine starke positive Korrelation mit geringen p-Werten, mit der Ausnahme einer nur geringen positiven Korrelation

zwischen SDANN und SDNN-Index sowie SDANN und rMSSD und einer fehlenden relevanten Korrelation zwischen SDANN und pNN50. Siehe auch nachfolgende Tabelle 9.

**Tabelle 9: Korrelationen (nach Pearson) der HRV-Parameter untereinander und zu Alter und BMI**

		BMI	SDNN	SDANN	SDNN-Index	rMSSD	pNN50
<b>Alter</b>	<b>Korrelation</b>	-0,04	0,06	-0,05	0,16	0,23	0,23
	<b>p-Wert (2-seitig)</b>	0,29	0,19	0,23	<0,001	<0,001	<0,001
<b>BMI</b>	<b>Korrelation</b>		<0,001	-0,03	0,04	0,02	0,02
	<b>p-Wert (2-seitig)</b>		0,99	0,49	0,35	0,65	0,68
<b>SDNN</b>	<b>Korrelation</b>			0,78	0,80	0,67	0,56
	<b>p-Wert (2-seitig)</b>			<0,001	<0,001	<0,001	0,001
<b>SDANN</b>	<b>Korrelation</b>				0,26	0,13	0,06
	<b>p-Wert (2-seitig)</b>				<0,001	0,005	0,18
<b>SDNN-Index</b>	<b>Korrelation</b>					0,92	0,83
	<b>p-Wert (2-seitig)</b>					<,001	<0,001
<b>rMSSD</b>	<b>Korrelation</b>						0,87
	<b>p-Wert (2-seitig)</b>						<0,001

#### 4.3.4. Cox-Regression für den geeignetsten Prognoseparameter

Da die HRV-Parameter fast alle zu einem hohen Grad miteinander korrelieren (siehe Kapitel 4.3.2.8.), wurde zudem eine Cox-Regressionsanalyse mit allen HRV-Parametern durchgeführt, um zu bestimmen, welcher der 5 am besten als Prognosefaktor geeignet ist. Dabei zeigt sich, dass rMSSD der Einzige der 5 Parameter ist, dessen Konfidenzintervall der HR in nur eine Richtung weist: So ist für Patienten, die eine rMSSD unter 28,5 ms haben, das Risiko, innerhalb von 2 Jahre nach dem Eingriff ein Rezidiv zu erleiden, 50 % (95% KI: 29,4-84,6 %) niedriger als für Patienten mit höheren Werten. Der p-Wert ist 0,01. SDNN- und SDANN-Werte unter ihrem jeweiligen Cut-Off verringern dasselbe Risiko um 26,5 % bzw. 13,5 %, sind jedoch mit einem höheren p-Wert vergesellschaftet. Siehe auch Tabelle 10.

**Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse der HRV-Parameter**

	p-Wert	Hazard Ratio	95 % KI für Hazard Ratio
<b>SDNN (ms)</b>	0,17	0,74	0,47 bis 1,15
<b>SDANN (ms)</b>	0,49	0,87	0,58 bis 1,30
<b>SDNN-Index (ms)</b>	0,79	1,07	0,66 bis 1,73
<b>rMSSD (ms)</b>	0,01	0,50	0,29 bis 0,85
<b>pNN50 (%)</b>	0,68	1,11	0,67 bis 1,84

#### 4.3.5. Spezifität und Sensitivität für den jeweiligen rMSSD-Cut-Off in der gesamten Studienpopulation und für Patienten nach CB2

In Kapitel 4.3.4. deuten die Ergebnisse auf rMSSD als geeignetsten Prognoseparameter unter den 5 HRV-Parametern hin. Die Ergebnisse aus Kapitel 4.3.2. legen weiterhin nahe, dass HRV-Parameter für bestimmte Ablationsformen besser zur Rezidivvorhersage geeignet sein könnten als für andere. Die größten Unterschiede ließen sich hier nach CB2 finden. Während die in Kapitel 4.3.2. dargestellten Cut-Off-Werte für die Gesamtpopulation berechnet wurden, wollten wir deshalb Sensitivität, Spezifität und rezidivfreie Ereigniszeitrate zwischen Gesamtstudienpopulation und Patienten nach CB2 vergleichen. Zu diesem Zweck bestimmten wir in je einer separaten ROC-Analyse für jede Ablationsform verschiedene Cut-Offs und berechneten die Rezidivfreiheitsraten darüber und darunter, sowie AUC, Youden-Index, Sensitivität und Spezifität. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Die AUC in der CB2-Gruppe stieg im Vergleich zur Gesamtstudienpopulation um 0,1 an, der Youden-Index um 0,17, die Spezifität um 7,2 % und die Sensitivität um 9,7 %. Die Differenz der Rezidivfreiheitsrate stieg von 19,7 % um 16,1 % auf 35,8 % an.

**Tabelle 11: Ergebnisse der ROC-Analyse für rMSSD für die Gesamtstudienpopulation und jede einzelne Ablationsform**

	Studienpopulation	CB1	CB2	HFA
<b>Cut-off (ms)</b>	28,5	29,0	31,5	27,5
<b>AUC</b>	0,613	0,525	0,711	0,611
<b>Youden-Index</b>	0,224	0,108	0,394	0,235
<b>Sensitivität</b>	59,9%	50,0%	69,6%	60,8%
<b>Spezifität</b>	62,6%	60,8%	69,8%	62,8%
<b>Rezidivfreiheitsrate nach 2 Jahren unter dem Cut-Off</b>	76,2%	61,2%	84,3%	80,5%
<b>Rezidivfreiheitsrate nach 2 Jahren über dem Cut-Off</b>	56,5%	52,5%	48,5%	61,6%
<b>Differenz der Rezidivfreiheitsraten nach 2 Jahren</b>	19,7%	8,7%	35,8%	18,9%
<b>p für die Differenz der Rezidivfreiheitsraten</b>	<0,001	0,37	<0,001	0,004

#### 4.3.6. Adjustierung für andere Risikofaktoren

Als nächstes sollte der Effekt von anderen bereits in vorherigen Publikationen erwähnten Prognoseparameter, sofern diese in unseren Daten erfasst waren, auf die Rezidivwahrscheinlichkeit untersucht werden.

Hierfür führten wir eine multivariable Cox-Regressionsanalyse durch, in der wir ebendiese Prognoseparameter sowie rMSSD miteinschlossen. Das Ergebnis ist auch in Tabelle 12 dargestellt.

Es erfolgte eine Adjustierung nach Alter, BMI, Geschlecht, VHF-Typ, Herzinsuffizienz, KHK, Hypertension, Einnahme eines Beta-Blockers und Art der Ablation. Die Risikoreduktion für ein Rezidiv um 50 % bei einer rMSSD unter 28,5 ms im Vergleich zu Patienten mit höheren Werten blieb bestehen. Das Konfidenzintervall wurde enger (95 % KI: 40-70 %) und p dementsprechend kleiner ( $p < 0,001$ ) als in Kapitel 4.3.2..

Weiterhin zeigt sich hierbei, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz das Rezidivrisiko um den Faktor 2,53 ( $p < 0,001$ ) erhöht. In diesem Modell haben Patienten, die an einer KHK leiden, ein um den Faktor 0,51 ( $p = 0,01$ ) geringeres Risiko ein Rezidiv zu erleiden als Patienten ohne KHK. Auch eine arterielle Hypertonie scheint sich protektiv auszuwirken, das Risiko von Patienten mit Bluthochdruck sinkt um den Faktor 0,68 ( $p = 0,05$ ) im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Hypertonie.

Auch nach CB2 oder nach HFA zeigt sich im Vergleich zu nach CB1 eine verringerte Rezidivrate.

**Tabelle 12: Ergebnis der multivariablen Cox-Regressionsanalyse zur Adjustierung für andere mögliche Risikofaktoren für Rezidive**

	<b>p-Wert</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>95,0% KI für Hazard Ratio</b>
<b>Alter</b>	0,08	1,01	0,99 bis 1,03
<b>BMI</b>	0,82	1,00	0,96 bis 1,03
<b>rMSSD (darunter:darüber)</b>	<0,001	0,50	0,40 bis 0,70
<b>Geschlecht (Männer:Frauen)</b>	0,16	1,27	0,91 bis 1,79
<b>VHF-Typ (paroxysmal:pers.)</b>	0,30	1,25	0,82 bis 1,90
<b>Herzinsuffizienz (ja:nein)</b>	<0,001	2,53	1,59 bis 4,04
<b>KHK (ja:nein)</b>	0,01	0,51	0,30 bis 0,88
<b>Hypertension (ja:nein)</b>	0,05	0,68	0,47 bis 0,99
<b>Beta-Blocker-Einnahme</b>	0,09	1,64	0,93 bis 2,90
<b>CB1 (Referenz)</b>	0,06		
<b>HFA</b>	0,02	0,62	0,41 bis 0,93
<b>CB2</b>	0,10	0,70	0,46 bis 1,07

## **5. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene Ablationsverfahren zur Therapie des Vorhofflimmerns hinsichtlich ihrer Effektivität sowie ihres Einflusses auf die HRV untersucht.

### **5.1. Vergleich der Effektivität der Ablationsformen**

Zur Überprüfung der Validität unserer Daten verglichen wir zunächst die Effektivität der am Universitätsklinikum Halle zwischen 2011 und 2017 verwendeten drei interventionellen Ablationsformen, wobei im Verlauf dieser Zeit CB1 durch CB2 abgelöst wurde. Bei der Analyse der rezidivfreien Überlebenszeit zeigte sich, dass die Rezidivfreiheitsrate nach 2 Jahren für die CB2 mit 69,2 % um 11,9 % und für die Hochfrequenzablation mit 72,2 % um 14,9 % jeweils höher war als bei CB1 mit lediglich 57,3 %. Wir kommen so zu dem Schluss, dass hinsichtlich des Outcomes die CB2 und die HFA einander gleichwertig, jedoch beide der CB1 überlegen sind. Die Nichtunterlegenheit der HFA gegenüber der CB2 wurde bereits durch die FIRE AND ICE Studie (41) untersucht. Diese stellt mit 762 Patienten die größte randomisierte Studie zu dieser Fragestellung dar. Mit derselben Fragestellung befasste sich zudem die kleinere, aber ebenfalls randomisierte FreezeAF-Studie (42).

Diese verglichen Effektivität, Sicherheit und Prozedurcharakteristika (u.a. Prozedurdauer, Strahlendosis, Verweilzeit im linken Vorhof) von Kryballonablation und Hochfrequenzablation und stellten ebenfalls die Gleichwertigkeit beider Verfahren fest.

Zudem existiert eine Metaanalyse (86), die diese Fragestellung ebenfalls untersucht hat. Hier wurde jedoch auch CB1 und CB2 differenziert und der 2. Generation im Vergleich zur 1. Generation höhere Rezidivfreiheitsraten attestiert. Dementsprechend konnten wir beim Vergleich unserer Ergebnisse mit denen aus vorherigen Publikationen die Validität unserer Daten bestätigen.

### **5.2. Prädiktoren für den Therapieerfolg**

Während die aktuellen Verfahren zur Pulmonalvenenisolation also effektive Möglichkeiten darstellen, langfristig eine Rhythmuskontrolle zu erreichen, scheinen nicht alle Patienten gleichermaßen von dieser Behandlung zu profitieren. Bis heute fehlen noch Patientenmerkmale oder Parameter, die zur Vorhersage des Behandlungserfolgs in einer Art und Weise geeignet wären, um z.B. die Empfehlung verschiedener Nachbehandlungsschemata zu rechtfertigen. So könnten z.B. Patienten mit sehr hohen Rezidivrisiko zeitnah zu einer erneuten Ablation geraten werden oder Pat. mit hohem Rezidivrisiko häufiger zu Kontrolluntersuchungen einbestellt bzw. die Empfehlung zur Verwendung von Wearables ausgesprochen werden, um auch subklinische Rezidive zeitnah zu detektieren.

Mehrere Veröffentlichungen bestätigten mit ihrem Ergebnis die Hypothese, dass eine geringere HRV nach der Ablation ein Prädiktor für den Therapieerfolg sein könnte. Während einige Studien diesbezüglich nur Aussagen zu 3, 6 oder 12 Monate nach der Ablation gemessener HRV machen können (65, 78), identifizieren andere Studien auch einen Tag nach Ablation bereits erhöhte Werte für HRV-Parameter wie SDNN (77), HF sowie LF/HF (87) oder rMSSD, pNN50 und HF (88) als Prädiktoren für ein erhöhtes Rezidivrisiko.

Generell liegt die Zahl der Patienten, die ein Jahr nach der Ablationen kein Wiederauftreten des Vorhofflimmerns aufweisen, nach einer Metaanalyse für Studien aus dem Jahr 2016 bei 77,1 % für paroxysmales und bei 64,3 % für nicht-paroxysmales Vorhofflimmern (89). Ganesan et. al konnten 2013 in einer Metaanalyse zeigen, dass die Erfolgsrate der Ablation bei längerem Beobachtungszeitraum nicht wesentlich absinkt. Hier wurde die mittlere Rezidivfreiheitsrate nach Ablation (Ersteingriff) bei paroxysmalem Vorhofflimmern nach einem Jahr mit 68,6 % und nach 3 Jahren mit 62,3 % beziffert. Für persistierendes Vorhofflimmern lag die Erfolgsrate nach der ersten Ablation nach einem Jahr bei 50,8 % und nach 3 Jahren bei 41,6 % (93). Die unterschiedlichen Erfolgsraten im Vergleich zur Metaanalyse für Studien aus dem Jahr 2016 lassen sich dadurch erklären, dass die berichteten Erfolgsraten über die Jahre stetig anstiegen. Diese a.e. der Weiterentwicklung der Ablationsverfahren zu verdankenden verbesserten Erfolgsraten zu objektivieren, war das Hauptziel von Perino et. al (89). Ganesan et. al berichteten jedoch in ihrer Metaanalyse über Studien von 2003 bis 2011.

Ganesan et. al demonstrierten in ihrer Metaanalyse 2013 weiterhin, dass die Erfolgsrate nach mehreren Ablationen höher liegt und über die Jahre stabiler bleibt als nach einer einzelnen Ablation, auch wenn hierbei zu erwähnen ist, dass die Erfolgsraten nach einzelner Ablationen je nach Studie recht stark variierten (90).

Da die Rekonnektion der Pulmonalvenen in dieser Metaanalyse auch den am häufigsten mit einem Rezidiv vergesellschafteten Mechanismus darstellte, könnte die zuverlässigere Isolation der Pulmonalvenen durch wiederholte Ablationen eine Erklärung für eine geringere Rezidivwahrscheinlichkeit bieten. Die STAR AF II Studie aus dem Jahr 2015 untersuchte hauptsächlich die Effektivität adjuvanter Strategien, wie der zusätzlichen zur PVI erfolgenden linearen Ablation. Dennoch konnte auch hier für wiederholte Ablationen im Vergleich zum Ersteingriff um im Mittel 12 % höherer Erfolgsraten 18 Monate nach Intervention gezeigt werden (91).

Während die Anzahl der bereits durchgeführten Ablationen also ein einfach nachzuvollziehender und weitestgehend gesicherter Prädiktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit

ist, werden auch einige andere Parameter diskutiert, wie nachfolgend in der folgenden Tabelle 13 dargestellt.

**Tabelle 13: Prädiktoren für den Therapieerfolg einer Pulmonalvenenisolation, über die bereits in vorherigen Studien berichtet wurde und die mit einem erhöhten Rezidivrisiko einhergehen**

<b>Prädiktor</b>	<b>Zugehörige Studien</b>
höheres Alter	(92–95)
männliches Geschlecht	(92, 95–97)
höherer BMI	(98, 99)
non-paroxysmaler Typ des Vorhofflimmerns	(92, 95, 96, 100–102)
Arterielle Hypertonie	(92, 103, 104)
höherer Durchmesser des linken Vorhofs	(92, 95, 100, 105, 106)
Strukturelle Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz	(95–97, 101)
Koronare Herzkrankheit	(95, 107)
Obstruktive Schlafapnoe	(108) (Metaanalyse)
Verbreiterte P-Welle im EKG	(109) (Metaanalyse)

Das wesentliche Interesse dieser Arbeit sollte also auf der Eignung der Herzfrequenzvariabilität als Prognoseparameter liegen. Dafür wurden fünf zeitbezogene Parameter aus dem Langzeit-EKG einen oder zwei Tage nach der Ablation erfasst.

### **5.3. HRV-Unterschiede je nach Ablationsart**

Anschließend untersuchten wir, ob die Art der Ablationsform einen Einfluss auf die durchschnittliche Herzfrequenzvariabilität hatte. Die zugrundeliegende Hypothese für diese Frage ist folgende Argumentationskette: Der langfristige Ablationserfolg kann durch die zusätzliche Ablation ganglionäre Plexus erhöht werden (73–75). Diese und andere Techniken zum Platzieren zusätzlicher Läsionen können nach aktueller Leitlinie in Betracht gezogen werden, sind aber noch nicht weit etabliert (1). Die Unterschiede zwischen CB2 und HFA in der Morphologie der entstehenden Läsionen am Vorhofmyokard sind ein bisher nur teilweise erforschtes Thema. Kurose et al. stellten 2018 fest, dass CB2 sowohl mit großflächigeren myokardialen Läsionen als auch mit höheren Kreatinkinase-Werte assoziiert war als HFA (110). Die stärkere Erhöhung der Herzmuskelenzyme nach Kryoballoonablation ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von Casella et al. (111) und suggeriert ein ausgedehnteres myokardiales Areal, welches bei der Ablation zerstört wird. Dies könnte hypothetisch bedeuten, dass bei CB2 zufälligerweise auch mehr ganglionäre Plexus zerstört werden als bei der HFA.

Als Surrogatparameter für die Quantifizierung dieses Läsionsareals könnte die HRV (insbesondere die vagalen Parameter pNN50 und RMSSD) dienen: je niedriger, desto mehr ganglionäre Plexus wurden bei der Ablation miterfasst. Können Kryoballoonablationen ab der 2. Generation durch das im Vergleich zur HFA und zur CB1 größere Ausmaß der Gewebevernarbung eine im Schnitt geringere HRV bewirken.

In unserer Studienpopulation unterschieden sich nur SDNN und SDANN zwischen den Ablationsformen. Diese beiden Parameter waren bei CB2 und HFA im Vergleich zur CB1 deutlich erniedrigt, SDANN zeigte zusätzlich geringere Durchschnittswerte nach CB2 als nach HFA. Für die anderen HRV-Parameter, insbesondere rMSSD, der von uns zuvor als der am besten geeignete Parameter zur Rezidivvorhersage festgelegt wurde, fanden sich keine erwähnenswerten Unterschiede zwischen den Ablationsformen.

Yanagisawa et al. untersuchten 2018 die Frage, inwieweit sich die Herzfrequenzvariabilität nach HFA oder CB2 unterscheidet, und berechneten dafür SDNN und die zwei frequenzbezogenen Parameter LF und HF aus 3-minütigen EKG-Aufzeichnungen von 235 Patienten vor sowie 1, 3, 6 und 12 Monate nach Ablation. Das Ergebnis dieser retrospektiven Analyse war, dass die Herzfrequenzvariabilität nach beiden Ablationsformen deutlich abnimmt, jedoch in ähnlichem Ausmaß und demzufolge ohne relevante Unterschiede zwischen den Ablationsformen. Lediglich der Parameter HF wies nach Kryoballoonablation niedrigere Werte auf, dieser Unterschied wurde jedoch erst bei der Messung nach 12 Monaten signifikant (78). Betrachtet man die Arbeit von Oswald et al. (80) konnte auch hier kein Unterschied für die HRV nach PVI zwischen CB1 und CB2 gefunden werden.

#### **5.4. HRV-Unterschiede zwischen Rezidivgruppe und Nicht-Rezidivgruppe**

Wenn eine niedrigere HRV mit einer besseren Prognose hinsichtlich eines Rezidivs nach Vorhofflimmerablation assoziiert sein sollte, stellt sich im nächsten Schritt folgende Frage: Gibt es einen Unterschied im Durchschnitt der HRV, wenn man die Rezidivgruppe mit der Nicht-Rezidivgruppe vergleicht?

Unsere Hypothese lautete, dass die Gruppe ohne Rückfall im Durchschnitt niedrigere Herzfrequenzvariabilitätswerte aufweist. Wir haben die Teilung in die drei verschiedenen Arten der Ablation beibehalten.

Vergleicht man Rezidiv- und Nicht-Rezidivgruppe für die CB1, stellt man fest, dass hierbei keine relevanten Unterschiede zu finden sind.

Für die HFA stellte sich das Ergebnis anders dar: Hier zeigt sich für alle fünf HRV-Parameter der Trend zu niedrigeren Durchschnittswerten in der Nicht-Rezidivgruppe und dabei ein deutlicher Trend für SDNN, SDNN-Index, rMSSD und pNN50, mit jedoch p-Werten nie kleiner als 0,05.

Die größten Unterschiede jedoch konnten wir für die CB2 feststellen: hier waren alle Parameter bis auf SDANN in der Nicht-Rezidivgruppe niedriger, den größten Unterschied wies dabei rMSSD mit durchschnittlich 22,5 ms niedrigeren Werten auf. Als vorläufige Schlussfolgerung daraus ist zu ziehen, dass die Herzfrequenzvariabilität für die CB1 nicht zur Vorhersage eines Rezidivs in

unserer Studienpopulation geeignet ist, sich für die HFA zu diesem Zweck eingeschränkt eignet, und am besten zur Abschätzung des Rezidivrisikos nach CB2 verwendet werden kann.

Unsere Auffassung, dass die Herzfrequenzvariabilität kein geeigneter Prädiktor für Rezidive nach einer CB1-Ablation ist, stimmt mit den Daten von Oswald et al. überein. Diese konnten mit 14 Patienten zwar nachweisen, dass die HRV durch die Ablation absinkt, aber keine Unterschiede zwischen Rezidiv- und Nicht-Rezidivgruppe finden (80).

Die einzige uns bekannten Studie, die CB2 und HFA hinsichtlich der HRV-Veränderungen verglich (78), kam zu dem Schluss, dass die dort gemessenen HRV-Parameter zu keinem Zeitpunkt und für keine Ablationsform geeignet waren, um Rezidive vorherzusagen. Allerdings wurde dort lediglich SDNN als zeitbezogener Parameter erfasst und die Berechnung der HRV erfolgte im Gegensatz zu unserer Studie ausschließlich aus 3-minütigen EKG-Aufzeichnungen, die stärker von der aktuellen Verfassung der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt abhängen können. Denn bereits 1996 empfahl eine Taskforce, bestehend aus Mitgliedern der europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der nordamerikanischen Gesellschaft für „Pacing and Electrophysiology“, dass zeitbezogene Parameter idealerweise in Langzeit-EKGs über mindestens 18 h Dauer analysiert werden, in denen bestenfalls Tag und Nacht enthalten sind (58). Die meisten Studien, die einen Zusammenhang zwischen verringerter HRV nach PVI und einem dadurch erniedrigten Rezidivrisiko belegen konnten, untersuchten ausschließlich Patienten nach HFA (76, 77, 79, 84, 87, 88, 112). In einer Studie mit 56 Patienten nach CB2 konnten Kanda et al zeigen, dass der Parameter LF/HF als Prädiktor für ein Rezidiv nach der Ablation geeignet ist, nicht jedoch der Parameter rMSSD als einziger untersuchter zeitbezogener Parameter. Im Unterschied zu unserer Studie wurde die HRV hier jedoch nicht einen Tag nach, sondern erst 3 und 6 Monate nach der Ablation gemessen. Über die Bedeutung von LF/HF als Verhältnis zwischen low frequency power und high frequency power wird kontrovers diskutiert. Während ältere Studien (113, 114) propagierten, dass dieses Verhältnis die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus repräsentiert, wird diese Erklärung heutzutage kritisch angesehen, da es mittlerweile als erwiesen gilt, dass LF nicht die Aktivität des Sympathikus repräsentiert. Auch die Korrelation von HF und parasympathischer Aktivität wird kontrovers diskutiert (115, 116).

##### **5.5. Rezidivfreiheitsraten unter/über HRV-Cut-Offs**

Um im nächsten Schritt die Rezidivfreiheitsraten nach 2 Jahren bestimmen zu können, war jedoch die Umwandlung der metrischen HRV-Parameter in eine kategoriale Variable nötig. Zur Festlegung des optimalen Cut-Offs, um eine Gruppe mit einem möglicherweise höheren Rezidivrisiko von einer Gruppe mit einem niedrigen Rezidivrisiko voneinander zu trennen, wurde jeweils eine ROC-Analyse angefertigt. In der nun möglichen Kaplan-Meier-Analyse zeigten sich für Patienten, die kurz nach der Ablation unterhalb des jeweiligen Cut-Offs lagen, zwischen 10

% und 19,7 % höhere Rezidivfreiheitsraten nach 2 Jahren als für solche, die darüber lagen. Diese Differenzen waren stets mit einem  $p < 0,02$  vergesellschaftet. Unter diesem Gesichtspunkt wären also prinzipiell alle von uns erfassten HRV-Parameter potentiell geeignet, eine Aussage über das Rezidivrisiko für unsere Studienpopulation zu treffen.

#### **5.6. Korrelation der HRV-Parameter**

Verschiedene Publikationen konnten zeigen, dass die von uns erfassten HRV-Parameter unterschiedlich stark miteinander korreliert sind. Dies betrifft die meisten der HRV-Parameter, besonders stark voneinander abhängig sind allerdings rMSSD und pNN50 (58, 61). Um die Validität unserer Daten zu bestätigen, berechneten wir die jeweiligen Korrelationskoeffizienten, wobei fast alle stark positiv miteinander korrelierten (Ausnahmen sind eine nur geringe positive Korrelation zwischen SDANN und SDNN-Index sowie SDANN und rMSSD und eine fehlende relevante Korrelation zwischen SDANN und pNN50). Zudem bestand eine geringe positive Korrelation zwischen SDNN-Index, rMSSD sowie pNN50 und jeweils dem Alter. Dies widerspricht hingegen bisherigen Erkenntnissen, die stets davon sprechen, dass insbesondere zeitbezogene HRV-Parameter mit dem Alter abnehmen (61, 117–119) und könnte ein Hinweis darauf sein, dass höheres Alter ebenfalls mit einem höheren Rezidivrisiko vergesellschaftet ist.

#### **5.7. Selektion des geeignetsten Prädiktors unter den HRV-Parameter**

Da unsere HRV-Parameter also untereinander fast alle stark positiv miteinander korrelieren, sollte als nächstes eine Aussage darüber getroffen werden, welcher der fünf am besten als Prädiktor geeignet wäre. Zu diesem Zweck erfolgte eine Cox-Regression, die alle HRV-Parameter beinhaltete. In dieser konnte rMSSD den größten Effekt und das kleinste  $p$  nachweisen: mit einem  $p = 0,01$  gilt, dass Patienten, die kurze Zeit nach der Ablation rMSSD-Werte unter dem festgelegten Cut-Off von 29,5 ms aufwiesen, ein um 50 % verringertes Risiko für ein Rezidiv haben, als jene Patienten, die über diesem Wert lagen. SDNN- und SDANN-Werte unter dem jeweiligen Cut-Off verringerten ebenfalls die Rezidivwahrscheinlichkeit, jedoch um lediglich 26,5 % bzw. 13,5 %.

Bereits in der ROC-Analyse wies rMSSD von allen fünf Parametern die höchste AUC und den höchsten Youden-Index auf, zudem zeigte sie auch in den zuvor erfolgten Kaplan-Meier-Analysen den größten Effekt. In Zusammenschau mit den Ergebnissen der Cox-Regression legten wir deshalb rMSSD als den in unserem Datenset am besten geeigneten Prognoseparameter zur Einschätzung des Rezidivrisikos fest.

Es existieren einige Publikationen, die ebenfalls von einem Zusammenhang zwischen HRV nach der Ablation und Rezidivrisiko berichten. Pappone et al. konnten 2004 erstmalig die

parasympathische Innervation um die Pulmonalvenen nachweisen und schaffte somit die Grundlage für die adjuvante Ablation ganglionärer Plexus bei der PVI(78). Marinković et al. untersuchten 2020 100 Patienten nach HFA und beobachteten, dass im Vergleich zu vor der Ablation SDNN, rMSSD und pNN50 bei Patienten ohne Rezidiv deutlich stärker absanken als bei Patienten, die innerhalb des im Median 33 Monate andauernden Beobachtungszeitraums ein Rezidiv erlitten hatten. Diese Differenz blieb für SDNN und rMSSD auch 3 Monate nach der Ablation in der univariablen Regressionsanalyse höher in der Gruppe ohne Rezidiv. In der multivariablen Cox-Regression blieb jedoch nur die höhere Differenz von SDNN nach 3 Monaten unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv(86).

Auch Zhu et al. untersuchten die HRV und die Rezidive von 102 Patienten einen Tag nach HFA, und identifizierten rMSSD, pNN50 und HF als unabhängige Prädiktoren für ein (spätes) Rezidiv (88). Kang et. al veröffentlichten 2014 eine Studie mit 144 Patienten, bei denen sie die HRV vor und 3 sowie 12 Monate nach HFA dokumentierten. Hier waren rMSSD und HF nach 3 und 12 Monaten in der Gruppe ohne Rezidiv geringer. In der Cox-Regression war jedoch nur eine reduzierte LF/HF 3 Monate nach Ablation mit einem ca. 2,5-fach erhöhten Rezidivrisiko assoziiert (112).

Seaborne et al. untersuchten ebenfalls 83 Patienten vor und nach HFA und stellten fest, dass sich SDNN, rMSSD und pNN50 bei Patienten ohne Rezidiv nach der Ablation deutlich verringerte. Zudem hielt diese Veränderung auch nur bei dieser Patientengruppe über einen längeren Zeitraum an (79).

2013 berichteten Wang et. al ähnliche Resultate, als sie segmentale und zirkumferenzielle PVI (beides HFA-Formen) hinsichtlich Nichtunterlegenheit verglichen und die HRV vor und 2-3 Tage sowie alle 3-6 Monate nach der Ablation aufzeichneten. Bei 181 eingeschlossenen Patienten zeigten segmentale Pulmonalveneisolation (SPVI) und CPVI vergleichbare Erfolgsraten. Patienten ohne Rezidiv hatten nach der Ablation geringere SDNN- und rMSSD-Werte und behielten diese Veränderung auch über 12 Monate bei, während dies bei Patienten mit Rezidiv nicht der Fall war. In der multivariablen logistischen Regression war SDNN als metrisches Merkmal mit einem pro 1 ms höheren Wert mit einem um 1,5 % erhöhten Risiko unabhängiger Prädiktor für Vorhofflimmer-Rezidive (77). Yamada et al. verglichen ebenfalls bei 120 Patienten SPVI und CPVI. Sie stellten in der Rezidivgruppe im Mittel um 24,4 ms niedrigere rMSSD-Werte (34,6 vs 59,1 ms,  $p < 0,0001$ ) und eine geringere HF ( $p = 0,003$ ) fest, während LF/HF in dieser Gruppe im Mittel höher war ( $p = 0,005$ ). Weiterhin identifizierten sie bei der multivariablen logistischen Regression HF und LF/HF als unabhängige Prädiktoren für ein Rezidiv. So war das

Risiko eines Rezidivs bei hohen HF-Werten um den Faktor 2,13 höher ( $p=0,019$ ) und bei hohem LF/HF-Verhältnis um den Faktor 0,15 geringer ( $p=0,034$ ) (87).

Kanda et al. untersuchten 56 Patienten nach CB2. In dieser Studie wurden rMSSD sowie die frequenzbezogenen Parameter LF, HF, Acceleration capacity und Deceleration capacity (HRV-Parameter, welche die Fähigkeit des Sinusknotens beschreiben sollen, die Herzfrequenz zu beschleunigen oder zu verlangsamen (120)) vor und 3 sowie 6 Monate nach der Ablation gemessen und verglichen. Auch wenn rMSSD, LF und HF in der Nicht-Rezidivgruppe bereits vor der Ablation geringer waren als in der Rezidivgruppe, wurden diese Parameter nur in der Nicht-Rezidivgruppe durch die Ablation bereits nach 3 Monaten relevant erniedrigt. In der Rezidivgruppe waren sie im Vergleich zum Ausgangswert erst nach 6 Monaten geringer. Da das Verhältnis von LF/HF in der Rezidivgruppe auch nach 6 Monaten keine signifikante Veränderung erfuhr, wurde geschlussfolgert, dass nicht nur die Ablation vagaler, sondern auch sympathische Plexus entscheidend für den Ablationserfolg sei (65).

Keine Hinweise für einen Zusammenhang zwischen HRV nach der Ablation und dem Rezidivrisiko hingegen fanden Ketels et al. und Oswald et al.. Beide Studien kamen jedoch zu dem Ergebnis, dass die HRV durch eine PVI relevant verringert wird (80, 82). Oswald et al. untersuchten nur 14 Patienten vor und nach CB1 was die fehlende Relevanz der HRV für ein Rezidiv aus unserer Sicht erklären lässt, da wir diesen Zusammenhang nach CB1 ebenfalls nicht nachweisen konnten. Ketels et al. untersuchten die HRV von 46 Patienten kurz vor und nach HFA mit je einem 5-minütigen EKG, im Gegensatz zu den anderen und auch unserer Studie, die 24h-EKG-Aufzeichnungen verwendeten (bis auf Seaborne et al, die 10-minütige EKG-Aufzeichnungen verwendeten). Dies könnte ein Faktor sein, der zu diesem widersprüchlichen Ergebnis beigetragen hat.

6 von 8 hier erwähnten Studien stimmen also mit unserem Ergebnis, dass HRV-Parameter nach der Ablation Vorhofflimmer-Rezidive vorhersagen könnten, überein.

### **5.8. Adjustierung von rMSSD an andere Risikofaktoren/mögliche Confounder**

Im nächsten Schritt sollte überprüft werden, inwiefern der Effekt von rMSSD auf das Rezidivrisiko durch andere, bereits in der Literatur diskutierten Zustände, die die Prognose beeinflussen, verzerrt wird.

Wir adjustierten deshalb rMSSD an Alter, BMI, Geschlecht, VHF-Typ, Herzinsuffizienz, KHK, Hypertonie, Einnahme eines Beta-Blockers und Art der Ablation. Für Patienten mit rMSSD-Werten unter 28,5 ms blieb die Risikoreduktion um 50 % für ein Rezidiv im Vergleich zu Patienten mit höheren Werten bestehen.

Die Ergebnisse zeigen weiterhin, dass das Vorliegen einer Herzinsuffizienz das Rezidivrisiko um den Faktor 2,53 erhöht. Dementsprechend stellt sich eine Herzinsuffizienz in dieser Cox-Regression als stärkster Prädiktor heraus. Eine ähnliche Beobachtung machten Rostock et al. bei 395 Patienten nach Erstablation eines persistierenden Vorhofflimmerns, bei denen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit einem 10,9-fach erhöhten Risiko für ein Rezidiv assoziiert ( $p=0,001$ ) war (97). Jayanna et al. untersuchten 264 Patienten nach Vorhofflimmerablation und dokumentierten deren Rezidivfreiheitsraten nach 3 und 12 Monaten. Dabei stellte sich Herzinsuffizienz als abhängiger Prädiktor (odds ratio 2,9 bzw. 2,3) für ein Rezidiv innerhalb dieser Zeitspannen heraus. Dieser Effekt verschwand jedoch nach Adjustierung für Chads-Vasc-Score, Typ des Vorhofflimmerns und Größe des linken Vorhofs. Deshalb wurde interpretiert, dass dieser Effekt durch die Assoziation zu diesen anderen Risikofaktoren bedingt ist(124). Der Zusammenhang zwischen Ablationserfolg und zeitlicher Beziehung von Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz wurde von Tsuji et al. untersucht. Diese kamen mit den Daten von 129 Patienten zu dem Schluss, dass eine bereits vorhandene Herzinsuffizienz bei erstmaligen Auftreten von Vorhofflimmern mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit der Arrhythmie assoziiert ist als ein simultanes Auftreten bzw. die spätere Entwicklung einer Herzinsuffizienz (121).

Hingegen scheint in unserer Studienpopulation das Vorliegen einer KHK das Risiko für ein Rezidiv zu verringern, und zwar um ca. 49 %. Eine arterielle Hypertonie scheint sich ebenfalls positiv auszuwirken, da das Risiko von Patienten mit Bluthochdruck im Vergleich zu solchen ohne um den Faktor 0,68 sinkt.

Dieses Ergebnis widerspricht bisherigen Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Hypertonie oder KHK und der Rezidivwahrscheinlichkeit nach kathetergesteuerter Pulmonalvenenisolation auseinandergesetzt haben.

So kommen Hiraya et al. 2019 zu dem Ergebnis, dass bei Patienten, die simultan eine Katheterablation von Vorhofflimmern und eine Koronarangiografie erhielten ( $n=681$ ), diejenigen, bei denen sich die Diagnose einer KHK bestätigte, ein 17 % höheres Rezidivrisiko hatten als Patienten, bei denen keine KHK festgestellt werden konnte. Zudem hatten Patienten bei denen eine KHK festgestellt ( $n=90$ ) wurde, die aber mangels objektivierbarer Ischämie oder Zustimmung keine PCI erhielten ( $n=48$ ), ein um 34 % höheres Risiko, ein Vorhofflimmerrezidiv zu erleiden, als solche, bei denen eine PCI durchgeführt wurde (107). Anzumerken ist diesbezüglich, dass die PCI hier in einer zweiten Sitzung, nach Objektivierung der Ischämie durch eine Myokardszintigrafie, durchgeführt wurde. Die Leipzig Heart Center atrial fibrillation Ablation Registry hingegen konnte keinen Zusammenhang zwischen Vorliegen einer KHK und Rezidivwahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern darstellen (122). Im Gegensatz zu Hiraya et al.

war in dieser Studie das Vorliegen einer KHK und deren Charakteristiken bereits bekannt und alle Patienten mit KHK hatten bereits eine PCI oder einen Bypass erhalten. Da bei Hiraya et al. die Durchführung einer PCI mit einer Verringerung des Rezidivrisikos verbunden war, ist ein möglicher Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Ergebnisse, dass eine KHK vielleicht das Rezidivrisiko nach Vorhofflimmerablation erhöht, diese Risikoerhöhung jedoch durch revaskularisierende Maßnahmen wieder auf das Normalniveau gesenkt werden könnte.

In unseren Daten ist nicht erfasst worden, ob die Patienten mit KHK bereits eine PCI/Bypassoperation erhalten haben. Dies könnte ein Erklärungsansatz für unser im Widerspruch mit vorherigen Studien stehendes Ergebnis sein, dass eine KHK das Risiko für ein Vorhofflimmer-Rezidiv verringert. Denn möglicherweise hat ein nicht unwesentlicher Anteil unserer Patienten bereits von einer revaskularisierenden Maßnahme profitiert.

Weiterhin ist es vorstellbar, dass bedingt durch das retrospektive Studiendesign die von uns dokumentierten Komorbiditäten nicht immer zuverlässig erfasst werden konnten, z.B. weil diese im Entlassungsbrief gefehlt haben könnten. Im Vergleich unserer Daten mit anderen Studien bestehen deutliche Differenzen in der Koinzidenz von KHK und Herzinsuffizienz. So berichten Gheorgida et al. (123), dass von über 43000 Patienten mit Herzinsuffizienz aus 24 Studien 62 % auch unter einer KHK leiden (123). Andersherum beschreiben Morbach et al., dass von 509 Patienten mit KHK 96,1 % (davon 51,9 % asymptomatisch, 44,2 % symptomatisch) an Herzinsuffizienz leiden (124). Betrachtet man hingegen unsere Patienten, stellt man fest, dass von 80 Patienten mit KHK lediglich 18 (22,5%) eine Herzinsuffizienz aufweisen, und umgedreht von 55 Patienten mit Herzinsuffizienz nur 18 (32,7%) unter einer KHK leiden.

Mit dem Zusammenhang von arterieller Hypertension und dem Rezidivrisiko nach kathetergesteuerter PVI haben sich ebenfalls mehrere Veröffentlichungen (92, 103, 104) beschäftigt. Hussein et al. beobachteten 831 Patienten, die 2005 eine PVI erhielten, für ca. 5 Jahre nach und stellten fest, dass eine arterielle Hypertonie das Risiko, innerhalb eines Jahres nach dem Eingriff ein Rezidiv zu erleiden, um ca. 11 % (HR=1,11; p=0,04) erhöht. Für Rezidive, die später als ein Jahr nach Ablation auftraten verschwand dieser Effekt nahezu (HR=0,94; p=0,62). Auch in der multivariablen Cox-Regression war er kaum mehr nachweisbar (HR=0,94, p=0,49) (92). Sawhney et al. analysierten 2009 retrospektiv die Daten von 71 Patienten nach HFA und kamen zu dem Ergebnis, dass hypertensive im Vergleich zu normotensiven Patienten ein 2,9-fach erhöhtes Risiko für ein Vorhofflimmer-Rezidiv hatten (103). Shah et al. untersuchten 2008 die Langzeitprognose nach PVI an 264 Patienten, die mindestens ein Jahr nach Ablation noch kein Vorhofflimmer-Rezidiv erlitten hatten. In dieser Studie hatten hypertensive Patienten ein 2,18-fach erhöhtes Risiko, ein Vorhofflimmer-Rezidiv zu erleiden, verglichen mit normotensiven Patienten (p=0,009) (103).

Zuletzt ist es auch möglich, dass Patienten mit KHK/arterieller Hypertonie in unserer Studienpopulation eine umfangreichere medikamentöse Therapie erhalten als solche ohne. So erhalten beispielsweise 95 % aller Patienten mit KHK einen Beta-Blocker, während dies nur bei 85,6 % der Patienten ohne KHK der Fall ist. Das p für diesen Unterschied beträgt 0,022. Ähnliches zeigt sich für die Einnahme von Beta-Blockern und arterielle Hypertonie: Patienten mit arterieller Hypertonie nahmen zu 92,1 % einen Beta-Blocker ein, solche ohne nur zu 76,3 % ( $p < 0,001$  für die Differenz). Jedoch muss einschränkend gesagt werden, dass die Einnahme eines BetaBlockers in unserer Cox-Regression inkludiert und somit nach diesem Confounder adjustiert wurde. Entgegen unserer zuvor geäußerten Vermutung, dass die Einnahme eines Beta-Blockers vor Rezidiven schützt, stellt sich ein leicht erhöhtes Risiko für ein Rezidiv unter Beta-Blockereinnahme dar (HR=1,46;  $p=0,09$ ).

Nach Adjustierung bleiben CB2 und HFA CB1 hinsichtlich der Erfolgsrate überlegen und sind somit auch unabhängige Prädiktoren für den Therapieerfolg.

### **5.9. Die Eignung von rMSSD als Prädiktor für den Therapieerfolg nach Kryoballoonablation der 2. Generation**

Nach der ersten ROC-Analyse schien die Praxistauglichkeit der HRV als Prädiktor für die Rezidivwahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern gering zu sein, da Sensitivitäten und Spezifitäten relativ niedrig sind. Die bisherige ROC-Analyse stützte sich jedoch auf unsere gesamte Studienpopulation. Mit den Hinweisen darauf, dass die HRV insbesondere zur Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit nach CB2 geeignet sein könnte, führten wir eine erneute ROC-Analyse ausschließlich mit Patienten, die mit CB2 behandelt wurden, zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, AUC und neuem Cut-Off für rMSSD durch. Dabei erhöhte sich die AUC von 0,61 auf 0,71, die Sensitivität von 59,9 % auf 69,6 % und die Spezifität von 62,6 % auf 69,8 %. Der neue optimale Cut-Off wurde mittels maximalen Youden-Index auf 31,5 ms gesetzt. Rein rechnerisch ergibt sich dabei ein positiver prädiktiver Wert von 45,7 % und ein negativer prädiktiver Wert von 86,3 %.

In einer Kaplan-Meier-Analyse mit diesem neuen Cut-Off erhöhte sich die absolute Differenz zwischen den 2-Jahres-Rezidivfreiheitsraten auf 35,8 %.

Zusätzlich führten wir auch jeweils eine neue ROC-Analyse mit ausschließlich Patienten nach CB1 bzw. ausschließlich Patienten nach HFA durch. Für CB1 bestätigte sich die Annahme, dass die Herzfrequenzvariabilität kein geeigneter Prädiktor zur Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit ist: nur SDNN und rMSSD kamen für die AUC knapp über 0,5, unterhalb dieses Wertes ist eine Variable praktisch nicht geeignet um als Entscheidungsgrundlage genutzt zu werden, da Spezifität und Sensitivität zusammen addiert nicht einmal 100 % erreichen. Für HFA-Patienten

ordnen sich die Testgütekriterien zwischen CB1 und CB2 ein, hatte jedoch für alle Parameter eine leicht niedrigere AUC als die Grundgesamtheit.

Von den bereits zuvor erwähnten Studien zum Thema HRV als Prädiktor für Vorhofflimmer-Rezidive nach PVI haben vier ebenfalls mit ROC-Analysen gearbeitet, weshalb ein Vergleich bezüglich der Eignung als Testinstrument mit Blick auf Sensitivität und Spezifität möglich ist.

Marinković et al. errechneten für eine SDNN-Wert von <25 ms 3 Monate nach Ablation eine Sensitivität von 62,9 % und eine Spezifität von 63,2 % für die Vorhersage eines Vorhofflimmer-Rezidivs.(84). Wang et al. legten den Cut-Off für SDNN auf <91,9 ms fest und bestimmten für die Rezidiv-Vorhersage eine Sensitivität von 68,9% und eine Spezifität von 66,7 % (77). Erfolgsversprechendere Ergebnisse berichteten Seaborn et al. und Zhu et al.: Erstere errechneten für die Rezidiv-Vorhersage bei einer SDNN-Differenz von mindestens 10 ms eine Stunde nach Ablation (im Vergleich zu vor der Ablation) eine Sensitivität und Spezifität von 96% bzw. 63% sowie dazu einen positiven bzw. negativen prädiktiven Wert von 89% bzw. 83% (79). Zhu et al. legten für rMSSD einen Cut-Off von <27,5 ms (im Vergleich unser Cut-Off für die Grundgesamtheit: <28,5 ms) fest und berechneten für die Rezidivvorhersage eine Sensitivität von 88,2% sowie eine Spezifität von 84,7%. Für pNN50 lag der optimale Cut-Off bei <4,5% (im Vergleich unser Cut-Off: <3,845%) mit einer Sensitivität und Spezifität von 88,2% bzw. 80% (88). Hinsichtlich der Ergebnisse für die Testgütekriterien ordnen sich unsere Ergebnisse eher bei Marinković et. al ein, während unsere Cut-Offs den von Zhu et. al festgelegten am ähnlichsten sind. Beim Vergleich zu beachten ist, dass sich die vier genannten Studien ausschließlich auf HFA beschränkt haben. Drei der vier Studien zogen SDNN rMSSD als am besten geeigneten Prädiktor vor. Die vierte Arbeit favorisierte wie wir rMSSD. Keine der Studien schloss dabei mehr als 190 Patienten ein.

#### **5.10. Limitationen**

Bezüglich der allgemeinen Patientencharakteristika stellen sich teilweise nicht unwesentliche Unterschiede zwischen den Gruppen dar, a.e. bedingt durch den retrospektiven Charakter der Studie. CB2 hat im Mittel 22,8 Monate deutlich kürzere Nachbeobachtungszeiträume als CB1 (31,4 Monate) und HFA (31,7 Monate). Der Grund hierfür ist am ehesten in der Ablöse der CB1 durch die weiterentwickelte 2. Generation des Kryoablationsverfahrens im Beobachtungszeitraum bedingt.

Unsere Studie wurde retrospektiv in einem einzelnen Zentrum durchgeführt, was zwangsweise mit gewissen Limitationen bezüglich der Dokumentation einhergeht. So kann z.B. nicht mit absoluter Sicherheit gesagt werden, ob die aus den Entlassungsbriefen übernommenen Komorbiditäten dort immer korrekt und vollständig dokumentiert waren (wir verweisen hier auch auf Kapitel 5.8.). Zudem unterschieden sich die Patientencharakteristika, wie Alter,

Vorhofflimmertyp, Raucherstatus, eingenommene Medikamente und vorliegende Komorbiditäten in den verschiedenen Gruppen teilweise relevant. Eine prospektive randomisierte kontrollierte Studie wäre von diesen Einschränkungen nicht betroffen.

Die Follow-Up-Intervalle hätten engermaschiger gewesen sein können als wie bei uns im Normalfall nur 2-mal. Gegebenenfalls wurden so manche Rezidive nicht erfasst. Durch den festgelegten Beobachtungszeitraum von 2 Jahren lässt sich keine Aussage über den darüberhinausgehenden Behandlungserfolg/Vorhersagewert treffen.

Die HRV wurde von uns nur einmalig nach der Ablation erfasst. Wir können deshalb im Gegensatz zu anderen Studien keine Aussage darüber treffen, wie sich diese durch die Ablation verändert hat bzw. ob diese eventuell schon vor der Intervention erniedrigt war. Dafür hätte die HRV auch vor der Ablation bestimmt werden müssen. Gegebenenfalls ist die Veränderung der HRV im Vergleich zu vor der Ablation auch ein validerer Prognoseparameter als die HRV nach der Ablation allein betrachtet.

Auch ein gewisser Selektionsbias und dessen Einfluss auf die Ergebnisse lässt sich nicht ausschließen: durch den Ausschluss von Patienten, deren Langzeit-EKG für die HRV-Bestimmung ungeeignet war, kann keine Aussagen über eine möglicherweise nicht unwesentlich große Gruppe von Patienten mit einem Frührezidiv getroffen werden.

Zudem stellt der hier dargestellte Zusammenhang zwischen Herzfrequenzvariabilität und Rezidivrisiko nicht unbedingt eine Kausalität dar, sondern es handelt sich bei der HRV möglicherweise vielmehr um einen Surrogatparameter für das Ausmaß und die Beständigkeit der Läsionen nach der Ablation und somit für die Effektivität der Isolation der Pulmonalvenen. Dennoch könnte die HRV in der Zukunft bei der Risikoabschätzung nach der Ablation von Nutzen sein, denn die Erfassung dieser ist kostengünstig und noninvasiv. Zudem ist unsere Arbeit, wenn auch nur retrospektiv durchgeführt, mit im Vergleich zu ähnlichen Studien vielen Patienten durchgeführt. Weiterhin haben wir keine anderen Arbeiten, die sich mit dieser speziellen Fragestellung befasst haben, finden können.

### **5.11. Schlussfolgerung**

Für die beiden etablierten PVI-Techniken CB2 und HFA ist ein Trend zu geringeren HRV-Werten in der Patientengruppe ohne Rezidiv nachweisbar. Unabhängiger Prädiktor ist in unserer Studie rMSSD, also ein Parameter, der insbesondere die vagale Aktivität des autonomen Nervensystems widerspiegelt. Dies könnte durch die größere Modulation dieser vagalen Plexus durch HFA und insbesondere CB2 erklärt werden. Ebenso wie andere Studien kommen wir zu dem Ergebnis, dass die HRV sich nach CB1 zwischen Patienten mit Rezidiv und solchen ohne Rezidiv nicht wesentlich unterscheidet. Dies trifft auch auf den Parameter rMSSD zu. Wir

vermuten deshalb, dass die CB1 kaum Einfluss auf vagale Plexus, wie sie in Nähe des Übergangs von Pulmonalvenen zu linkem Vorhof zu finden sind, hat.

In Zusammenschau des aktuellen Forschungsstands und unserer Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass die HRV als einfach und nichtinvasiv zu bestimmendes Merkmal schon früh nach der Ablation Auskunft über den langfristigen Erfolg der Intervention geben könnte. Eine Einteilung in verschiedene Risikogruppen, gegebenenfalls mithilfe eines Scoring-Systems, welches auch andere Risikofaktoren für ein Rezidiv mit einbezieht, könnte die Suche nach dem passenden Nachbehandlungsschema vereinfachen und vereinheitlichen. So könnten zum Beispiel Hochrisikogruppen häufiger zu Kontrolluntersuchungen einbestellt werden oder die Empfehlung zur zeitnahen Re-Ablation bekommen. Denkbar wäre auch, mit Blick auf die zunehmende Rolle von sogenannten „wearables“, die Empfehlung zur Anschaffung eines solchen Gerätes zur zeitnahen Detektion von Vorhofflimmer-Rezidiven. Für die Evaluation einer solchen Risikostratifizierung sind allerdings noch zusätzliche, vor allem randomisierte kontrollierte Studien nötig.

## 6. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen weltweit (125) und voraussichtlich werden die Fallzahlen in den kommenden Jahren in Europa insbesondere durch den demografischen Wandel weiter zunehmen (126). Da die Erkrankung mit diversen Komorbiditäten und wesentlich erhöhten Mortalitätsraten assoziiert ist, bleibt die frühe Erkennung und effektive Behandlung ein wichtiges Ziel. Weil auf diesem Weg die Krankheitslast verringert werden würde, könnte auch unser Gesundheitssystem finanziell entlastet werden. Mit der Pulmonalvenenisolation steht ein effizientes Mittel zur langfristigen Rhythmuskontrolle zur Verfügung, das bei bestimmten Patientengruppen nach neuen Leitlinien auch bereits zur Erstlinientherapie eingesetzt werden soll bzw. kann. Dennoch erleiden ca. ein Drittel der ablatierten Patienten im Verlauf von 2 Jahren ein Rezidiv. Diese Patientengruppe könnte von einer frühen Identifizierung und individualisierten Nachbehandlungskonzepten profitieren. Es existieren bereits Hinweise, dass zwischen HRV und Rezidivrisiko ein Zusammenhang besteht. Wir konnten für CB2 und HFA, jedoch nicht für CB1, geringere HRV-Werte in der Patientengruppe ohne Rezidiv nachweisen. In einer Ereigniszeitanalyse zeigten sich nach vorheriger Berechnung von Cut-Offs für die HRV-Parameter für Werte unter dem jeweiligen Cut-Off höhere Rezidivfreiheitsraten nach 2 Jahren. Bei der durchgeführten Regressionsanalyse blieb unter den 5 HRV-Parametern nur rMSSD als unabhängiger Prädiktor und niedrige rMSSD-Werte waren mit einem um 50 % erniedrigten Risiko für ein Rezidiv assoziiert. Die Testgütekriterien verbesserten sich, wenn nur Patienten nach CB2 betrachtet wurden. Nach Adjustierung für andere Risikofaktoren blieben hohe rMSSD-Werte unabhängiger Prädiktor für ein Rezidiv. Insbesondere nach Kryoballoonablation der 2. Generation sind in unserer Studienpopulation also hohe rMSSD-Werte geeignet, Vorhofflimmer-Rezidive vorherzusagen. Auch wenn Spezifität und Sensitivität nicht ausreichen, um einen breiten Einsatz als alleinigen Prädiktor im klinischen Alltag zum jetzigen Zeitpunkt zu rechtfertigen, scheint hier ein Zusammenhang zu bestehen. Dieser Zusammenhang kann pathophysiologisch durch die Aktivität des autonomen Nervensystems, welche durch die HRV als Surrogat wiedergegeben wird, erklärt werden. So ist es denkbar, dass eine erfolgreiche Isolation v.a. im Rahmen einer Kryoballoonablation ab der 2. Generation mit einer im Schnitt größeren Gewebeerstörung und somit Beseitigung autonomer Plexus einhergeht, welche sich durch die Bestimmung der HRV postinterventionell objektivieren ließe. Durch die größere Applikationsfläche der Kryoenergie ab der 2. Generation lässt sich auch begründen, wieso dieser Zusammenhang für die 1. Generation des Kryoballoon nicht nachweisbar ist.

## 7. Literaturverzeichnis

### Literatur

1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
2. Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(16):293–9. doi: 10.3238/arztebl.2012.0293.
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37(38):2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
4. Allesie MA, Groot NMS de, Houben RPM, Schotten U, Boersma E, Smeets JL et al. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2010; 3(6):606–15. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20719881/>.
5. Spach MS, Josephson ME. Initiating reentry: the role of nonuniform anisotropy in small circuits. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 1994; 5(2):182–209. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8186887/>.
6. Anné W, Willems R, Roskams T, Sergeant P, Herijgers P, Holemans P et al. Matrix metalloproteinases and atrial remodeling in patients with mitral valve disease and atrial fibrillation. *Cardiovascular research* 2005; 67(4):655–66. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15913581/>.
7. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339(10):659–66. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9725923/>.
8. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000; 101(2):194–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10637208/>.
9. Sahadevan J, Ryu K, Peltz L, Khrestian CM, Stewart RW, Markowitz AH et al. Epicardial mapping of chronic atrial fibrillation in patients: preliminary observations. *Circulation* 2004; 110(21):3293–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520305/>.
10. Sanders P, Nalliah CJ, Dubois R, Takahashi Y, Hocini M, Rotter M et al. Frequency mapping of the pulmonary veins in paroxysmal versus permanent atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2006; 17(9):965–72. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16948740/>.
11. Voigt N, Li N, Wang Q, Wang W, Trafford AW, Abu-Taha I et al. Enhanced sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> leak and increased Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> exchanger function underlie delayed afterdepolarizations in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2012; 125(17):2059–70. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22456474/>.
12. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M et al. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2014; 129(2):145–56. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249718/>.

13. 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. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9737513/>.
14. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013; 34(14):1061–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321349/>.
15. 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. *The American journal of medicine* 2002; 113(5):359–64. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12401529/>.
16. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *The Lancet* 2014; 384(9961):2235–43. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193873/>.
17. Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D et al. Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44(12):3357–64. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24130137/>.
18. Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, Edvardsson N, Terént A. Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society* 2012; 7(4):276–81. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22151650/>.
19. Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2014; 45(2):520–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385275/>.
20. Ball J, Carrington MJ, Stewart S. Mild cognitive impairment in high-risk patients with chronic atrial fibrillation: a forgotten component of clinical management? *Heart (British Cardiac Society)* 2013; 99(8):542–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23315607/>.
21. Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29(17):2125–32. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667399/>.
22. Ott A, Breteler MM, Bruyne MC de, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. *The Rotterdam Study. Stroke* 1997; 28(2):316–21. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9040682/>.
23. Eisenhart Rothe A von, Hutt F, Baumert J, Breithardt G, Goette A, Kirchhof P et al. Depressed mood amplifies heart-related symptoms in persistent and paroxysmal atrial fibrillation patients: a longitudinal analysis—data from the German Competence Network on Atrial Fibrillation. *Europace* 2015; 17(9):1354–62. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25825454/>.
24. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *The American journal of medicine* 2006; 119(5):448.e1-19. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16651058/>.
25. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies.

- CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2012; 184(6):E329-36. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371515/>.
26. Kim MH, Johnston SS, Chu B-C, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes* 2011; 4(3):313–20. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21540439/>.
  27. Packer DL, Mark DB, Robb RA, Monahan KH, Bahnson TD, Poole JE et al. 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. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30874766/>.
  28. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383(14):1305–16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
  29. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 52(1):9–18. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29549512/>.
  30. Ahn J, Kim HJ, Choe JC, Park JS, Lee HW, Oh J-H et al. Treatment Strategies for Atrial Fibrillation With Left Ventricular Systolic Dysfunction - Meta-Analysis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2018; 82(7):1770–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29709893/>.
  31. Alonso-Coello P, Montori VM, Solà I, Schünemann HJ, Devereaux P, Charles C et al. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC health services research* 2008; 8:221. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18954427/>.
  32. Gorst-Rasmussen A, Skjøth F, Larsen TB, Rasmussen LH, Lip GYH, Lane DA. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2015; 13(4):495–504. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25594442/>.
  33. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine* 2007; 146(12):857–67. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17577005/>.
  34. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 105(6):1010–23. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21544322/>.
  35. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, Caterina R de, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events–European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014; 16(1):6–14. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24084680/>.
  36. Lip GYH, Al-Khatib SM, Cosio FG, Banerjee A, Savelieva I, Ruskin J et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *Journal of the American Heart Association* 2014; 3(4). Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25164944/>.

37. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014; 35(47):3365–76. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25176940/>.
38. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4):423–34. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153087/>.
39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014; 383(9921):955–62. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24315724/>.
40. Majule DN, Jing C, Rutahoile WM, Shonyela FS. The Efficacy and Safety of the WATCHMAN Device in LAA Occlusion in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Contraindicated to Oral Anticoagulation: A Focused Review. *ATCS* 2018; 24(6):271–8. Verfügbar unter: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/24/6/24\\_ra.18-00014/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/24/6/24_ra.18-00014/_article).
41. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374(23):2235–45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014.
42. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, Walter M, Bramlage P, Hörmann P et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation* 2015; 132(14):1311–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283655/>.
43. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, Brachmann J, Kuck K-H, Kuniss M et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2014; 25(1):1–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24134539/>.
44. Beiert T, Schrickel JW. Katheterablation von Herzrhythmusstörungen : Energieformen und biophysikalische Grundlagen. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol* 2019; 30(4):330–5. doi: 10.1007/s00399-019-00650-1.
45. Ravi V, Poudyal A, Abid Q-U-A, Larsen T, Krishnan K, Sharma PS et al. High-power short duration vs. conventional radiofrequency ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2021; 23(5):710–21. Verfügbar unter: <https://academic.oup.com/europace/article/23/5/710/6125326?login=true>.
46. Wissner E, Heeger C-H, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C et al. One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. *Europace* 2015; 17(8):1236–40. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25868468/>.
47. Regibus V de, Abugattas J-P, Iacopino S, Mugnai G, Storti C, Conte G et al. Single freeze per vein strategy with the second-generation cryoballoon for atrial fibrillation: a propensity score-matched study between 180- and 240-s application time in a large cohort of patients. *Europace* 2018; 20(FI\_3):f377-f383. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29112729/>.

48. Ciconte G, Sieira-Moret J, Hacıoglu E, Mugnai G, Di Giovanni G, Velagic V et al. Single 3-Minute versus Double 4-Minute Freeze Strategy for Second-Generation Cryoballoon Ablation: A Single-Center Experience. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2016; 27(7):796–803. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27063442/>.
49. Ciconte G, Asmundis C de, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G et al. Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: one-year follow-up after pulmonary vein isolation. *Heart rhythm* 2015; 12(4):673–80. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25542427/>.
50. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A et al. 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: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm* 2012; 9(4):632-696.e21. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386883/>.
51. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 61(16):1713–23. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23500312/>.
52. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon J-P, Halimi F et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? *Europace* 2017; 19(1):48–57. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27267554/>.
53. Reissmann B, Metzner A, Kuck K-H. Cryoballoon ablation versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2017; 27(4):271–7. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1050173816301967>.
54. Blum T. Einfluss von Ablationsverfahren und zusätzlicher Bildgebung auf die Strahlenexposition bei Ablation von Vorhofflimmern [Dissertation]. Halle (Saale): Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg; 2022.
55. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* 2013; 128(19):2104–12. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24061087/>.
56. Squara F, Zhao A, Marijon E, Latcu DG, Providencia R, Di Giovanni G et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* 2015; 17(5):718–24. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25840289/>.
57. Ernst G. Heart-Rate Variability-More than Heart Beats? *Front Public Health* 2017; 5:240. doi: 10.3389/fpubh.2017.00240.

58. Electrophysiology TFOtES. Heart Rate Variability. *Circulation* 1996; 93(5):1043–65. doi: 10.1161/01.CIR.93.5.1043.
59. Cygankiewicz I, Zareba W. Chapter 31 - Heart rate variability. In: Buijs RM, Swaab DF, Hrsg. *Handbook of Clinical Neurology : Autonomic Nervous System*: Elsevier; 2013. S. 379–93 Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444534910000316>.
60. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss medical weekly* 2004; 134(35-36):514–22. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15517504/>.
61. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front. Public Health* 2017; 5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
62. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Medica* 2015; 57(3-4):173–80. Verfügbar unter: <https://content.sciendo.com/view/journals/folmed/57/3-4/article-p173.xml>.
63. Singh N, Moneghetti KJ, Christle JW, Hadley D, Froelicher V, Plews D. Heart Rate Variability: An Old Metric with New Meaning in the Era of Using mHealth technologies for Health and Exercise Training Guidance. Part Two: Prognosis and Training. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7(4):247–55. doi: 10.15420/aer.2018.30.2.
64. Sessa F, Anna V, Messina G, Cibelli G, Monda V, Marsala G et al. Heart rate variability as predictive factor for sudden cardiac death. *Aging (Albany NY)* 2018; 10(2):166–77. doi: 10.18632/aging.101386.
65. Kanda S, Amino M, Sakama S, Ayabe K, Sakai T, Nagamatsu H et al. Relation Between Autonomic Nervous Activity after Pulmonary Vein Isolation and Recurrence in Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients. *The Tokai journal of experimental and clinical medicine* 2018; 43(4):153–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30488403/>.
66. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur J Clin Invest* 2019; 49(11):e13174. doi: 10.1111/eci.13174.
67. 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. doi: 10.1002/clc.23190.
68. Lo L-W, Scherlag BJ, Chang H-Y, Lin Y-J, Chen S-A, Po SS. Paradoxical long-term proarrhythmic effects after ablating the "head station" ganglionated plexi of the vagal innervation to the heart. *Heart rhythm* 2013; 10(5):751–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23357542/>.
69. Katritsis DG, Giazitzoglou E, Zografos T, Pokushalov E, Po SS, Camm AJ. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart rhythm* 2011; 8(5):672–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199686/>.
70. Mikhaylov E, Kanidieva A, Sviridova N, Abramov M, Gureev S, Szili-Torok T et al. Outcome of anatomic ganglionated plexi ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: a 3-year follow-up study. *Europace* 2011; 13(3):362–70. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21088001/>.
71. Pokushalov E, Romanov A, Shugayev P, Artyomenko S, Shirokova N, Turov A et al. Selective ganglionated plexi ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2009; 6(9):1257–64. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19656736/>.

72. Pokushalov E, Romanov A, Artyomenko S, Turov A, Shugayev P, Shirokova N et al. Ganglionated plexi ablation for longstanding persistent atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12(3):342–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20173210/>.
73. Zhang Y, Wang Z, Zhang Y, Wang W, Wang J, Gao M et al. Efficacy of cardiac autonomic denervation for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2012; 23(6):592–600. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22429251/>.
74. Kampaktsis PN, Oikonomou EK, Y Choi D, Cheung JW. Efficacy of ganglionated plexi ablation in addition to pulmonary vein isolation for paroxysmal versus persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 50(3):253–60. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887742/>.
75. Qin M, Liu X, Wu S-H, Zhang X-D. Atrial Substrate Modification in Atrial Fibrillation: Targeting GP or CFAE? Evidence from Meta-Analysis of Clinical Trials. *PloS one* 2016; 11(10):e0164989. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27764185/>.
76. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109(3):327–34. doi: 10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7.
77. Wang K, Chang D, Chu Z, Yang Y, Gao L, Zhang S et al. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation. *ScientificWorldJournal* 2013; 2013:569564. doi: 10.1155/2013/569564.
78. Yanagisawa S, Inden Y, Fujii A, Kamikubo Y, Kanzaki Y, Ando M et al. Assessment of autonomic nervous system modulation after novel catheter ablation techniques for atrial fibrillation using multiple short-term electrocardiogram recordings. *J Interv Card Electrophysiol* 2018; 51(1):35–44. doi: 10.1007/s10840-017-0295-x.
79. Seaborn GEJ, Todd K, Michael KA, Baranchuk A, Abdollah H, Simpson CS et al. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc* 2014; 19(1):23–33. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24112475/>.
80. Oswald H, Klein G, Koenig T, Luesebrink U, Duncker D, Gardiwal A. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 29(1):57–62. doi: 10.1007/s10840-010-9491-7.
81. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, Wu CH, Tai CT, Tsai CF et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation* 1999; 100(22):2237–43. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10577997/>.
82. Ketels S, Houben R, van Beeumen K, Tavernier R, Duytschaever M. Incidence, timing, and characteristics of acute changes in heart rate during ongoing circumferential pulmonary vein isolation. *Europace* 2008; 10(12):1406–14. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18936041/>.
83. Vesela J, Osmancik P, Herman D, Prochazkova R. Changes in heart rate variability in patients with atrial fibrillation after pulmonary vein isolation and ganglionated plexus ablation. *Physiol Res* 2019; 68(1):49–57. doi: 10.33549/physiolres.933710.
84. Marinković M, Mujović N, Vučićević V, Steffel J, Potpara TS. A square root pattern of changes in heart rate variability during the first year after circumferential pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial

fibrillation and their relation with long-term arrhythmia recurrence. *Kardiol Pol* 2020; 78(3):209–18.

Verfügbar unter:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049070/?from\\_term=atrial+fibrillation+ablation+heart+rate+variability&from\\_filter=years.2020-2020&from\\_pos=6](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32049070/?from_term=atrial+fibrillation+ablation+heart+rate+variability&from_filter=years.2020-2020&from_pos=6).

85. Drexler M, Blum T, Heinroth KM, Hartkopf T, Plehn A, Schirdewahn P et al. Herzfrequenzvariabilität als Prädiktor einer erfolgreichen kathetergeführten Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern. *Herz* 2023. doi: 10.1007/s00059-023-05201-6.
86. Cardoso R, Mendirichaga R, Fernandes G, Healy C, Lambrakos LK, Viles-Gonzalez JF et al. Cryoballoon versus Radiofrequency Catheter Ablation in Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2016; 27(10):1151–9. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jce.13047>.
87. Yamada T, Yoshida N, Murakami Y, Okada T, Yoshida Y, Muto M et al. Vagal modification can be a valid predictor of late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation independent of the pulmonary vein isolation technique. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2009; 73(9):1606–11. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19609042/>.
88. Zhu Z, Wang W, Cheng Y, Wang X, Sun J. The predictive value of heart rate variability indices tested in early period after radiofrequency catheter ablation for the recurrence of atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2020; 31(6):1350–5. Verfügbar unter: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173930/?from\\_term=atrial+fibrillation+ablation+heart+rate+variability&from\\_filter=years.2020-2020&from\\_pos=3](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173930/?from_term=atrial+fibrillation+ablation+heart+rate+variability&from_filter=years.2020-2020&from_pos=3).
89. Perino AC, Leef GC, Cluckey A, Yunus FN, Askari M, Heidenreich PA et al. Secular trends in success rate of catheter ablation for atrial fibrillation: The SMASH-AF cohort. *American heart journal* 2019; 208:110–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30502925/>.
90. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS et al. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association* 2013; 2(2):e004549. doi: 10.1161/JAHA.112.004549.
91. Verma A, Jiang C, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 372(19):1812–22. doi: 10.1056/NEJMoa1408288.
92. Hussein AA, Saliba WI, Martin DO, Bhargava M, Sherman M, Magnelli-Reyes C et al. Natural history and long-term outcomes of ablated atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2011; 4(3):271–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21493959/>.
93. Pratola C, Baldo E, Notarstefano P, Toselli T, Ferrari R. Radiofrequency atrial fibrillation ablation based on pathophysiology: a diversified protocol with long-term follow-up. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)* 2008; 9(1):68–75. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18268423/>.
94. Sartini RJP, Scanavacca MI, Sosa E, Moreira LF, Lara S, Hardy C et al. Radiofrequency ablation of paroxysmal atrial fibrillation: factors determining long-term clinical efficacy. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2008; 90(2):112–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18392383/>.
95. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Patrawala RA. Long-term results of atrial fibrillation ablation: the importance of all initial ablation failures undergoing a repeat ablation. *American heart journal* 2011; 162(1):193–200. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742108/>.
96. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Baker V, Finlay M, Richmond L et al. Long-term efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation: impact of additional targeting of fractionated electrograms. *Heart*

(British Cardiac Society) 2010; 96(17):1372–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20483892/>.

97. Rostock T, Salukhe TV, Steven D, Drewitz I, Hoffmann BA, Bock K et al. Long-term single- and multiple-procedure outcome and predictors of success after catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2011; 8(9):1391–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699825/>.
98. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J et al. Impact of obesity on atrial fibrillation ablation: Patient characteristics, long-term outcomes, and complications. *Heart rhythm* 2017; 14(6):819–27. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28232261/>.
99. Providência R, Adragão P, Asmundis C de, Chun J, Chierchia G, Defaye P et al. Impact of Body Mass Index on the Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A European Observational Multicenter Study. *Journal of the American Heart Association* 2019; 8(20):e012253. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31581876/>.
100. Tzou WS, Marchlinski FE, Zado ES, Lin D, Dixit S, Callans DJ et al. Long-term outcome after successful catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 2010; 3(3):237–42. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20335557/>.
101. Weerasooriya R, Khairy P, Litalien J, Made L, Hocini M, Sacher F et al. Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *Journal of the American College of Cardiology* 2011; 57(2):160–6. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211687/>.
102. Bhargava M, Di Biase L, Mohanty P, Prasad S, Martin DO, Williams-Andrews M et al. Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart rhythm* 2009; 6(10):1403–12. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19716348/>.
103. Sawhney N, Anousheh R, Chen W-C, Narayan S, Feld GK. Five-year outcomes after segmental pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *The American journal of cardiology* 2009; 104(3):366–72. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19616669/>.
104. Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K et al. Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2008; 19(7):661–7. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18284502/>.
105. Pappone C, Rosanio S, Augello G, Gallus G, Vicedomini G, Mazzone P et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42(2):185–97. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12875749/>.
106. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, Greiss H, Hamm CW, Sperzel J et al. Second-generation cryoballoon ablation as a first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: Two-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure. *International Journal of Cardiology* 2018; 259:76–81. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527317352981>.
107. Hiraya D, Sato A, Hoshi T, Watabe H, Yoshida K, Komatsu Y et al. Impact of coronary artery disease and revascularization on recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: Importance of ischemia in managing atrial fibrillation. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2019; 30(9):1491–8. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31190437/>.

108. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *The American journal of cardiology* 2011; 108(1):47–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529734/>.
109. Wang Y-S, Chen G-Y, Li X-H, Zhou X, Li Y-G. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 2017; 227:355–9. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27839813/>.
110. Kurose J, Kiuchi K, Fukuzawa K, Mori S, Ichibori H, Konishi H et al. The lesion characteristics assessed by LGE-MRI after the cryoballoon ablation and conventional radiofrequency ablation. *Journal of Arrhythmia* 2018; 34(2):158–66. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/joa3.12025>.
111. Casella M, Dello Russo A, Russo E, Al-Mohani G, Santangeli P, Riva S et al. Biomarkers of myocardial injury with different energy sources for atrial fibrillation catheter ablation. *Cardiology journal* 2014; 21(5):516–23. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293166/>.
112. Kang K-W, Kim TH, Park J, Uhm JS, Joung B, Hwang C et al. Long-term changes in heart rate variability after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: 1-year follow-up study with irrigation tip catheter. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2014; 25(7):693–700. doi: 10.1111/jce.12398.
113. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G et al. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympatho-vagal interaction in normal and hypertensive subjects. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension* 1984; 2(3):S383-5. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6599685/>.
114. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59(2):178–93. doi: 10.1161/01.res.59.2.178.
115. Heathers JAJ. Everything Hertz: methodological issues in short-term frequency-domain HRV. *Front. Physiol.* 2014; 5:177. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2014.00177/full>.
116. Quintana DS, Heathers JAJ. Considerations in the assessment of heart rate variability in biobehavioral research. *Front. Psychol.* 2014; 5:805. Verfügbar unter: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2014.00805/full>.
117. Liu G, Wang Q, Chen S, Zhou G, Chen W, Wu Y. Robustness evaluation of heart rate variability measures for age gender related autonomic changes in healthy volunteers. *Australasian Physical & Engineering Sciences in Medicine* 2014; 37(3):567–74. doi: 10.1007/s13246-014-0281-x.
118. Spina GD, Gonze BB, Barbosa ACB, Sperandio EF, Dourado VZ. Presence of age- and sex-related differences in heart rate variability despite the maintenance of a suitable level of accelerometer-based physical activity. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas* 2019; 52(8):e8088. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31389489/>.
119. Voss A, Schroeder R, Heitmann A, Peters A, Perz S. Short-term heart rate variability–influence of gender and age in healthy subjects. *PloS one* 2015; 10(3):e0118308. doi: 10.1371/journal.pone.0118308.
120. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet (London,*

England) 2006; 367(9523):1674–81. Verfügbar unter:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673606687357>.

121. Tsuji A, Masuda M, Asai M, Iida O, Okamoto S, Ishihara T et al. Impact of the Temporal Relationship Between Atrial Fibrillation and Heart Failure on Prognosis After Ablation. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2020; 84(9):1467–74. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684540/>.
122. Kornej J, Hindricks G, Arya A, Sommer P, Husser D, Rolf S et al. Presence and extent of coronary artery disease as predictor for AF recurrences after catheter ablation: The Leipzig Heart Center AF Ablation Registry. *International Journal of Cardiology* 2015; 181:188–92. Verfügbar unter:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25528310/>.
123. Gheorghiade M, Sopko G, Luca L de, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006; 114(11):1202–13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.623199.
124. Morbach C, Wagner M, Güntner S, Malsch C, Oezkur M, Wood D et al. Heart failure in patients with coronary heart disease: Prevalence, characteristics and guideline implementation - Results from the German EuroAspire IV cohort. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1):108. doi: 10.1186/s12872-017-0543-0.
125. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2019; 139(10):e56–e528. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30700139/>.
126. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34(35):2746–51. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900699/>.

## **8. Thesen**

- 8.1.** Bei der Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern durch eine Pulmonalvenenisolation sind die Hochfrequenzablation und die Cryo-ablation mit der zweiten Cryo-Ballon-Generation vergleichbar effektiv und einer PVI mit der ersten Generation des Cryo-Ballons überlegen.
- 8.2.** Die Herzfrequenzvariabilität ist bei Patienten nach Kryoballonablation der 2. Generation und nach Hochfrequenzablation im Mittel geringer als nach Kryoballonablation der 1. Generation.
- 8.3.** Nach Hochfrequenzablation und vor allem nach Kryoballonablation 2. Generation ist in der Gruppe der Patienten ohne Rezidiv die Herzfrequenzvariabilität im Durchschnitt geringer als in der Gruppe mit Rezidiv.
- 8.4.** Patienten mit niedriger Herzfrequenzvariabilität haben höhere Rezidivfreiheitsraten nach 2 Jahren als solche mit hoher Herzfrequenzvariabilität.
- 8.5.** Unter den von uns erfassten 5 Herzfrequenzvariabilitätsparameter ist rMSSD als Surrogatparameter für die Aktivität des Parasympathikus der am besten geeignete zur Rezidivvorhersage.
- 8.6.** Auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren/mögliche Confounder bleibt rMSSD ein unabhängiger Prädiktor für das Rezidivrisiko.
- 8.7.** rMSSD weist bei Betrachtung von lediglich Patienten nach Kryoballonablation der 2. Generation bessere Testgütekriterien auf als für Patienten nach Hochfrequenzablation, und könnte deshalb zur Rezidivvorhersage nach Kryoballonablation der 2. Generation besser geeignet sein als nach Hochfrequenzablation.
- 8.8.** In der Zukunft könnte die Bestimmung der HRV nach Vorhofflimmerablation als kostengünstige, noninvasive Maßnahme Einzug in den klinischen Alltag finden, um bei der Festlegung verschiedener Nachbehandlungsschemata als Entscheidungshilfe zu dienen.

## **Erklärungen**

(1) Ich erkläre, dass ich mich an keiner anderen Hochschule einem Promotionsverfahren unterzogen bzw. eine Promotion begonnen habe.

(2) Ich erkläre, die Angaben wahrheitsgemäß gemacht und die wissenschaftliche Arbeit an keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht zu haben.

(3) Ich erkläre an Eides statt, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis wurden eingehalten; es wurden keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

20.09.2023,

Datum, Unterschrift