

Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Inzidenz der thermischen Schädigung des Ösophagus,
Einflussfaktoren und klinisches Ergebnis nach anpressdruckgesteuerter
Pulmonalvenenisolation ohne ösophageales Temperaturmonitoring**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Carsten auf der Heiden
2024

als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter:	Univ.-Prof. Dr. med. Hisaki Makimoto
Zweitgutachter:	Priv.-Doz. Dr. med. Björn-Erik Ole Jensen

Teile dieser Arbeit wurden im Journal of Clinical Medicine (Impact Factor 2021: 4,964) veröffentlicht:

Stefan Hartl*, Carsten auf der Heiden*, Alexandru Bejinariu, Lukas Clasen, Anna Fütting, Stephan vom Dahl, Tom Lüdde, Malte Kelm, Hisaki Makimoto. Radiofrequency Pulmonary Vein Isolation without Esophageal Temperature Monitoring: Contact-Force Characteristics and Incidence of Esophageal Thermal Damage. Journal of Clinical Medicine. 2022; 11(23), 6917.
(* geteilte Erstautorenschaft)

I. Zusammenfassung (Deutsch)

Einleitung: Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen. Die Radiofrequenz-Pulmonalvenenisolation (RF-PVI) ist ein wichtiger Meilenstein in der Behandlung von symptomatischem VHF. Endoskopisch detektierbare, thermische ösophageale Läsionen (EDÖL) können als Folge der PVI auftreten und zur Ausbildung potenziell letaler atrioösophagealer Fisteln (AÖF) führen. Durch die Anpressdruckmessung während der PVI kann möglicherweise unnötiger Gewebeschaden durch die Verhinderung eines zu hohen Anpressdruckes reduziert werden. In dieser Arbeit sollten die Inzidenz und Risikofaktoren für EDÖL nach RF-PVI ohne ösophageale Temperaturmessung (ÖTM) unter Anpressdruckmessung, sowie das klinische Outcome untersucht werden.

Methoden: Für eine RF-PVI unter Anpressdruckmessung vorgesehene Patient:innen wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Das Force-Time-Integral (FTI) und Force-Power-Time-Integral (FPTI) für die Hinterwand des linken Atriums (LA) ergeben sich hierbei als Indizes für den applizierten Anpressdruck (max. 30 Gramm), die abgegebene Leistung pro Läsion (max. 30 Watt) und die RF-Dauer (max. 30 Sekunden). Binnen 120 Stunden postprozedural wurde eine Endoskopie zur Detektion von EDÖL durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt 131 Patient:innen (56 Frauen, 43 %) wurden eingeschlossen und der PVI unterzogen. Alle Pulmonalvenen wurden erfolgreich isoliert. Sechs von 131 Patient:innen entwickelten EDÖL (4,6 %). Das präprozedurale Serum-Kreatinin war signifikant höher und der Body-Mass-Index war signifikant niedriger bei EDÖL-Patient:innen. FTI und FPTI für den linken posterior-inferioren Teil des LA waren signifikant höher bei Patient:innen mit EDÖL.

Diskussion: Die prospektive Single-Center-Kohortenstudie umfasst eine relativ geringe Stichprobe. Nur wenige Teilnehmende haben EDÖL entwickelt, sodass die statistische Power eingeschränkt sein könnte und Rückschlüsse auf AÖF nicht gezogen werden können. Andererseits könnte die geringe EDÖL-Inzidenz ein Hinweis für die Sicherheit der Prozedur sein. Künftige Studien sollten den Benefit spezifischer RF-PVI-Strategien für bestimmte Populationen untersuchen.

II. Zusammenfassung (Englisch)

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in adults. The radiofrequency (RF) pulmonary vein isolation (PVI) is an important cornerstone in the treatment of AF. Endoscopically detectable esophageal lesions (EDEL) may occur during PVI and can develop to atrioesophageal fistula (AEF) associated with a high mortality. The implementation of contact force sensing technology during PVI may reduce unnecessary tissue damage by avoiding too high contact force application. In this study, we sought to evaluate the incidence of and potential risk factors for EDEL after RF-PVI for AF without esophageal temperature monitoring (ETM) under contact force sensing technology.

Methods: Patients who were scheduled for RF-PVI under contact force sensing were included. Force-time-integral (FTI) and force-power-time-integral (FPTI) for the posterior wall of the left atrium (LA) were adopted as the indices for applied contact force, energy and RF duration with a maximum contact force of 40 grams, a maximum power of 30 watts and a maximum RF duration of 30 seconds per lesion. In the following, an endoscopic investigation within 120 hours was performed to detect potential EDEL.

Results: 131 consecutive patients (75 men, 57 %) were included to undergo PVI. The pulmonary veins were successfully isolated. Six patients out of 131 (4.6 %, three females) developed EDEL. The preprocedural serum creatinine level was significantly higher and the body mass index was significantly lower in patients who developed EDEL. The FTI and FPTI for the left postero-inferior site of the LA in patients with EDEL were significantly higher.

Discussion: The study has a small sample size and is a prospective single-center cohort study. Only a few subjects developed esophageal thermal lesions, whereby the statistical power of the results may be affected, and it doesn't allow conclusions regarding the incidence of atrio-esophageal fistula. However, the low incidence of thermal lesions may be an indication for the safety of the procedure. Further studies need to clarify the benefit of specific RF-PVI strategies for specific populations.

III. Abkürzungsverzeichnis

AD	Anpressdruck
ADM	Anpressdruckmessung
AÖF	Atrioösophageale Fistel
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
AV-Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CS	Coronarsinus
DOAK	Direktes orales Antikoagulans
EDÖL	Endoskopisch detektierbare ösophageale Läsion
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
FPTI	Force-Power-Time-Integral
FTI	Force-Time-Integral
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GP	Ganglionäre Plexi
INR	International Normalized Ratio
IQR	Interquartile range
KCC	Kansas City Classification
LA	Linkes Atrium
LAA	Linker atrialer Appendix
LAT	Linksatriale Tachykardie
LIPV	Linke inferiore Pulmonalvene

LPV	Linke Pulmonalvene
LSPV	Linke superiore Pulmonalvene
MSS	Modified Scoring System
NYHA	New York Heart Association
ÖTM	Ösophageales Temperaturmonitoring
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenz
RIPV	Rechte inferiore Pulmonalvene
RPV	Rechte Pulmonalvene
RSPV	Rechte superiore Pulmonalvene
VHF	Vorhofflimmern
WACA	Wide antral circumferential ablation

IV. Inhalt

I. Zusammenfassung (Deutsch)	II
II. Zusammenfassung (Englisch)	III
III. Abkürzungsverzeichnis.....	IV
IV. Inhalt	VI
1. Einleitung	1
1.1 Vorhofflimmern.....	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Epidemiologie	3
1.1.3 Pathophysiologie	5
1.1.4 Klinik.....	7
1.2 Therapie von Vorhofflimmern.....	9
1.2.1 Ziele der Behandlung	9
1.2.2 Avoid Stroke / Anticoagulation (A).....	9
1.2.3 Better symptom management (B)	11
1.2.4 Comorbidities / Cardiovascular Risk Factor Management (C)	12
1.2.5. Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern.....	12
1.3 Thermische Ösophagusschäden nach RF-PVI.....	15
1.3.1 Die atrioösophageale Fistel	15
1.3.2 Ösophageales Temperaturmonitoring	18
1.3.3 Anpressdruckgeführte Ablation	19
1.4 Ziel der Arbeit.....	20
2. Methoden	21
2.1 Aufbau der Studie	21
2.1.1 Ethikvotum.....	21

2.1.2 Studienkohorte	21
2.1.3 Ablation	22
2.1.4 Postprozedurale Diagnostik	23
2.2 Verfahren der Radiofrequenzablation	23
2.2.1 Vorbereitung.....	23
2.2.2 Mapping.....	25
2.2.3 Ablation	26
2.2.4 Ausleitung.....	28
2.3 Verfahren der Endoskopie	29
2.3.1 Vorbereitung.....	29
2.3.2 Endoskopie.....	29
2.3.3 Definition ösophagealer thermischer Schäden.....	29
2.4 Klinische Verlaufskontrolle (Follow-Up)	30
2.5 Statistische Analyse	31
2.5.1 Deskriptive Statistik	31
2.5.2 Induktive Statistik	31
2.5.3 Software	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Patientendaten der Gesamtkohorte	33
3.1.1 Ein- und Ausschluss von Patient:innen	33
3.1.2 Klinische Charakteristika	34
3.1.3 Vorerkrankungen	36
3.1.4 Medikation	37
3.1.5 Laborparameter	38
3.2 Daten der Radiofrequenzablation	39
3.2.1 Allgemeine Prozedurdaten	39
3.2.2 Dauer der Radiofrequenzapplikationen	40

3.2.3 Energie der Radiofrequenzapplikationen	41
3.2.4 Mittlerer Anpressdruck während der Radiofrequenzapplikationen	42
3.2.5 Force-Time-Integral	42
3.2.6 Force-Power-Time-Integral	43
3.3 Periprozedurale Komplikationen	44
3.3.1 Schwerwiegende Komplikationen	44
3.3.2 Geringfügige Komplikationen	44
3.4 Daten der Endoskopie	45
3.4.1 Allgemeine Daten der Endoskopie	45
3.4.2 Nachgewiesene EDÖL	46
3.4.3 Verlaufskontrolle der EDÖL	47
3.4.4 Sonstige pathologische Befunde der Endoskopie	52
3.5 Vergleich der Patientendaten und Prozedurdaten	52
3.5.1 Hohes präprozedurales Serumkreatinin	53
3.5.2 Niedriger BMI, Körpergewicht, Präadipositas und Adipositas	53
3.6 Klinische Verlaufskontrolle	55
4. Diskussion	57
4.1 Zusammenfassung	57
4.1.1 Einleitung und Fragestellung	57
4.1.2 Methoden	57
4.1.3 Ergebnisse	58
4.2 Vergleich mit anderen Studien	59
4.2.1 RF-Ablation mit ösophagealem Temperaturmonitoring	59
4.2.2 RF-Ablation mit Anpressdrucksteuerung	59
4.2.3 Inzidenz von EDÖL bei RF-PVI im Vergleich	59
4.2.4 Überblick über Ergebnisse zur EDÖL-Inzidenz anderer Studien ..	60
4.3 Limitationen	62

4.3.1 Abweichungen bei endoskopischen Verlaufskontrollen	62
4.3.2 Geringe Repräsentativität der Inzidenz von EDÖL	63
4.3.3 Ablationsindex	63
4.4 Ausblick.....	64
4.4.1 Verschiedene Klassifikationssysteme für EDÖL	64
4.4.2 Ablationsintegrale	65
4.4.3 Niedriger BMI als möglicher Risikofaktor für EDÖL bzw. AÖF	66
4.4.4 Hohes Serum-Kreatinin als möglicher Risikofaktor für EDÖL	68
4.4.5 Refluxösophagitis als möglicher Risikofaktor für EDÖL	68
4.4.6 Weitere Komplikationen der Katheterablation	68
4.4.7 Indikation zur RF-PVI bei Vorhofflimmern	69
5. Literaturverzeichnis	73

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition

Vorhofflimmern ist definiert als „supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter atrialer elektrischer Aktivierung und konsekutiv ineffektiver atrialer Kontraktion“ (übersetzt aus dem Englischen nach Hindricks et al., 2021). Es ist elektrokardiographisch definiert über die Abwesenheit von oder feinschlägigen, niedrigamplitudigen P-Wellen und irregulärer atrialer Aktivierung bei einer Vorhoffrequenz von mindestens 300 Schlägen pro Minute. Durch die variable atrioventrikuläre Knotenmodulation resultieren irreguläre R-R-Abstände im Elektrokardiogramm bzw. eine absolute Arrhythmie. Eine Vorhofflimmerepisode muss mindestens 30 Sekunden andauern, um als solche diagnostiziert zu werden (Hindricks et al., 2021). Mittlerweile ist die Diagnose von Vorhofflimmern auch durch digitale tragbare Geräte, wie z. B. Smart Watches, akzeptiert (Svennberg et al., 2022; Dörr et al., 2019; siehe Abbildung 1).



Abb. 1. Diagnose von Vorhofflimmern mittels Smart Watch. Dargestellt ist ein digitaler Ausdruck eines mittels Smart Watch erhobenen 1-Kanal-Ruhe-Elektrokardiogramms. Anhand der notwendigen Kriterien (fehlende P-Wellen, irreguläre RR-Abstände, Dauer über 30 Sekunden) wurde die Vorhofflimmerepisode bereits durch die Smart Watch erkannt. Im vorliegenden Fall handelt es sich um tachykardes Vorhofflimmern mit 117 Schlägen pro Minute (engl. BPM, detektiert mittels iOS 14.5.1, watchOS 7.3.3, Watch 5.2, Algorithmus-Version 2).

Nach Bestätigung der Diagnose bedient sich die aktuelle ESC-Leitlinie des 4-S-Algorithmus, um Vorhofflimmern weiter zu charakterisieren. Demzufolge werden

das Schlaganfallrisiko (St), die Symptomschwere (Sy), die Vorhofflimmerlast (Sb) und die Ausprägung von arrhythmogenem Substrat (Su) unterschieden (siehe Abbildung 2). Der ABC-Therapiealgorithmus, den die Leitlinie hiernach vorsieht, wird im Kapitel 1.2 erläutert.

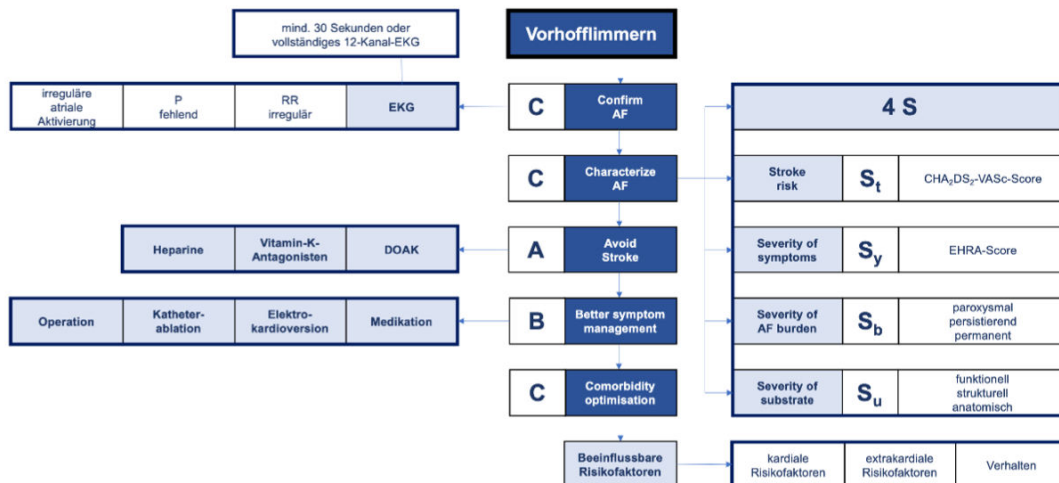


Abb. 2. Vorhofflimmern im Kontext. Diese Abbildung gibt einen Überblick über die Zusammenhänge der Risiken für und Folgen von Vorhofflimmern mit den hieraus resultierenden therapeutischen und prophylaktischen Maßnahmen, die in der aktuellen ESC-Leitlinie von 2020 vorgesehen sind. Nach derzeitigem Kenntnisstand führen funktionelle, strukturelle oder anatomische Gegebenheiten zu kreisenden Erregungen im Vorhof, die sich elektrokardiographisch mit fehlenden P-Wellen und irregulären RR-Intervallen darstellen und sich als Arrhythmia absoluta präsentieren. Der Leitlinie zufolge soll mittels der bezeichneten Merkmale im Elektrokardiogramm (EKG) die Diagnose des Vorhofflimmerns bestätigt (erstes C) und anschließend näher charakterisiert werden (zweites C). Die Charakterisierung erfolgt anhand der „4 S“, die eine Abschätzung des Schlaganfallrisikos (engl. „Stroke risk“ = St), die Erfassung der Symptomschwere (engl. „Severity of symptoms“ = Sy), die Symptomlast (engl. „Severity of AF burden“ = Sb) und die Schwere des zugrundeliegenden Substrats (engl. „Severity of substrate“ = Su) einschließen. Etablierte Scores sollen dabei helfen, das Schlaganfallrisiko pro Jahr (CHA₂-DS₂-VASc-Score) individuell abzuschätzen, die Indikation zu einer prophylaktischen Vollerthrombozytopenie mit Berücksichtigung von Kontraindikationen (z. B. erhöhtes Blutungsrisiko nach HAS-BLED-Score) zu stellen, sowie die Symptomschwere (EHRA-Score) zu erfassen und vergleichbar zu machen. Die Symptomschwere des Vorhofflimmerns richtet sich nach seiner Klassifikation als paroxysmales, persistierendes oder permanentes Vorhofflimmern. In Abwägung der „4 S“ soll eine individuelle therapeutische und prophylaktische Strategie hinsichtlich des bei Vorhofflimmern erhöhten Risikos für

Schlaganfälle (A), der Symptome (B) und der Komorbiditäten bzw. kardiovaskulären Risiken (C) evaluiert werden.

Tabelle 1 zeigt die Klassifikation der Vorhofflimmerlast (Sb) nach der aktuellen ESC-Leitlinie (Hindricks et al., 2021):

Tabelle 1. Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Dauer und Verlauf

Klasse	Definition
1. Erstmals diagnostiziert	Dauer $\geq$ 30 Sekunden oder in Ruhe-EKG
2. Paroxysmal	Dauer $<$ 7 Tage
3. Persistierend	Dauer $<$ 12 Monate
4. Langanhaltend persistierend	Dauer $\geq$ 12 Monate
5. Permanent	akzeptiert, keine Rhythmuskontrolle vorgesehen

Dargestellt ist die Klassifikation von Vorhofflimmern nach der aktuellen ESC-Leitlinie (Hindricks et al., 2021). Da eine Episode des Vorhofflimmerns definitionsgemäß mindestens 30 Sekunden andauert, wurde dieser Aspekt in der Tabelle dementsprechend ergänzt. Handelt es sich nicht um eine Erstdiagnose, so ist zur weiteren Klassifizierung entscheidend, ob eine spontane oder iatrogene Terminierung binnen 7 Tagen (paroxysmal), 12 Monaten (persistierend) oder später (langanhaltend persistierend) eintritt. Bleibt eine Terminierung aus und wird dies von Untersucher:innen und Patient:innen akzeptiert, spricht man von permanentem Vorhofflimmern, solange diese Kriterien erfüllt sind. Eine Re-Klassifikation zu langanhaltend persistierendem Vorhofflimmern bleibt möglich.

1.1.2 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit mit einer Lebenszeitprävalenz von 37 % (bei einem Index-Alter von 55 Lebensjahren; Staerk et al., 2018). Bestimmte Komorbiditäten erhöhen das Risiko, an Vorhofflimmern zu erkranken (Lau et al., 2017), während lange bekannt ist, dass Vorhofflimmern selbst die thromboembolische (Petersen/Godtfredsen, 1986) und kardiovaskuläre Morbidität bis hin zum Tod erhöht (Benjamin et al., 1998; Odutayo et al., 2016; Rattanawong et al., 2018). Neben den Folgen für die Gesundheit und die Lebensqualität unter Vorhofflimmern leidender Patient:innen spielt die hohe Rate an Hospitalisierungen mit den daraus resultierenden Kosten eine wichtige Rolle (Patel et al., 2014; Sheikh et al., 2015).

Die Tabelle 2 über mögliche Ursachen für die Entwicklung von Vorhofflimmern soll exemplarisch zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren sowie kardialen und extra-kardialen Risikofaktoren unterscheiden, um der Komplexität der Rhythmusstörung interdisziplinär gerecht zu werden (Lau et al., 2017; Benjamin et al., 1998).

Tabelle 2. Risikofaktoren für die Entstehung von Vorhofflimmern

Art	Beispiele
Nicht beeinflussbar	- männliches Geschlecht (RRR = 2,68) - zunehmendes Alter (RRR = 1,09, pro Jahr) - ethnischer Hintergrund (RRR nicht angegeben) (Benjamin et al., 1998)
Beeinflussbar	<u>Lebensstil:</u> - Konsum von Alkohol (RRR = 1,04) - Konsum von Nikotin (RRR = 1,01) - Übergewicht (RRR = 1,07 pro Einheit) - Körperliche Aktivität <u>Kardial:</u> - chronische Herzinsuffizienz (RRR = 4,11) - koronare Herzkrankheit (RRR = 1,65) - linksventrikuläre Hypertrophie (RRR = 1,36) <u>Extrakardial:</u> - arterielle Hypertonie (RRR = 1,46) - Diabetes mellitus (RRR = 1,22) - chronisch obstruktive Lungenerkrankung (RRR nicht angegeben) (Simons et al., 2021) - Schlaf-Apnoe-Syndrom - Hyperthyreose

Die auf Lau et al. (2017) beruhende Übersicht einiger möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung von Vorhofflimmern wurde um weitere Aspekte ergänzt. Sie soll verdeutlichen, welche durch Lebensstilmodifikation beeinflussbarer Risikofaktoren für Vorhofflimmern relevant sein können. Zudem wird auf die Bedeutung von Vorhofflimmern als interdisziplinäre Problematik mit diversen extrakardialen Risikofaktoren verwiesen. Sofern verfügbar, wurde die Relative-Risiko-Ratio (RRR), an Vorhofflimmern zu erkranken, für den jeweiligen Risikofaktor angegeben.

1.1.3 Pathophysiologie

Es ist lange bekannt, dass fokale elektrische Impulse aus den Pulmonalvenen eine Vorhofflimmerepisode auslösen können (Haïssaguerre et al., 1998).

Die oben genannten Risikofaktoren für Vorhofflimmern (1.1.2 Epidemiologie) führen letztendlich zu einem Umbau des Gewebes des linken Vorhofes (engl. „Remodelling“). Dieser Umbau kann über fibrosierende Prozesse strukturell, über eine Erweiterung des Vorhofs anatomisch und über elektrophysiologische Prozesse funktionell erfolgen. Spontane elektrische Entladungen aus den Pulmonalvenen treffen schließlich auf vulnerables Vorhofsubstrat, was zur Entstehung von Vorhofflimmern führt. Dabei kommt es zu chaotischen, kreisenden Erregungen im linken Vorhof, die zu einer schnellen (300–600 Schläge pro Minute) und damit unvollständigen Vorhofkontraktion führen. Die Vorhofflimmerlast führt zu einem weiteren Remodelling des linken Vorhofes (Ausbildung von zusätzlichen Triggern für Vorhofflimmern) und trägt neben einer Vielzahl weiterer Einflussgrößen im Rahmen der Ausbildung einer atrialen Kardiomyopathie schlussendlich zum Übergang in persistierendes, oder gar permanentes Vorhofflimmern bei.

Die wesentlichen Zusammenhänge der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns sollen in Abbildung 3 veranschaulicht werden.

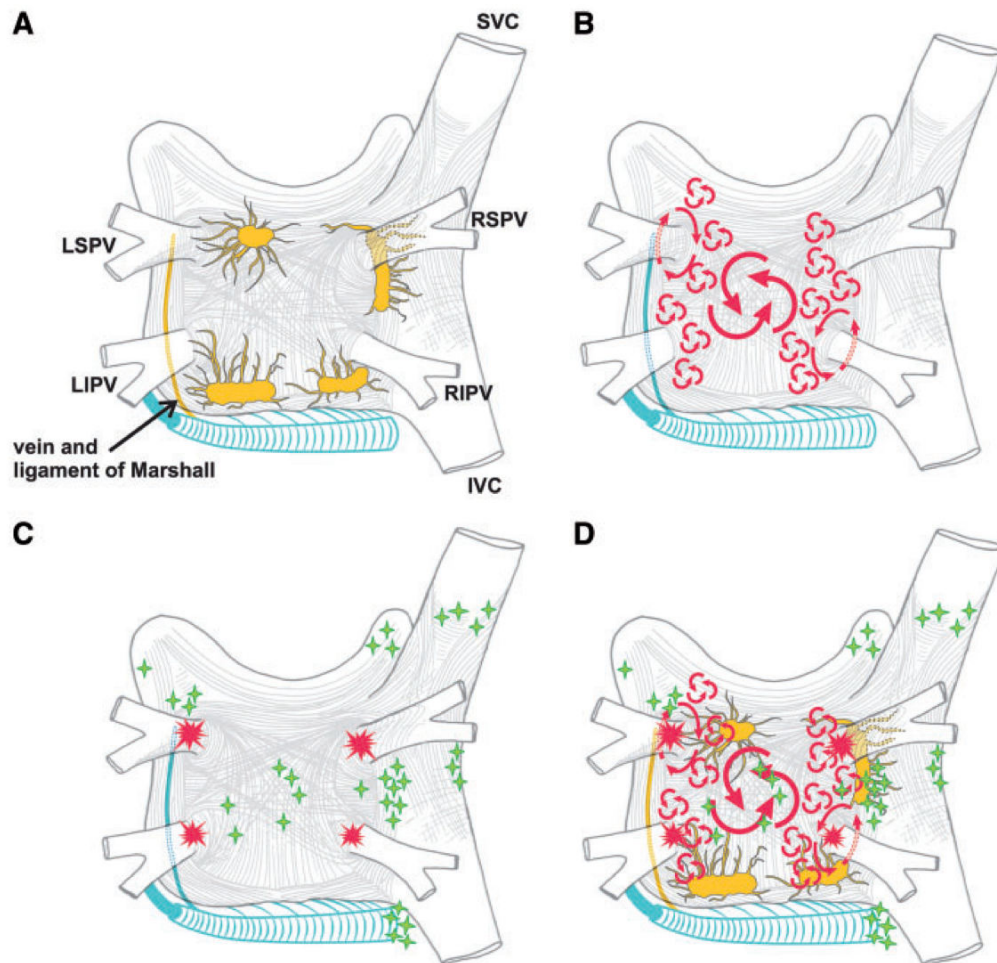


Abb. 3. Struktur und Mechanismus von Vorhofflimmern. Die **Abbildung A** stellt den linken und den rechten Vorhof schematisch aus posteriorer Ansicht dar, in der die Erweiterung von Muskelfasern auf die Pulmonalvenen (PV) erkennbar ist. Nach ihrer Lage werden die linke (L) und die rechte (R) superiore (S) und inferiore (I) Pulmonalvene unterschieden (LSPV, LIPV, RSPV, RIPV). Gelb hervorgehoben sind die ganglionären Plexi (GP) und Axone der fünf autonomen Hauptganglien des linken Atriums: Links-superiorer GP, links-inferiorer GP, rechts-anteriorer GP, rechts-inferiorer GP und Marshall-Ligament. Rechts im Bild erstreckt sich die rechte Vena cava (RVC) und die linke Vena cava (LVC). Blau dargestellt ist der Coronarsinus (CS), der von Muskelfasern umhüllt ist, die in Verbindung zu den Herzvorhöfen stehen sowie die Marshall-Vene bzw. das Marshall-Ligament, das vom CS zur Region der LSPV und des linken Vorhofanhanges zieht. In **Abbildung B** zeigen sich in rot kleine und große Reentry-Wellen, die dazu beitragen, VHF zu initiieren und zu unterhalten. Die üblichen Lokalisationen der PV (rot) und die typischen Orte des Ursprunges von nicht-pulmonalvenösen Triggern (grün) zeigt **Abbildung C**. Die letzte **Abbildung D** fasst alle genannten anatomischen und arrhythmogenen Mechanismen von VHF zusammen (Illustration und Beschreibung auf Englisch in der Originalversion von Calkins et al., 2017).

Die ineffektive Vorhofkontraktion führt einerseits zu einer Hyperkoagulabilität durch Stase mit potenzieller Bildung von Thromben im linken Vorhofohr und erhöht so das Risiko für thromboembolische Ereignisse bzw. die Auslösung eines ischämischen Schlaganfalls (Kamel et al., 2016).

Andererseits kommt es im Regelfall zu einer tachykarden und unregelmäßigen Überleitung auf die Herzkammern, moduliert durch den AV-Knoten, die sich als Tachyarrhythmia absoluta präsentiert. Aufgrund der Tachykardie kann es zu myokardialen Schaden und damit zur akuten oder chronischen Herzinsuffizienz kommen, während bei Herzinsuffizienz selbst die Prävalenz von Vorhofflimmern erhöht ist (Hindricks et al., 2021; Iwasaki et al., 2011). Die Verkürzung der Diastolendauer unter Tachykardie kann zusätzlich die Auswurfleistung des linken Ventrikels verschlechtern. Je nach Leitungseigenschaften des AV-Knotens ist auch das Vorkommen von normofrequentem oder bradykardem Vorhofflimmern möglich.

Die atriale Kardiomyopathie, vorgenannte Komorbiditäten und zunehmendes Alter können über die Substratmodifikation zum Fortschreiten des Vorhofflimmerns vom paroxysmalen über das persistierende bis hin zum permanenten Vorhofflimmern führen (Heijman et al., 2014).

1.1.4 Klinik

Die klinische Präsentation von Ursachen, Folgen und Vorhofflimmern selbst ist oft schwer voneinander abzugrenzen. Die Symptomskala der European Heart Rhythm Association (EHRA) sieht fünf klinische Schweregrade vor, die sich nach der Einschränkung der alltäglichen Aktivität durch *sechs* mit Vorhofflimmern assoziierten Symptomen richtet. Eingeschlossen werden Palpitationen, Fatigue, Schwindel, Dyspnoe, Brustschmerz und Angst (siehe Tabelle 3; Hindricks et al., 2021). Es gibt Hinweise darauf, dass die Herzfrequenztrübung mit der Symptomschwere bei Vorhofflimmern assoziiert sein könnte (Makimoto et al., 2018). Ferner können bestimmte Vorerkrankungen wie z. B. Diabetes die Symptomschwere erhöhen (Echouffo-Tcheugui et al., 2017).

Tabelle 3. Klinische Schweregrade von Vorhofflimmern nach EHRA

Klinischer Schweregrad		Einfluss auf den Alltag
I	Keine Symptome	–
Ila	Milde Symptome	Alltagsaktivität nicht beeinflusst
Ilb	Moderate Symptome	Patient:in beschäftigt mit Symptomen
III	Schwere Symptome	Alltagsaktivität beeinflusst
IV	Behindernde Symptome	Alltagsaktivität unterbrochen

Dargestellt sind die fünf Schweregrade des Vorhofflimmerns laut EHRA. Die Schweregrade richten sich nach der Symptomatik und der hierdurch bestehenden Alltagseinschränkung. Zu den Symptomen werden Palpitationen, Fatigue, Schwindel, Dyspnoe, Brustschmerz und Angst gezählt (Hindricks et al., 2021).

Mögliche Folgen von Vorhofflimmern wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht und in einer Metaanalyse von Odutayo et al. (2016) zusammengefasst. Nach der Herzinsuffizienz (relatives Risiko 4,99 %, 95%-Konfidenzintervall 3,04–8,22 %), ist vor allem das Risiko für (ischämische und hämorrhagische) Schlaganfälle (2,42 %, 2,17–2,71 %) erhöht, gefolgt von einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität (2,03 %, 1,79–2,30 %).

Ferner ist die psychische Belastung durch Vorhofflimmern hervorzuheben, da ein Drittel der Patient:innen an Depressionen oder Ängsten leidet, was neben den einschränkenden körperlichen Symptomen der Erkrankung einen wichtigen Faktor für die Einschränkung der Lebensqualität Betroffener darstellt (Thrall et al., 2007; Samuel et al., 2021). Besonders Patient:innen mit Frailty-Syndrom, also ältere, gebrechliche Patient:innen, erleben die Symptomatik bei Vorhofflimmern intensiver mit einer höheren Einschränkung ihrer Lebensqualität (Ślawuta et al., 2020).

1.2 Therapie von Vorhofflimmern

1.2.1 Ziele der Behandlung

Die vier *Ziele* der Behandlung von Vorhofflimmern sind die Prophylaxe von Thromboembolien, die Behandlung von Ursachen und Komorbiditäten, die Kontrolle der Herzfrequenz und die Kontrolle des Herzrhythmus. Nicht zuletzt wird mit dem Erreichen dieser Ziele die Lebensqualität und -erwartung der Patient:innen maßgeblich beeinflusst (Chung et al., 2020).

Vier *Strategien* der Behandlung von Vorhofflimmern, um diese Ziele zu erreichen, sind die Medikation, die elektrische Kardioversion, die Katheterablation (d. h. PVI) und die Operation. Um der Komplexität der Therapiemöglichkeiten gerecht zu werden, wurden diese in der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology zum Management von Vorhofflimmern im „ABC Pathway“ zusammengefasst: A steht für „Anticoagulation / Avoid Stroke“, B für „Better symptom management“ und C für „Cardiovascular and Comorbidity optimisation“ (Hindricks et al., 2021).

Hierbei soll bei gegebener Indikation das durch Vorhofflimmern erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse mittels effektiver Antikoagulation (A) reduziert werden. Alternativ steht bei Unverträglichkeit einer oralen Antikoagulation oder hohem Risiko für relevante Blutungsereignisse bzw. im Falle stattgehabter schwerer Blutungen, der interventionelle oder chirurgische Vorhofrohrverschluss für ausgewählte Patient:innen zur Verfügung (Caliskan et al., 2017).

Das bessere Symptommanagement (B) bezieht sich auf die Kontrolle von Herzfrequenz und -rhythmus. Letztere kann medikamentös durch Antiarrhythmika, durch Elektrokardioversion oder durch eine Katheterablation erreicht werden.

Die Optimierung der Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren und Komorbiditäten (C), die Ursache oder Folge von Vorhofflimmern sein können, ist ebenfalls ein wesentlicher Bestandteil im Management von Vorhofflimmern.

1.2.2 Avoid Stroke / Anticoagulation (A)

Das Risiko für die Entwicklung von (ischämischen) Schlaganfällen ist bei Patient:innen mit Vorhofflimmern allgemein erhöht (Oladiran et al., 2019). Um

das individuelle Schlaganfallrisiko unter Vorhofflimmern leidender Patient:innen abzuschätzen, hat sich der CHA₂DS₂-VASc-Score etabliert (Chen et al., 2013). Er dient als Hilfsmittel zur Feststellung der Indikation für eine effektive Antikoagulation. Einbezogen wird das kongestive Herzversagen (C = 1 Punkt), einschließlich einer kürzlich dekompensierten Herzinsuffizienz, einer mindestens moderaten Einschränkung der linksventrikulären Funktion oder dem Vorliegen einer hypertroph-obstruktiven Kardiomyopathie. Als weitere Risikofaktoren für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse gelten die arterielle Hypertonie (H = 1 Punkt), das erhöhte Alter (ab 65 Jahren = A = 1 Punkt oder ab 75 Jahren = A₂ = 2 Punkte), ein Diabetes mellitus (D = 1 Punkt), ein abgelaufenes thromboembolisches Ereignis bzw. eine abgelaufene transitorische ischämische Attacke (S₂ = 2 Punkte) und das weibliche Geschlecht (Sc = 1 Punkt). Vaskuläre Erkrankungen wie eine periphere oder eine signifikante (extra-)kraniale arterielle Verschlusskrankheit, Aortenplaques und ein abgelaufener Myokardinfarkt (V = 1 Punkt) werden ebenso berücksichtigt. Aus der Summe der erreichten (0–9) Punkte ergibt sich das geschätzte jährliche Schlaganfallrisiko (<1–15,2 %) bei Patient:innen mit Vorhofflimmern. Wird eine bestimmte Mindestpunktzahl erreicht (1 bei Männern, 2 bei Frauen), wird eine effektive Antikoagulation bei Vorhofflimmern zur Schlaganfallprophylaxe dauerhaft empfohlen (Hindricks et al., 2021; Lip et al., 2010).

Aufgrund der unter effektiver Antikoagulation wiederum erhöhten Blutungsgefahr, kann der HAS-BLED-Score zur Abschätzung des spezifischen Blutungsrisikos unter oraler Antikoagulation herangezogen werden (Camm et al., 2012). Er dient somit als Hilfsmittel zur Feststellung einer relevanten *Kontraindikation* für eine effektive Antikoagulation. Eingeschlossen sind mit jeweils einem von maximal neun Punkten die arterielle Hypertonie (H), eine abnormale Nieren- oder Leberfunktion (A), ein stattgehabter Schlaganfall (S), ein bekanntes Blutungsereignis (B), eine labile INR-Einstellung (L), ein Alter ab 65 Lebensjahren (E) und die Einnahme von blutungsfördernden Medikamenten oder der Konsum von Alkohol (D). Bei Erreichen von mindestens drei Punkten wird von einem erhöhten Blutungsrisiko unter oraler Antikoagulation ausgegangen. Nicht berücksichtigt bleiben indirekte Blutungsrisiken, wie zum Beispiel die erhöhte Sturzgefahr bei einigen Patient:innen. Alternativen zum HAS-BLED-Score, die noch in den ESC-Leitlinien von 2016 Erwähnung fanden (Kirchhof et

al., 2016), in den aktuellen ESC-Leitlinien hingegen nicht mehr bezeichnet werden (Hindricks et al., 2021), sind der HEMORR2HAGES-Score (Alshibani, 2019) und der ABC-Bleeding-Score (Hijazi et al., 2016).

Fällt nach Nutzen-Risiko-Abwägung die Entscheidung zur effektiven Antikoagulation, kann diese mittels niedermolekularen oder hochmolekularen Heparins (Ziel-aPTT = 60–92 Sekunden bzw. das 1,5 bis 2,5-fache des Ausgangswertes) oder eine orale Antikoagulation erreicht werden. Die orale Antikoagulation mittels Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Dosierung nach Ziel-INR = 2,0–3,0) wird zunehmend durch direkte orale Antikoagulanzen (DOAK) mit Hemmung des Gerinnungsfaktors IIa (Dabigatran) bzw. Xa (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) verdrängt. Eine engmaschige INR-Kontrolle, wie sie unter Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten notwendig ist, entfällt unter der Einnahme von direkten Antikoagulanzen. Mittlerweile ist bei Neubeginn einer oralen Antikoagulation ein DOAK anstelle eines Vitamin-K-Antagonistes empfohlen (Hindricks et al., 2021).

1.2.3 Better symptom management (B)

Die häufig ausgeprägte Symptomatik des Vorhofflimmerns (siehe 1.1.4 Klinik) führt in vielen Fällen zu einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität. Gelingt die Kontrolle der (Tachy-)Arrhythmie durch eine Frequenzkontrolle bzw. durch die Wiederherstellung und den Erhalt eines normalen Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle), so gelingt auch die Behandlung der daraus resultierenden Beschwerden.

1.2.3.1 Frequenzkontrolle

Für Patient:innen, die an einer Tachyarrhythmia absoluta leiden, wird initial eine Ziel-Herzfrequenz < 110 Schläge pro Minute angestrebt. Sofern möglich, ist eine normofrequente Überleitung von Vorhofflimmern auf die Herzkammern zu erreichen. Sofern erforderlich, erfolgt die Frequenzkontrolle medikamentös und kommt im Rahmen der Akuttherapie von Vorhofflimmern als Überbrückung bis zur Kardioversion zum Einsatz, oder als Dauertherapie bei persistierendem und permanentem Vorhofflimmern.

1.2.3.2 Rhythmuskontrolle

In Deutschland ist eine große Auswahl an Medikamenten zur Herzfrequenz- und Herzrhythmuskontrolle zugelassen. Hierzu kommen prinzipiell Natrium-Kanal-Blocker, Kalium-Kanal-Blocker, Beta-Blocker und Calcium-Antagonisten in Betracht. Man unterscheidet in der medikamentösen Therapie den Einsatz in der Akuttherapie im Sinne der Wiederherstellung des Sinusrhythmus (medikamentöse Kardioversion, „Pill in the pocket“-Therapie) von der Dauertherapie im Sinne der Erhaltung des Sinusrhythmus (Hindricks et al., 2021).

Neben oral und intravenös applizierbaren Medikamenten und der elektrischen Kardioversion zur Rhythmuskontrolle, ist die Katheterablation weltweit etabliert (siehe 1.2.5 Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern).

1.2.4 Comorbidities / Cardiovascular Risk Factor Management (C)

Die (kardiovaskulären) Risikofaktoren für Vorhofflimmern und Komorbiditäten wurden bereits in den entsprechenden Abschnitten der Arbeit erläutert (siehe 1.1.2 Epidemiologie). Ein wesentlicher Teil der Beeinflussung der Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren unterliegt den Patient:innen selbst (Chung et al., 2020). Die Früherkennung und (frühzeitige) Behandlung der Komorbiditäten trägt entscheidend zum klinischen Erfolg der Therapie von Vorhofflimmern bei („Upstream-Therapie“) und erfordert ein interdisziplinäres Management.

1.2.5. Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern

Die interventionelle Therapie von Vorhofflimmern hat das primäre Ziel, eine elektrische Isolation der Lungenvenen vom linken Vorhof zu erreichen und wird demnach als Pulmonalvenenisolation (PVI) bezeichnet. Eine häufig angewandte Technik ist die Radiofrequenzablation (Energieapplikation in Form von „Hitze“). Als gleichwertige Alternative hinsichtlich Effektivität und Sicherheit hat sich die Kryoballonablation (Ablation durch „Kälte“) etabliert (Kuck et al., 2016). Die Tabelle 4 gibt einen Überblick über wesentliche Unterschiede der beiden Ablationstechniken. Der Fokus dieser Arbeit richtet sich auf die Radiofrequenzablation.

Tabelle 4. Vergleich von Radiofrequenz- und Kryoablation I – Ergebnisse einer multizentrischen Metaanalyse (Chen et al., 2017)

Kriterium	Radiofrequenz-Ablation (durch Hitze)	Kryoballon-Ablation (durch Kälte)
Transseptale Punktion	2	1
Mapping	(hochauflösendes) elektroanatomisches 3D- Mapping	kein 3D-Mapping, konventionell mit Durchleuchtung
Ablationskatheter	Single-tip, gekühlt ("open irrigated")	Kryoballon-Katheter
Ablation	Punkt-für-Punkt	Single-Shot-Ablation
Prozedurzeit	länger	kürzer
Durchleuchtungszeit	gleich (wie Kryoballonabl.)	gleich (wie Radiofrequenzabl.)

Im Rahmen einer Metaanalyse (Chen et al., 2017) wurden die Radiofrequenz- und die Kryoablation von 16 Studien mit insgesamt 7195 Proband:innen verglichen. Beide Verfahren zeigten hierbei eine vergleichbare Effektivität hinsichtlich Freiheit von VHF bzw. atrialer Tachykardie. Ebenso konnte eine vergleichbare Sicherheit in Hinblick auf prozedurbezogene Komplikationen nachgewiesen werden. Die Prozedurdauer der Kryoballon-Ablation erwies sich als kürzer (GMD: -27.66, 95% KI: -45.24 to -10.08, P = 0.002), wobei die Durchleuchtungszeit gleich war (GMD: -0.37, 95% KI: -2.78 to 2.04, P = 0.763). GMD: Gewichtete mittlere Differenz; KI: Konfidenzintervall

Eine multizentrische, randomisierte Studie mit 762 Proband:innen kam ebenso zum Ergebnis der Gleichwertigkeit von RF-Ablation und Kryoballon-Ablation bei paroxysmalem VHF hinsichtlich Effektivität und Sicherheit, zeigte allerdings eine signifikant höhere Strahlenbelastung bei Kryoballon-Ablation (siehe Tabelle 5; Kuck et al., 2016):

Tabelle 5. Vergleich von Radiofrequenz- und Kryoablation II – Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten Studie (Kuck et al., 2016)

Kriterium	Radiofrequenz-Ablation	Kryoballon-Ablation
Prozedurzeit (min.)	länger (140,9 ± 54,9)	kürzer (124,4 ± 39,0)
Durchleuchtungszeit (min.)	kürzer (16,6 ± 17,8)	länger (21,7 ± 13,9)

In einer multizentrischen, randomisierten Studie erwies sich die RF-PVI im Vergleich zur Kryoballon-Ablation bei Vorhofflimmern im Hinblick auf die Durchleuchtungszeit zwar als überlegen, allerdings zeigte sich hier eine längere Prozedurzeit.

Beide Techniken sind nach Chen et al. (2017) effektiv in der Behandlung von VHF: Die Freiheit von Vorhofflimmern nach einem Jahr als mediane Follow-Up-Zeit liegt bei 65,6 % nach Kryoablation bzw. 60,1 % nach RF-PVI. Die Komplikationsrate lag bei 6,08 % (Kryoablation) bzw. 8,06 % (RF-PVI). Das gepoolte relative Risiko zeigt ein vergleichbares Langzeitergebnis im Sinne des Überlebens ohne VHF bzw. atriale Tachykardie (RR: 1,05, 95% KI: 0,98–1,13, $P = 0,159$), während es Hinweise auf eine relevante Heterogenität der Ergebnisse gibt (Cochrane Q $P = 0,0001$; $I^2 = 72,5\%$). Schwere Komplikationen sind bei beiden Verfahren selten (Chen et al., 2017). In dieser Arbeit soll das Augenmerk auf die RF-Ablation und die Inzidenz von Ösophagusläsionen gelegt werden.

Technische Fortschritte der Katheterablation haben das Ziel, die Effektivität der Behandlung zu steigern und das Komplikationsrisiko zu minimieren. Bei der RF-PVI kommt dabei die Entwicklung von Kathetern mit der Möglichkeit zur Messung des Anpressdruckes eine besondere Bedeutung zu. Hierbei wird in Echtzeit der Gewebekontakt des Katheters während der RF-PVI detektiert und so die Läsionsbildung effektiver gemacht (Geczy et al., 2020).

Die neueste Entwicklung ist der sogenannte Ablationsindex, ein Indikator für eine effektive Ablationsläsion, der sich nach o. g. Parametern anhand einer komplexen Formel errechnet. Dieser stand bei der Behandlung der Patient:innen in der aktuellen Arbeit noch nicht zur Verfügung stand (Hussein et al., 2017).

Weitere Alternativen der Katheterablation bei Vorhofflimmern sind die Ballon-Ablation mittels *Laser Balloon* und *Hot Balloon*. Die Laser Balloon-Ablation, von der man sich unter anderem eine Reduktion der intraprozeduralen

Strahlenbelastung erhofft (Skeete et al., 2021), gilt hinsichtlich ihrer Effizienz als gleichwertig zur zirkumferenziellen wide-area-RF-PVI (Schmidt et al., 2017), ist aber weniger verbreitet als die RF-PVI und die Kryoballon-Ablation (Skeete et al., 2021). Die ebenfalls seltener verwendete Hot Ballon-Ablation bei Vorhofflimmern hat sich im Vergleich zur Kryoballon-Ablation hinsichtlich des klinischen Outcomes zwar als gleichwertig erwiesen, war allerdings mit einer höheren Prozedurdauer verbunden (Peng et al., 2021).

Die neueste interventionelle Methode zur Ablation von VHF ist die *Pulsed Field Ablation*. Hierbei wird eine hohe Amplitude elektrischer Impulse innerhalb von Mikrosekunden abgegeben, um das Myokard durch Elektroporation der sarkolemmalen Membran auch ohne messbares Erhitzen des Gewebes zu abladieren (Bradley/Haines, 2020). In Bezug auf das klinische Outcome nach einem Jahr präsentierte sich dieses Verfahren bereits als erfolgreich (78,5 % $\pm$ 3,8 % Freiheit von atrialer Arrhythmie bzw. 84,5 % $\pm$ 5,4 % bei optimierter biphasischer Energie-PFA-Wellenform) bei moderatem Risiko (primäre Komplikationen bei 2,5 % der Kohorte; Reddy et al., 2021). Weitere Studien für dieses neuere Verfahren sind allerdings noch notwendig, insbesondere um es mit den aktuell gängigen interventionellen Methoden noch besser vergleichend beurteilen zu können.

1.3 Thermische Ösophagusschäden nach RF-PVI

1.3.1 Die atrioösophageale Fistel

Die atrioösophageale Fistel (AÖF) ist eine seltene, schwerwiegende Komplikation der PVI.

Der Ösophagus mit seiner für thermische Schäden vulnerablen Mucosa liegt in topographischer Nähe zur posterioren Wand des linken Atriums (LA; Pappone et al., 2013; Lemola et al., 2004). Außerdem weisen Patient:innen mit Dilatation des LA eine weitere Kontaktfläche zwischen dem Ösophagus und dem LA auf. Gleichzeitig ist längst bekannt, dass Patient:innen mit einer LA-Vergrößerung ein erhöhtes Risiko aufweisen, an VHF zu erkranken (Vaziri/Larson, 1994 und Psaty et al., 1997). Darüber hinaus zeigt sich bei Patient:innen mit dilatiertem LA ein

dünneres Fettgewebe (Maeda et al., 2012). Ferner gilt eine ungleiche Dicke der Hinterwand des LA mit variabler Binde- und Fettgewebeschicht als weiterer Risikofaktor, der bei der RF-PVI berücksichtigt werden sollte (Sánchez-Quintana et al., 2012).

Infolge der RF-PVI kann es zur Ausbildung eines Ulcus oder gar zur Perforation des Ösophagus kommen. Im Falle des Übertritts von Nahrungsbestandteilen und Verdauungsssekreten kann sich eine Mediastinitis entwickeln. Wird die Wand des linken Atriums miterfasst, kann diese erodieren und in der Regel binnen drei Tagen bis sechs Wochen nach RF-PVI die Ausbildung einer atrioösophagealen Fistel ermöglichen (Della Rocca et al., 2021; Angulo et al., 2017). Der Übertritt von entzündlichem Material und Luft in das linke Atrium kann schließlich zur Sepsis sowie zerebralen und systemischen Embolien führen (Nair et al., 2014; Kapur et al., 2017; Bodziock et al., 2019).

Im Jahr 2001 wurde erstmals zunächst im herzchirurgischen und ab 2004 auch im kardiologischen Schrifttum über AÖF als Folge von Ablationen bei Vorhofflimmern berichtet (Gillinov et al., 2001; Pappone et al., 2013; Angulo et al., 2017; Siegel et al., 2010). Die Inzidenz wird in der Literatur mit 0,0–1,3 % unterschiedlich beziffert (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Daten zur Inzidenz von AÖF nach Katheterablation	
Inzidenz (%)	Quelle
0,0	Aldhoon et al., 2012
0,015	Cappato et al., 2009
0,01 bis 1,5	Siegel et al., 2010
0,03 bis 1,5	Chavez et al., 2015
0,04	Pappone et al., 2013
< 0,1	Nair et al., 2015
< 0,1 bis 0,25	Della Rocca et al., 2021
0,2	Shim et al., 2013
< 1	Ghia et al., 2009
1	Doll et al., 2003
1,3	Mohr et al., 2002

Mitunter wird angenommen, dass die Inzidenz von AÖF unterschätzt werde (Angulo et al., 2017; Chavez et al., 2015). Die Mortalität von AÖF wird mit 40 % bis 83 % angegeben (Angulo et al., 2017; Chavez et al., 2015; Ghia et al., 2008). Bei Überlebenden sind neurologische Defizite wahrscheinlich (Angulo et al., 2017). Am häufigsten sind Männer betroffen (Angulo et al., 2017).

Die Symptome einer AÖF sind nicht spezifisch, wodurch die Diagnosestellung erschwert wird. In den meisten Fällen wird von Pyrexie, Odynophagie, Thorakalgie, Bakteriämie, Leukozytose und Hämatemesis, aber auch von neurologischen Symptomen bis hin zu Krampf- und Schlaganfällen berichtet. Eine Computertomographie des Thorax unter Kontrastmittelapplikation sowie ein Bluttest werden zur Diagnose empfohlen (Angulo et al., 2017).

Letztendlich ist eine endoskopisch detektierbare ösophageale Läsion (EDÖL) pathophysiologisch als Vorstufe der AÖF zu verstehen. In einer Studie wird die Inzidenz asymptomatischer, ulzeröser oder hämorrhagischer EDÖL mit 14,6 % angegeben. Diese zeigten sich in den dokumentierten Fällen nur bei

Patient:innen, bei denen eine intraluminale Temperatur des Ösophagus von mindestens 41 °C detektiert wurde (Halm et al., 2010).

Prinzipiell sollten interventionell modifizierbare Risikofaktoren für die Entstehung iatrogener EDÖL bzw. AÖF von den nicht-modifizierbaren Risikofaktoren unterschieden werden. Nicht durch die Wahl der Interventionsmethode modifizierbare Risikofaktoren (sondern z. B. durch die Topographie, Histologie oder eine LA-Dilatation) wurden bereits oben beschrieben. Als modifizierbare Risikofaktoren gelten unter anderem die Wahl des Anästhesieverfahrens, eine zu hohe Temperatur im Rahmen der RF-PVI, ein zu hoher Anpressdruck und eine zu lange Prozedurdauer. Außerdem wurde die Mobilität des Ösophagus mit Seitwärtsshift ≥ 2 cm bei der Mehrheit der Patient:innen im Rahmen der Katheterablation als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von EDÖL bzw. AÖF beschrieben und eine Echtzeitdarstellung des Ösophagus als möglicher Modifikator der Sicherheit von Katheterablationen vorgeschlagen (Good et al., 2005).

So ist zum Beispiel bekannt, dass die Allgemeinanästhesie im Vergleich zur bewussten Sedierung das Risiko der Entstehung ösophagealer Schäden erhöht (Di Biase et al., 2009). Durch Messung des Anpressdruckes können zu hohe Drücke vermieden werden (siehe 1.3.3). Der Nutzen einer intraluminalen Temperaturmessung zur Vermeidung zu hoher Temperaturen im Rahmen der RF-PVI gilt hingegen als umstritten (1.3.2). Die Prozedurdauer wird, insbesondere im Vergleich zur Aufwendung hoher Energien, seit der Nutzung von High-Power-Short-Duration-Ablationen, als Risikofaktor in diversen Studien untersucht. Chieng et al. (2023) legten zuletzt nahe, dass ein Verfahren mittels High-Power-Short-Duration einer Intervention mittels Low-Power-Long-Duration vergleichbar geringe Raten an EDÖL zur Folge hat, wobei gleichzeitig die Prozedurdauer reduziert werden konnte. Eine Metaanalyse hatte zuvor darauf hingewiesen, dass die Ablation mittels High-Power-Short-Duration im Vergleich zur Low-Power-Long-Duration jedoch nicht mit einem geringeren Risiko für ösophageale Ulzera oder Fisteln einhergeht (Kewcharoen et al., 2021).

1.3.2 Ösophageales Temperaturmonitoring

Zur Prävention ösophagealer thermischer Schäden im Rahmen der PVI wurde ein ösophageales Temperaturmonitoring (ÖTM) durch den Einsatz einer

ösophagealen Temperatursonde vorgeschlagen (Singh et al., 2008), wobei die Temperaturgrenzen bis heute kontrovers diskutiert werden (Grosse Meininghaus et al., 2021). Sie reichen zumeist von 38,5°C bis 41°C für ein empfohlenes Cut-off (Halm et al., 2010; Singh et al., 2008; Halbfass et al., 2017). Eine randomisierte kontrollierte Studie von Grosse Meininghaus et al. (2021) zeigte jüngst, dass eine intraluminale ÖTM die Anzahl von EDÖL nicht, wie in früheren Studien vermutet, reduziert (Grosse Meininghaus et al., 2021). Zum gleichen Ergebnis kam schon zuvor eine Metaanalyse über vier nicht randomisierte, kontrollierte Studien unter Einschluss von insgesamt 411 Patient:innen (Koranne et al., 2016). Als Fazit konnte bisher kein eindeutiger Nutzen einer ÖTM hinsichtlich der Reduktion von EDÖL bestätigt werden, sodass für den Einsatz eines ÖTM während der PVI nur eine Klasse IIB-Empfehlung in den aktuellen europäischen Leitlinien besteht (Hindricks et al., 2021).

1.3.3 Anpressdruckgeführte Ablation

Unter verschiedenen Faktoren zur Beeinflussung des Ablationsbereichs, ist der Anpressdruck einer der wichtigsten. Der optimale Gewebekontakt während der Ablation wird mit einer verbesserten Ablationseffektivität in Zusammenhang gebracht. So können durch die Verwendung einer Anpressdruck-geführten Ablation die Ablationszeit und die Prozedurzeit signifikant reduziert werden. Außerdem kann die aufzuwendende Energie signifikant reduziert werden, da die RF-Ablation in Bereichen mit unzureichendem Gewebekontakt vermieden wird (Martinek et al., 2012; Reddy et al., 2015). Anpressdruckgeführte Ablationen geben eine Echtzeit-Rückmeldung über den Kontakt zwischen der Katheterspitze und dem Herzgewebe (Shurab et al., 2015). Ein stabiler Anpressdruck von mindestens 8 g wird benötigt, um auch während der diastolischen Phase des Herzzyklus einen guten Kontakt gewährleisten zu können (Mizuno et al., 2013) und so letztlich effektive und anhaltende Ablationsläsionen zu generieren.

Der maximale Anpressdruck im Rahmen unserer Studie wurde für den Ablationsbereich an der Hinterwand der weit antralen zirkumferenziellen Ablationslinie im Rahmen der PVI mit 40 g festgelegt, um eine unnötige Gewebeverletzung zu vermeiden (Makimoto et al., 2014).

1.4 Ziel der Arbeit

Die primären Endpunkte dieser Single-Center-Studie mit prospektiver Datensammlung und retrospektiver Datenanalyse waren es, (1.) die Inzidenz von (endoskopisch detektierbaren) ösophagealen Läsionen nach anpressdruckgesteuerter RF-PVI ohne Verwendung eines ÖTM zu evaluieren, und (2.) prozedurale Einflussfaktoren zur Ausbildung von thermisch induzierter ösophagealer Schädigung zu erfassen.

Als sekundäre Endpunkte der Studie haben wir (3.) patientenspezifische Einflussfaktoren, sowie (4.) den klinischen Erfolg im Sinne der Freiheit von atrialen Tachyarrhythmien definiert.

2. Methoden

2.1 Aufbau der Studie

2.1.1 Ethikvotum

Ein von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität abgegebenes Ethikvotum, nach dem keine ethischen oder rechtlichen Bedenken zur Durchführung der Studie bestehen, liegt vor (Studie 5223R, Registrierung 2015074096).

2.1.2 Studienkohorte

Als Studienteilnehmer kamen volljährige Patient:innen infrage. Einschlusskriterien waren das Vorliegen von symptomatischem, paroxysmalem bzw. persistierendem Vorhofflimmern mit oder ohne linksatriale Tachykardie, Patientenpräferenz sowie Kontraindikationen für oder Ablehnung von leitliniengerechter antiarrhythmischer Medikation. Patient:innen mit wiederholter RF-PVI wurden nur eingeschlossen, wenn eine weite antrale zirkumferenzielle Re-Ablation (WACA = wide antral circumferential ablation) durchgeführt wurde. In die finale Analyse wurden schließlich alle Patient:innen eingeschlossen, die dem Studienprotokoll mit einer postprozeduralen Endoskopie zugestimmt haben. Ausschlusskriterien waren intrakavitäre Thromben, relevante ösophageale Vorerkrankungen und wiederholte RF-PVI mit konventioneller Lückenablation (engl.: „gap ablation“).

Abbildung 4 gibt einen Überblick über den Aufbau der Studie von der Vorbereitung über die Intervention bis hin zur Nachbereitung der Datenerhebung.

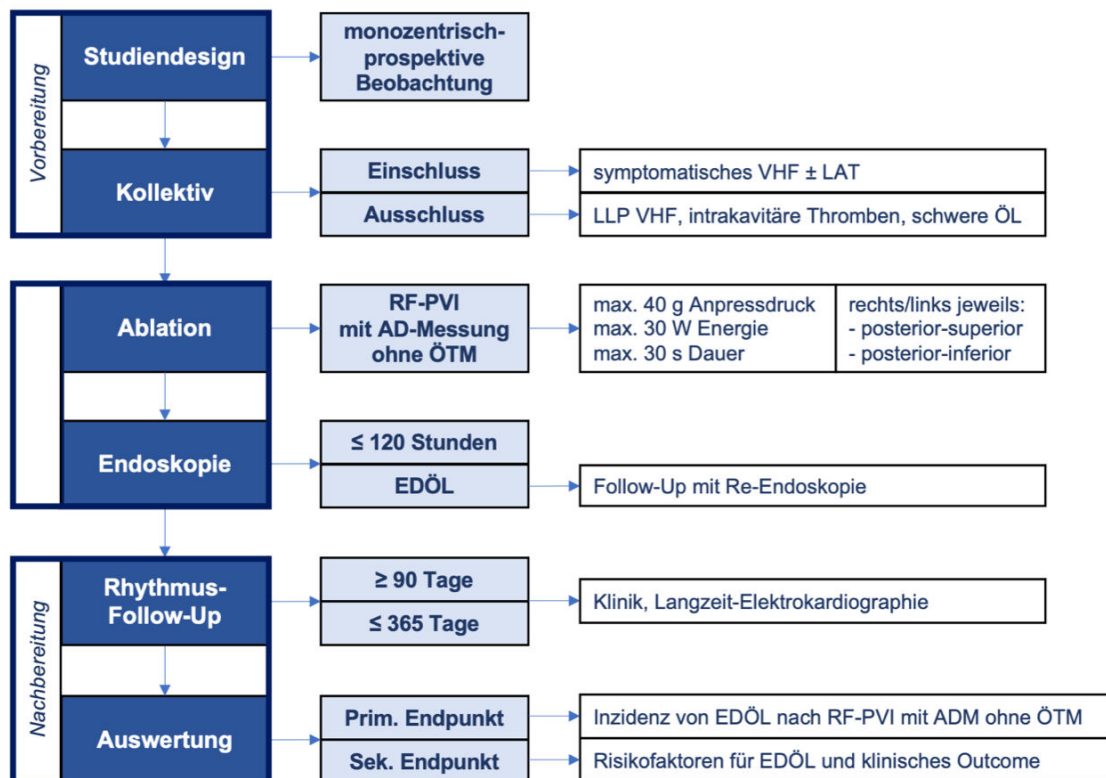


Abb. 4. Ablauf der Studie. Die Abbildung gibt eine Übersicht über den Aufbau der Studie von der Vorbereitung einschließlich Studiendesign und Patientenkollektiv über die PVI und die Endoskopie bis hin zur Nachbereitung mit Follow-Up und Auswertung. Im Rahmen des Rhythmus-Follow-Up wurde wie in der Literatur üblich eine empirische 90-tägige Blanking Period beachtet (Mariani et al., 2015), d. h. Rezidive von atrialen Tachyarrhythmien wurden erst nach dieser Zeitspanne als solche gewertet.

VHF: Vorhofflimmern; LAT: Linksatriale Tachykardie; LLP VHF: Langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern; ÖL: Vorbekannte ösophageale Läsion; RF: Radiofrequenz; PVI: Pulmonalvenenisolation; AD: Anpressdruck; ÖTM: Ösophageales Temperaturmonitoring; EDÖL: Endoskopisch detektierte ösophageale Läsion; RF: Radiofrequenz; ADM: Anpressdruck-Messung

2.1.3 Ablation

Die PVI wurde in Radiofrequenztechnik unter Messung des Anpressdrucks und ohne ösophageale Temperaturmessung durchgeführt. Das eigentliche Verfahren der PVI wird in einem folgenden Kapitel (2.2 Verfahren der Radiofrequenzablation) beschrieben.

2.1.4 Postprozedurale Diagnostik

Im Rahmen des Follow-Up wurde eine erneute routinemäßige Labordiagnostik aus kleinem Blutbild, Nierenretentions-, Entzündungs- und Gerinnungsparametern am ersten Tag post interventionem bei allen Proband:innen durchgeführt. Ebenso wurde allen Patient:innen ein Protonenpumpeninhibitor in doppelter Standarddosis für mindestens sechs Wochen zum Zwecke der Reduktion des Risikos für die Entstehung bzw. Progression potenzieller ösophagealer thermischer Schäden verordnet. Alle Patient:innen wurden innerhalb von 120 Stunden nach der PVI einer Ösophagogastroduodenoskopie mit der Frage nach durch die Ablation hervorgerufene, endoskopisch detektierbare ösophageale Läsionen (EDÖL) unterzogen. Im Falle des Nachweises einer EDÖL war eine endoskopische Verlaufskontrolle vorgesehen. Die orale Antikoagulation wurde aufgrund des erhöhten thromboembolischen Risikos als Folge der intrakardialen Narbenbildung nach Ablation bei allen Patient:innen für mindestens zwei Monate fortgeführt und richtete sich im Anschluss nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score. Sofern eine antiarrhythmische Therapie bestand, wurde diese nach patientenspezifischen Gegebenheiten beendet oder vorübergehend bis zur Re-Evaluation in unserer Rhythmusambulanz fortgesetzt.

2.2 Verfahren der Radiofrequenzablation

An dieser Stelle soll die standardisierte, durch einen erfahrenen Elektrophysiologen durchgeführten RF-PVI dargelegt werden. Der Eingriff fand entsprechend des Studienprotokolls ohne ÖTM statt.

2.2.1 Vorbereitung

Zunächst erfolgt die Einleitung einer Analgosedierung unter kontinuierlichem Monitoring der Vitalparameter. Die Sauerstoffgabe erfolgte über eine Nasenbrille, die Beimischung wurde bedarfsgerecht angepasst.

Eine transösophageale Echokardiographie wurde zum Ausschluss intrakavitärer Thromben unmittelbar vor dem Eingriff durchgeführt und diente neben der Fluoroskopie als Guiding für die transseptale Punktion.

Es erfolgt die dreifache transfemorale venöse Punktion im Bereich der rechten Leiste und nach Einführung der Schleusen die Platzierung eines 8-poligen Elektrodenkatheters (Inquiry™, 6F, St. Jude Medical™, USA) im Coronarsinus. Weiterhin werden zwei lange Schleusen (SL1, 8.5 Fr, St. Jude Medical™, USA) jeweils mittels Transseptalnadel (BRK™, 71 cm, St. Jude Medical™, USA) und transseptaler Punktion in den linken Vorhof eingebracht. Zunächst erfolgt die Darstellung der Pulmonalvenen mittels Kontrastmittel. Letztlich werden ein diagnostischer Lasso- (LASSO®, Biosense Webster®, Inc. Irvine, CA, USA) und Ablationskatheter (ThermoCool®SmartTouch™, Biosense Webster®, Inc. Irvine, CA, USA) in den linken Vorhof eingeführt.

Eine radiographische Darstellung des Ablationssettings bei RF-PVI zeigt Abbildung 5.

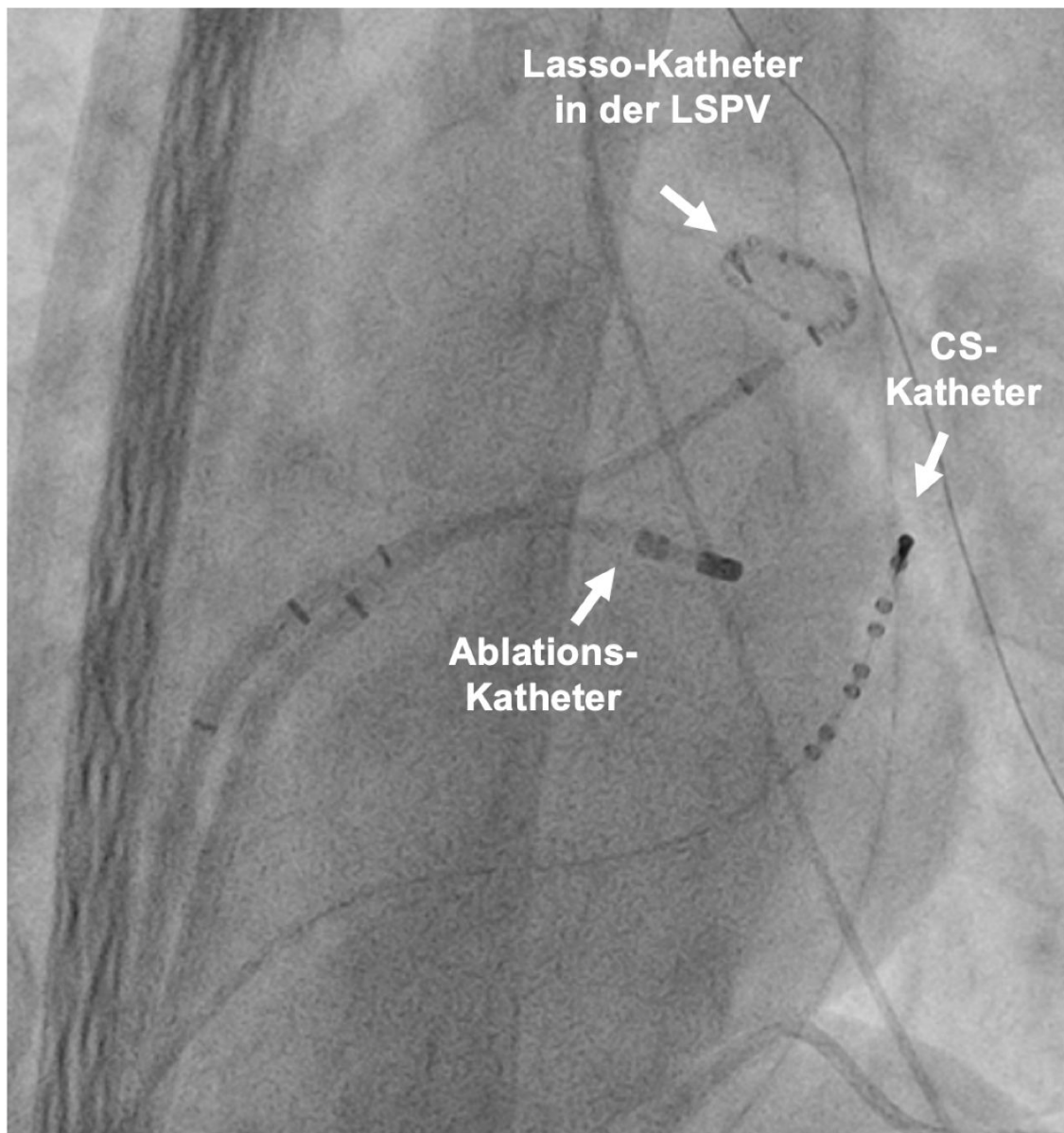


Abb. 5. Radiographische Darstellung des Ablationssettings bei RF-PVI. Die Abbildung in 40° LAO-Projektion (links-anterior-oblique) zeigt eine radiographische Darstellung der verwendeten Katheter bei einer RF-PVI. Die Anpressdruckmessung und letztlich die Energieabgabe bzw. die Ablation erfolgen über den Ablationskatheter. Neben diesem kommt der Lasso-Katheter zur Erfassung der elektrischen Signale in den PV, sowie der Coronarsinus-Katheter (hier: CS-Katheter) zum Einsatz. Letzterer dient der Erfassung von Vorhofelektrogrammen, zur Stimulation und zur anatomischen Orientierung.

2.2.2 Mapping

Nach Kontrastmitteldarstellung der rechts- und linksseitigen Pulmonalvenen sowie Einbringen des Lasso- und Ablationskatheters in das linke Atrium erfolgt

die 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs mittels Mappingsystem (CARTO®3, Biosense Webster®, Inc. Irvine, CA, USA).

Eine 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofes mittels CARTO®3-Mapping-System (PA) und die Darstellung der Ablationspunkte nach RF-PVI werden in Abbildung 6 gezeigt.

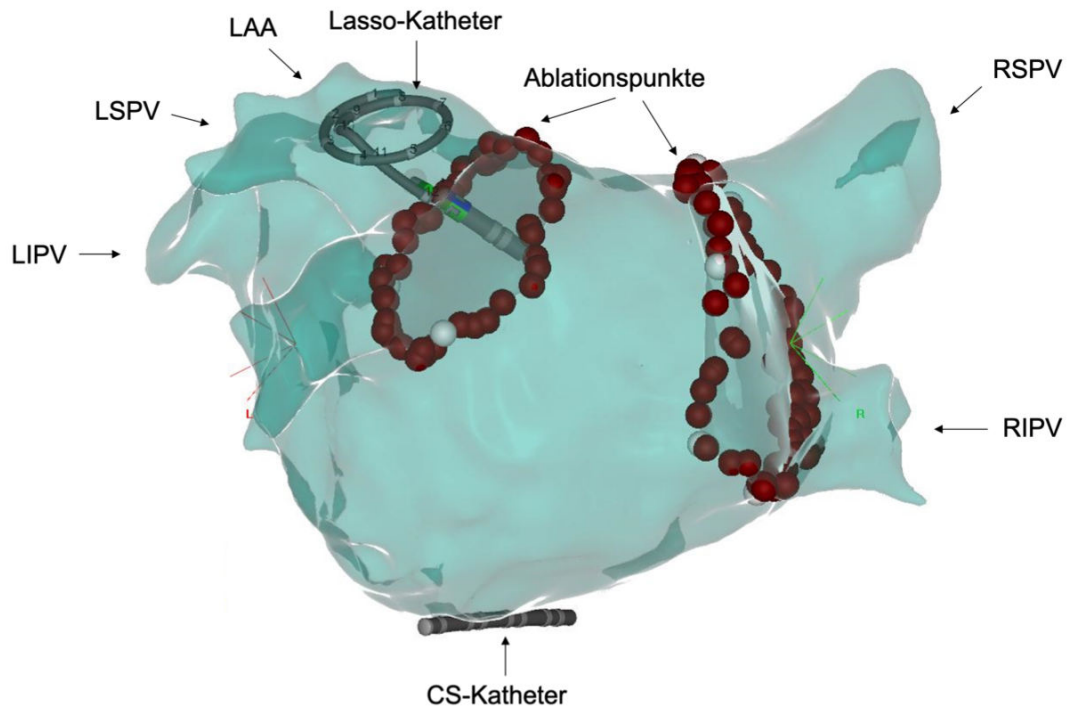


Abb. 6. 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofes mittels CARTO®3-Mapping-System (PA) und Darstellung der Ablationspunkte nach RF-PVI. Dargestellt ist eine 3D-Rekonstruktion mittels CARTO®3-Mapping-System im Rahmen der PVI in posterior-anteriorer (PA) Projektion auf das linke Atrium und die Pulmonalvenen. Bezeichnet sind der linke atriale Appendix (LAA), die linke superiore Pulmonalvene (LSPV), die linke inferiore Pulmonalvene (LIPV), die rechte superiore Pulmonalvene (RSPV) und die rechte inferiore Pulmonalvene (RIPV) sowie der Lasso-Katheter, der Coronarsinus-Katheter (CS-Katheter) und die in rot dargestellten Ablationspunkte, die gemeinsam infolge der Punkt-für-Punkt-Ablation eine weit antrale zirkuläre Ablationslinie um die jeweils ipsilateralen PV bilden.

2.2.3 Ablation

Eine Ablationslinie wird um die jeweils ipsilateralen Pulmonalvenen (PV) im Sinne einer weit antralen zirkumferenziellen Ablation durch Energieabgabe mittels Radiofrequenz (RF) über den Ablationskatheter erstellt. Die rechts- und linksseitigen Pulmonalvenen (PV) werden dadurch elektrisch vom linken Vorhof

isoliert. Die PVI wurde durch einen Eingangs- und Ausgangsblock mit mindestens 20 Minuten Wartezeit nach der letzten Ablation bidirektional bestätigt. Als Obergrenzen für die Einstellungen der RF-Energieabgabe bezüglich der Hinterwand des linken Atriums entlang der PV wurden max. 40 g Anpressdruck, max. 30 W Energie und max. 30 s Dauer festgelegt. Aufgrund der anatomischen Nähe der Hinterwand des linken Vorhofes zum Ösophagus wurden zur Bearbeitung der Fragestellung vorab vier Ablationsstellen an der Hinterwand definiert und die entsprechenden Ablationsparameter und deren Assoziation zum späteren Auftreten ösophagealer Läsionen im Speziellen untersucht. Die vier untersuchten Ablationsstellen im Bereich der PV waren posterior-superior und posterior-inferior jeweils rechts und links. Eine ergänzende Ablation zusätzlich zur PVI, wurde patientenspezifisch nach dem Ermessen des Untersuchers durchgeführt. Der Eingriff erfolgte unter Vollheparinisierung durch intravenöse Heparin-Bolusgaben und regelmäßiger Bestimmung (alle 20 Minuten) der Activated Clotting Time mit einem Zielbereich von > 300 Sekunden. Eine schematische Darstellung der PVI im zirkulären Punkt-für-Punkt-Verfahren mittels Radiofrequenzablation zeigt die Abbildung 7. Deutlich wird die topographische Nähe des Ablationsbereichs der posterioren Wand des linken Atriums zum Ösophagus.

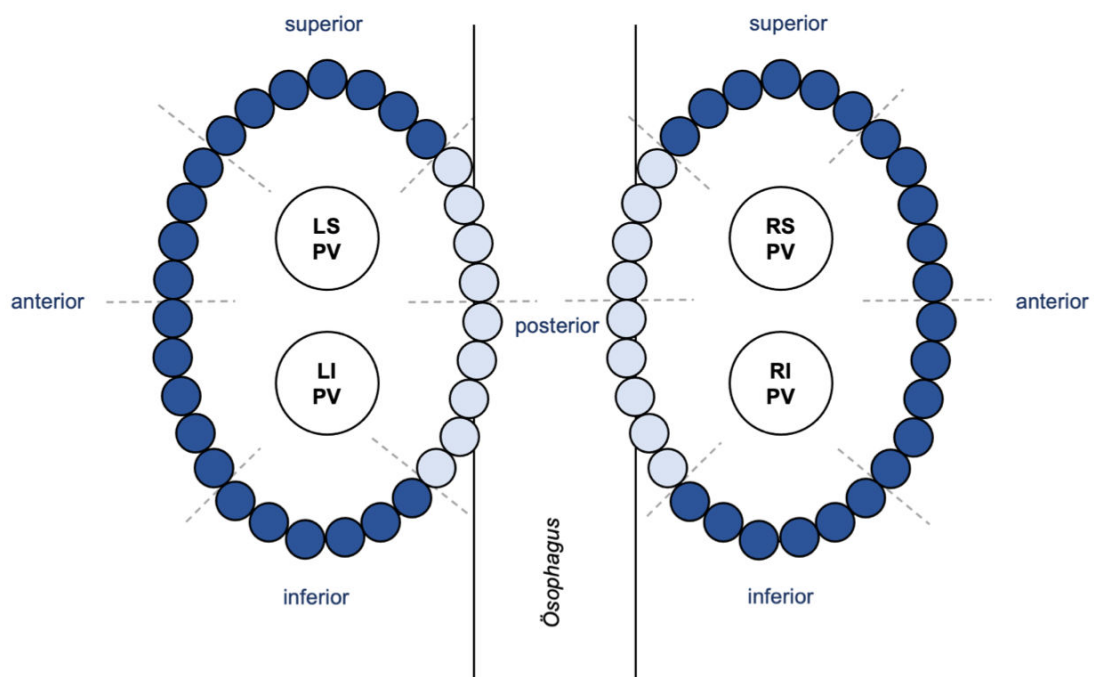


Abb. 7. Topographie der Ablationspunkte im linken Vorhof und anatomische Nähe zum Ösophagus. Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der untersuchten Ablationslinien der WACA (wide antral circumferential ablation line) rund um die jeweils ipsilateralen PV. Zur Orientierung sind die superiore, inferiore, anteriore und posteriore Wand des linken Atriums (LA) gekennzeichnet. Deutlich wird die enge topographische Beziehung der posterioren Wand des LA zum Ösophagus. Entsprechend der angegebenen Richtungen sind die linke superiore Pulmonalvene (LSPV), die linke inferiore Pulmonalvene (LIPV), die rechte superiore Pulmonalvene (RSPV) und die rechte inferiore Pulmonalvene (RIPV) schematisch dargestellt. Die blauen Kreise kennzeichnen die verödeten Punkte (Läsionen) entlang der Ablationslinie in der Peripherie der Pulmonalvenen, wie sie ähnlich mithilfe eines Mappingsystems im Rahmen der PVI veranschaulicht werden können. Die hellen Kreise entsprechen dem Ablationsbereich an der Hinterwand des LA mit dem geringsten Abstand zum Ösophagus, in dem die prozeduralen Parameter analysiert wurden, d. h. links und rechts jeweils postero-superior und postero-inferior.

2.2.4 Ausleitung

Nach erfolgreicher PVI erfolgt die Ausleitung der Sedierung, Zug der Katheter und Schleusen sowie die Anlage einer Z-Naht im Punktionsbereich. Nach zusätzlicher manueller Kompression bis zur Hämostase wird ein Druckverband angelegt. Ein Perikarderguss wird mittels transthorakaler Echokardiographie ausgeschlossen.

Die wachen, ansprechbaren Patient:innen werden zur stationären klinischen und telemetrischen Überwachung auf die kardiologische Normalstation verlegt, der Druckverband für insgesamt acht Stunden unter Bettruhe belassen und nach Kontrolle des Punktionsbereichs entfernt. Anschließend besteht über weitere vier Stunden die Bettruhe fort. Im Rahmen einer zweiten transthorakalen Echokardiographie zur Verlaufskontrolle wird erneut ein Perikarderguss ausgeschlossen. Die orale Antikoagulation wird nach Kontrolle des Punktionsbereichs am gleichen Tag fortgeführt und eine Prophylaxe mit Protonenpumpeninhibitoren, sofern noch nicht bestehend, für insgesamt sechs Wochen eingeleitet. Am Folgetag erfolgte eine erneute Kontrolle des Punktionsbereichs, der peripheren Durchblutung, Motorik und Sensibilität, die Entfernung der Z-Naht und eine 12-Kanal-Ruhe-EKG und bei unauffälligen Befunden die Entlassung nach Hause

2.3 Verfahren der Endoskopie

An dieser Stelle soll das Verfahren der binnen 120 Stunden post interventionem vorgesehenen Endoskopie exemplarisch dargelegt werden. Als Grundlage dient die entsprechende Dokumentation der Untersuchungen. Abweichungen zum endoskopischen Follow-Up der Patient:innen aufgrund individueller Gegebenheiten bleiben unberücksichtigt.

2.3.1 Vorbereitung

Zunächst erfolgt die Einleitung der kontinuierlichen Sedierung mittels fraktionierter Gabe von Propofol unter regelmäßiger Messung von Blutdruck und pulsoxymetrischer Überwachung bei Sauerstoffgabe per Nasenbrille.

2.3.2 Endoskopie

Die Endoskopie wurde ausschließlich durch erfahrene Gastroenterologen durchgeführt. Es erfolgt die Einführung des Endoskops und eine endoskopische Fotodokumentation und Beurteilung von Schleimhaut, Z-Linie, Kardiaschluss und sonstigen Befunden mit besonderem Fokus auf die Frage nach thermischen Läsionen nach PVI.

2.3.3 Definition ösophagealer thermischer Schäden

Ösophageale thermische Läsionen wurden im Rahmen unserer Studie definiert als erythematöse bis erosive Veränderung im Bereich des Ösophagus, also 16 bis 40 cm ab Zahnreihe sowie unter Berücksichtigung individueller Länge nach den Charakteristika der ösophagealen Mucosa. Die Klassifikation erfolgte anhand der Kansas City Classification (Yarlagadda et al., 2019). Es werden hiernach fünf Typen der thermisch bedingten Sekundäreffloreszenzen nach der Tiefe der Verletzung unterschieden, wie sie in der Tabelle 7 beschrieben werden.

Tabelle 7. Klassifikation von EDÖL anhand der Kansas City Classification (KCC)

Typ	Ausmaß der EDÖL
1 Erythem	Mucosa ohne Disruption
2a Ulcus, oberflächlich	Mucosa ist betroffen
2b Ulcus, tief	Muscularis externa ist betroffen
3a Perforation	Ösophageale Perforation ohne Fistelbildung
3b Fistel	Atrioösophageale Fistel (AÖF)

Im Rahmen dieser Arbeit wurden endoskopisch detektierbare ösophageale Läsionen (EDÖL) anhand der Kansas City Classification (KCC) definiert und vergleichbar gemacht. In Abhängigkeit von der Tiefe der thermisch bedingten EDÖL werden fünf Typen als Schweregrade beschrieben. Das Erythem (Typ 1) stellt sich ohne mucosale Disruption dar, während beim oberflächlichen Ulcus (Typ 2a) die Mucosa und beim tiefen Ulcus (Typ 2b) außerdem die Muscularis externa betroffen ist. Schließlich wird die ösophageale Perforation ohne Fistelbildung (Typ 3a) von der mit Bildung einer atrioösophagealen Fistel (AÖF; Typ 3b) unterschieden (Yarlagadda et al., 2019).

2.4 Klinische Verlaufskontrolle (Follow-Up)

Zur ambulanten, klinischen und elektrokardiographischen Verlaufskontrolle nach Durchführung einer Langzeitelektrokardiographie über drei bis sieben Tage bzw. bei Patient:innen mit implantiertem Herzschrittmacher oder Defibrillator in der entsprechenden Kontrolle wurde die Wiedervorstellung nach einem Jahr post interventionem festgelegt. Als Rezidiv wurde eine dokumentierte Episode von Vorhofflimmern bzw. atrialer Tachyarrhythmie über mindestens 30 Sekunden gewertet. Hierbei wurde das Ablaufen der empirischen „blanking period“ von drei Monaten nach Ablation berücksichtigt (Mariani et al., 2015). Außerdem wurden eventuell bestehende Beschwerden, insbesondere gastroösophagealer Genese sowie hinsichtlich des Vorhofflimmerns, erfragt und die bisherige medikamentöse Therapie erneut evaluiert.

2.5 Statistische Analyse

In diesem Abschnitt werden die Methoden der deskriptiven und induktiven Statistik und die hierzu verwendete Software vorgestellt. Das Signifikanzniveau liegt bei $\alpha = 0,05$, sodass $p < \alpha$ als statistisch signifikant bewertet und bei $p \geq \alpha$ die Nullhypothese nicht abgelehnt wurde. Der P-Wert ist an den entsprechenden Stellen angegeben.

2.5.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der statistischen Auswertung der Daten werden kontinuierliche Daten als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Kategorische Daten werden als Zahlen mit Prozentangaben dargestellt. Die Freiheit von atrialen Tachyarrhythmien im Rahmen des Rhythmus-Follow-Up wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Zur Veranschaulichung werden die Daten in Kontingenztabellen, Balkendiagrammen und einer Kaplan-Meier-Kurve zusammengefasst.

2.5.2 Induktive Statistik

Kontinuierliche, als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung dargestellte Daten werden mithilfe des Student's t-test verglichen. Der Vergleich kategorischer Daten erfolgt mittels Chi-Quadrat-Test bzw. Fisher's Exact Test.

2.5.3 Software

Die statistische Sammlung der erhobenen Daten erfolgte mithilfe einer Analyse-Software, die durch unsere Forschungsgruppe entwickelt wurde, um die gefragten Daten aus dem Mappingsystem (CARTO[®]3, Biosense Webster[®], Inc. Irvine, CA, USA) zu transferieren und eine Kompatibilität für Microsoft[®] Excel[®] bzw. IBM[®] SPSS[®] und RStudio herzustellen. Diese Software diente lediglich der internen Datenerhebung und ist nicht frei verfügbar (SmartTouch Analysis Program, Version 2016 und SmartTouch Study, Version 2016). Die weitere Datenverarbeitung und -Sammlung erfolgte mittels Microsoft[®] Excel[®] für Mac (Version 16.57; Microsoft, Redmond, Washington, USA) und die statistische Auswertung der Daten mittels IBM[®] SPSS[®] (Version 22.0; IBM[®] SPSS[®]

Statistics, Armonk, NY, USA) und RStudio (Version 2021.09.0 Build 351, R 4.0.3; RStudio, Boston, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten der Gesamtkohorte

3.1.1 Ein- und Ausschluss von Patient:innen

Nach den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Methoden) wurden von insgesamt 203 Patient:innen, die aufgrund von symptomatischem, paroxysmalen oder persistierendem Vorhofflimmern für die Studienteilnahme infrage kamen, 55 Patient:innen ausgeschlossen, bei denen im Vorfeld zwei oder mehr Ablationen am linken Atrium durchgeführt wurden sowie weitere 17 Patient:innen, die eine postinterventionelle Endoskopie abgelehnt haben. Alle Patient:innen erhielten postinterventionell eine Endoskopie mit der Frage nach endoskopisch detektierbaren ösophagealen Schäden und wurden statistisch analysiert (siehe Abbildung 8).

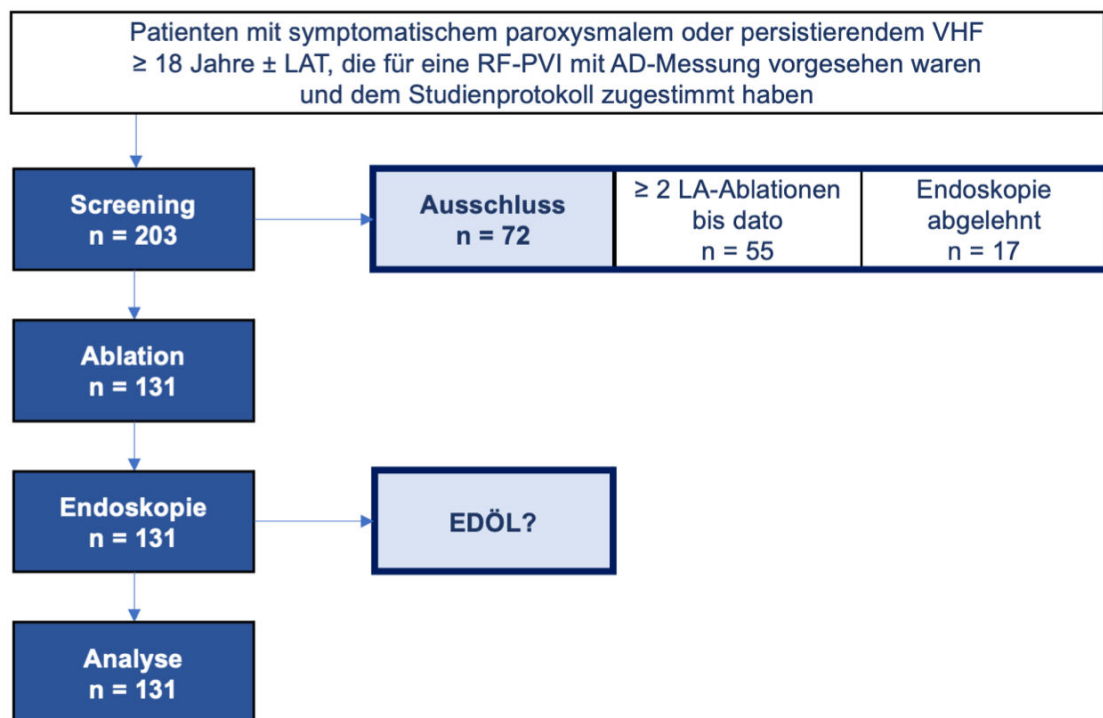


Abb. 8. Flowchart der Patientenrekrutierung. Die Abbildung gibt einen Überblick über die ein- und ausgeschlossenen Patient:innen der Studie. Voraussetzung für die Bewertung zur

primären Eignung der 203 volljährigen Patient:innen war das Vorliegen von symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem VHF mit oder ohne linksatriale Tachykardie (LAT). Nach Ausschluss von 72 der 203 Patient:innen im Falle bereits zwei oder mehr im Vorfeld durchgeführter linksatrialer (LA) Ablationen (55 Patient:innen) oder bei Ablehnung der Endoskopie (17 Patient:innen), verblieben 131 Patient:innen, die in die Studie eingeschlossen wurden. Diese wurden nach RF-PVI (Radiofrequenz-Pulmonalvenenisolation) mit AD-Messung (Anpressdruckmessung) einer endoskopischen Kontrolle zur Detektion möglicher EDÖL (endoskopisch detektierte ösophageale Läsion) unterzogen. Die Daten zu allen 131 Patient:innen wurden anschließend statistisch analysiert.

Die Charakteristika der in die Studie konsekutiv aufgenommenen 131 Patient:innen werden in diesem Kapitel gegliedert nach klinischen Charakteristika (3.1.2), relevanten Vorerkrankungen (3.1.3), relevanter Medikation (3.1.4) und relevanter Laborwerte (3.1.5) dargelegt.

3.1.2 Klinische Charakteristika

Unter den Patient:innen der Kohorte mit einem mittleren Alter von 65,5 ($\pm 10,3$) Jahren und einem Anteil von 57 % männlichen Patienten zeigte sich ein mittlerer Body-Mass-Index (BMI) von 27 kg/m² ($\pm 4,2$ kg/m²). Der CHA₂DS₂-VASc-Score betrug im Durchschnitt 2,5 Punkte ($\pm 1,6$ Punkte), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug im Mittel 60,2 % ($\pm 10,8$ %) und der mittlere Diameter des linken Atriums betrug 40,6 mm ($\pm 7,5$ mm). Im Vergleich der beiden Patientengruppen ohne (–) und mit (+) endoskopischem Nachweis von ösophagealen Läsionen (EDÖL) post ablationem fallen mit Ausnahme des Körpergewichtes und des BMI in den untersuchten klinischen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede auf. Patient:innen mit EDÖL wiesen einen Trend zu einem geringeren BMI bzw. geringeren Körpergewicht auf (siehe Tabelle 8). Der BMI wird definiert als der Quotient aus dem Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (m).

Tabelle 8. Klinische Charakteristika

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert
Lebensjahre	65,5 ± 10,3	65,2 ± 10,3	71,2 ± 7,0	0,17 ¹
Männer, n (%)	75 (57 %)	72 (58 %)	3 (50 %)	1,00 ¹
BMI (kg / m ²)	27,3 ± 4,2	27,4 ± 4,1	24,5 ± 4,1	0,09 ²
Gewicht (kg)	83,3 ± 15,3	83,8 ± 15,3	73,0 ± 11,8	0,09 ²
Größe (cm)	174,4 ± 10,1	174,5 ± 10,2	172,7 ± 6,9	0,66 ²
NYHA-Klasse:	1,7 ± 0,9	1,7 ± 0,9	2,2 ± 1,0	0,22 ³
- NYHA I	68 (52 %)	66 (53 %)	2 (33 %)	
- NYHA II	35 (27 %)	34 (27 %)	1 (17 %)	
- NYHA III	23 (18 %)	20 (16 %)	3 (50 %)	
- NYHA IV	5 (4 %)	5 (4 %)	0 (0 %)	
EHRA-Klasse:	–	–	–	0,19 ⁴
- EHRA I	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
- EHRA IIa	26 (20 %)	25 (20 %)	1 (17 %)	
- EHRA IIb	13 (10 %)	13 (10 %)	0 (0 %)	
- EHRA III	80 (61 %)	77 (62 %)	3 (50 %)	
- EHRA IV	12 (9 %)	10 (8 %)	2 (3 %)	
LVEF (%)	60,2 ± 10,8	60,3 ± 10,4	57 ± 17,4	0,46 ²
LA-Diameter (mm)	40,6 ± 7,5	40,9 ± 7,6	40,4 ± 6,1	0,89 ²
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	2,5 ± 1,6	2,5 ± 1,6	3,3 ± 1,2	0,19 ²

Die Tabelle fasst die zum Zeitpunkt der Intervention erhobenen klinischen Charakteristika der teilnehmenden Patient:innen unter Ausschluss von Vorerkrankungen zusammen. Die erhobenen Werte sind als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung bzw. als absolute Werte mit prozentualem Anteil an der Gesamtzahl der betreffenden Patientengruppe in Klammern angegeben. Die Klassifikation der Symptomschwere bei Vorhofflimmern richtet sich nach der aktuellen Definition der EHRA (European Heart Rhythm Association). Die Klassifikation der Symptomschwere einer Dyspnoesyndromatik erfolgte nach der aktuellen Definition der NYHA (New York Heart Association).

¹ Der Wert resultiert aus dem exakten Fisher-Test.

² Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

³ Der P-Wert bezieht sich auf die Klassen NYHA I-IV.

⁴ Der P-Wert bezieht sich auf die Klassen EHRA I-IV.

BMI: Body-Mass-Index als Quotient aus Körpergewicht (in Kilogramm) und Körpergröße (in Metern) zum Quadrat; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LA-Diameter: Linksatrialer Diameter

3.1.3 Vorerkrankungen

Näherungsweise 57 % der teilnehmenden Patient:innen litten zum Zeitpunkt der Studie an paroxysmalem Vorhofflimmern, bei 37 % persistierte es. Etwa 4 % litten unter atrialer Tachykardie.

Als relevante Komorbiditäten wurden in absteigender Reihenfolge das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (31 %), eine chronische Nierenschädigung (26 %), die Herzinsuffizienz (10 %), eine chronisch-obstruktive Lungenkrankheit (8 %), der Z. n. einer offenen Herzoperation (6 %), eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (5 %) und ein Z. n. Apoplex (4 %) dokumentiert. Als kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden bei allen eingeschlossenen Patient:innen in absteigender Reihenfolge die arterielle Hypertonie (70 %), Dyslipidämien (44 %), Präadipositas (43 %) bzw. Adipositas (22 %) und Diabetes mellitus (11 %) erfasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit Nachweis einer EDÖL wurde – in Analogie zur signifikanten Unterscheidung hinsichtlich BMI bzw. Körpergewicht – unter diesen Kriterien nur für Patient:innen mit Prä- bzw. Adipositas erfasst. Patient:innen mit postinterventioneller EDÖL wiesen signifikant seltener eine Prä-/Adipositas auf als Patient:innen ohne EDÖL.

Tabelle 9. Vorerkrankungen

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert
Paroxysmales VHF	75 (57 %)	70 (56 %)	5 (83 %)	0,41
Persistierendes VHF	51 (39 %)	50 (40 %)	1 (17 %)	0,40
Atriale Tachykardie	5 (4 %)	5 (4 %)	0 (0 %)	1,00
Koronare Herzkrankheit	40 (31 %)	37 (30 %)	3 (50 %)	0,37
Periphere AVK	7 (5 %)	7 (6 %)	0 (0 %)	1,00
Z. n. Apoplex	5 (4 %)	4 (3 %)	1 (17 %)	0,21
Chronische Herzinsuffizienz	13 (10 %)	12 (10 %)	1 (17 %)	0,47
Z. n. offener Herzoperation	8 (6 %)	8 (6 %)	0 (0 %)	1,00
COPD	10 (8 %)	9 (7 %)	1 (17 %)	0,39
Chronisches Nierenschädigung	34 (26 %)	31 (25 %)	3 (50 %)	0,18
Arterielle Hypertonie	92 (70 %)	87 (70 %)	5 (83 %)	0,67
Dyslipidämie	57 (44 %)	55 (44 %)	2 (33 %)	0,70
Diabetes mellitus	14 (11 %)	14 (11 %)	0 (0 %)	1,00
Präadipositas / Adipositas	86 (66 %)	85 (68 %)	1 (17 %)	0,02

Weitere klinische Patientencharakteristika sind in dieser Tabelle zusammengefasst. Grau hervorgehoben sind statistisch signifikante Unterschiede.

VHF: Vorhofflimmern; AVK: Arterielle Verschlusskrankheit; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease bzw. chronisch-obstruktive Lungenkrankheit

3.1.4 Medikation

Relevante Medikamente, die eingeschlossene Patient:innen vor der Intervention einnahmen, werden in Tabelle 10 dargestellt. Als relevant wurden Protonenpumpeninhibitoren als möglicher protektiver Faktor für EDÖL gewertet sowie die Antikoagulation bei Vorhofflimmern.

34 Prozent der Patient:innen nahmen bereits vor der geplanten Katheterablation einen Protonenpumpeninhibitor ein. In Abhängigkeit vom CHA₂DS₂-VASc-Score war zum Zeitpunkt der Studie bei 99 % der Studienteilnehmer:innen eine orale oder subkutan applizierte effektive Antikoagulation verordnet.

Tabelle 10. Relevante Medikation der Patient:innen prae interventionem

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert ¹
Protonenpumpeninhibitor	45 (34 %)	43 (34 %)	2 (33 %)	1,00
Orale Antikoagulation	130 (99 %)	124 (99 %)	6 (100 %)	1,00

Die Tabelle fasst die bis zur Intervention erhaltene Antikoagulation sowie die Anzahl der Patient:innen, die bereits Protonenpumpeninhibitoren vor der Intervention einnahmen, zusammen. Die erhobenen Werte sind als absolute Werte mit prozentualem Anteil an der Gesamtzahl der Patient:innen in Klammern angegeben.

¹ Der Wert resultiert aus dem exakten Fisher-Test.

3.1.5 Laborparameter

In den Blutentnahmen ≤ 24 Stunden prae interventionem zeigte sich ein durchschnittliches Serumkreatinin von $1,09 \pm 0,48$ mg / dL mit einer entsprechenden eGFR von $70,6 \pm 19,6$ mL / min sowie ein CRP von $0,3 \pm 0,44$ mg / dL und eine Leukozytenzahl von $7,2 \pm 2,1 \times 1.000$ / μ L im Mittel (siehe Tabelle 11).

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich der laborchemisch untersuchten Nierenfunktion mit einer schlechteren Nierenfunktion bei Patient:innen mit Nachweis einer EDÖL.

Tabelle 11. Relevante Laborergebnisse prae interventionem (≤ 24 Stunden)

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert ¹
Serum-Kreatinin (mg / dL)	$1,09 \pm 0,48$	$1,07 \pm 0,42$	$1,55 \pm 1,18$	0,02
eGFR (mL / min)	$70,6 \pm 19,6$	$71,3 \pm 19,1$	$56,3 \pm 26,6$	0,07
CRP (mg / dL)	$0,33 \pm 0,44$	$0,34 \pm 0,44$	$0,25 \pm 0,19$	0,63
Leukozyten ($\times 1.000$ / μ L)	$7,2 \pm 2,1$	$7,2 \pm 2,1$	$8,4 \pm 1,9$	0,16

Die Tabelle fasst die vor der Intervention erhobenen relevanten Laborwerte der eingeschlossenen Patient:innen zusammen. Die erhobenen Werte sind als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung angegeben.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-test.

eGFR: Estimated glomerular filtration rate; CRP: C-reaktives Protein

Mit der Frage nach einem möglichen Hinweis auf eine entzündliche Reaktion im Rahmen der Ausbildung einer EDÖL wurden die laborchemischen Entzündungsparameter innerhalb von 24 Stunden post interventionem erfasst. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Patient:innen ohne und mit EDÖL zeigte sich nicht (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. Relevante Laborergebnisse post interventionem (≤ 24 Stunden)

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert ¹
CRP (mg / dL)	1,92 ± 2,57	1,97 ± 2,62	0,92 ± 0,65	0,33
Leukozyten (x 1.000 / µL)	8,6 ± 2,7	8,6 ± 2,7	8,7 ± 2,9	0,98

Die Tabelle fasst die nach der Intervention erhobenen laborchemischen Entzündungsparameter der eingeschlossenen Patient:innen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Patient:innen ohne und mit EDÖL zusammen.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

CRP: C-reaktives Protein

3.2 Daten der Radiofrequenzablation

3.2.1 Allgemeine Prozedurdaten

Die allgemeinen Daten der durchgeführten Radiofrequenzablation ergeben sich aus der Tabelle 13.

Tabelle 13. Allgemeine Prozedurdaten der Radiofrequenzablation

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert¹
Gesamtdauer (min)	134 ± 30	133 ± 30	138 ± 23	0,73
Fluoroskopiedauer (min)	11,7 ± 5,6	11,5 ± 5,0	14,7 ± 8,5	0,18
Gesamtdauer der RF- Applikationen an den posterioren Wandsegmente der WACA (s)	785 ± 323	781 ± 324	871 ± 336	0,51
- RPV	475 ± 223	478 ± 221	403 ± 277	0,93
- LPV	352 ± 132	350 ± 125	388 ± 240	0,50
Gesamtenergie an den posterioren Wandsegmenten der WACA (J)	19.223 ± 8.129	19.065 ± 8.023	22.514 ± 10.403	0,31
Mittlerer Anpressdruck an den posterioren Wandsegmenten der WACA (g)	16,8 ± 3,7	16,1 ± 3,8	16,8 ± 3,7	0,66

Zusammengefasst sind die allgemeinen Prozedurdaten der RF-PVI.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

RPV: Rechte Pulmonalvenen; LPV: Linke Pulmonalvenen; WACA: Wide area circumferential ablation

3.2.2 Dauer der Radiofrequenzapplikationen

In der Zusammenschau der Gesamtdauer der Radiofrequenzapplikationen an der Hinterwand pro Patient:in ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patient:innen ohne und mit postinterventioneller EDÖL (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14. Gesamtdauer der RF-Applikationen (s) pro Patient:in (Hinterwand)

	EDÖL –	n	EDÖL +	n	P-Wert ¹
RPV:	475 ± 227	121	483 ± 113	6	0,93
- RSPV	290 ± 164	121	254 ± 57	6	0,59
- RIPV	191 ± 102	122	229 ± 67	6	0,37
LPV:	350 ± 125	109	388 ± 240	6	0,50
- LSPV	213 ± 94	112	214 ± 140	6	0,98
- LIPV	141 ± 80	109	174 ± 116	6	0,34

Dargestellt ist die gesamte Dauer der Radiofrequenzapplikationen an der Hinterwand pro Patient:in ohne Nachweis eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen ohne (–) und mit (+) EDÖL in Sekunden (s) als Mittelwert ± Standardabweichung bezogen auf die Anzahl (n) der Patient:innen mit durchgeführter Ablation im entsprechenden Bereich.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

RPV: Rechte Pulmonalvenen; RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene; RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene; LPV: Linke Pulmonalvenen, LSPV: Linke superiore Pulmonalvene, LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene

3.2.3 Energie der Radiofrequenzapplikationen

Im Vergleich der Gruppen ohne und mit EDÖL ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der insgesamt aufgewendeten Energie der Radiofrequenzapplikationen an der posterioren Wand des linken Atriums pro Patient:in und jeweiliger Region der PV (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15. Gesamtenergie (J) der RF-Applikationen pro Patient:in (Hinterwand)

	EDÖL –	n	EDÖL +	n	P-Wert ¹
RSPV	7.147 ± 4.027	121	6.407 ± 1.763	6	0,66
RIPV	4.637 ± 2.417	122	6.039 ± 2.130	6	0,17
LSPV	5.238 ± 2.381	112	5.661 ± 4.154	6	0,67
LIPV	3.357 ± 1.961	109	4.407 ± 3.227	6	0,22

Die Tabelle zeigt die Gesamtenergie der RF-Applikationen an der Hinterwand des linken Vorhofs pro Patient:in und jeweiliger Pulmonalvenenregion in Joule (J) als Mittelwert ± Standardabweichung ohne signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen ohne und mit EDÖL.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene; RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene; LSPV: Linke superiore Pulmonalvene, LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene

3.2.4 Mittlerer Anpressdruck während der Radiofrequenzapplikationen

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ohne und mit postinterventioneller EDÖL bezüglich des mittleren Anpressdruckes während der Radiofrequenzapplikation konnte ebenfalls nicht festgestellt werden (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16. Mittlerer Anpressdruck (g) während der RF-Applikation

	EDÖL –	n	EDÖL +	n	P-Wert ¹
RSPV	18,3 ± 5,0	121	19,6 ± 5,9	6	0,55
RIPV	15,2 ± 5,1	122	15,8 ± 6,1	6	0,80
LSPV	17,4 ± 5,9	112	20,4 ± 4,3	6	0,23
LIPV	12,6 ± 4,2	109	14,6 ± 6,8	6	0,26

3.2.5 Force-Time-Integral

Während weder für den aufgewendeten Anpressdruck noch für die Gesamtdauer der Radiofrequenzapplikationen ein signifikanter Unterschied zwischen Patient:innen ohne und mit EDÖL dokumentiert werden konnte (s. o.), zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der betreffenden Gruppen hinsichtlich des Force-Time-Integrals als kombinierter Index aus Anpressdruck und Dauer der RF-Applikation, allerdings nur für die linke inferiore Pulmonalvene. Dabei ist das Force-Time-Integral für die Patient:innen mit EDÖL größer (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17. Force-Time-Integral (g • s)

	EDÖL –	n	EDÖL +	n	P-Wert ¹
RSPV	5.142 ± 2.790	121	4.799 ± 1.241	6	0,77
RIPV	2.764 ± 1.507	122	3.432 ± 1.208	6	0,80

LSPV	3.531 ± 1.663	112	4.337 ± 2.897	6	0,27
LIPV	1.757 ± 1.262	109	2.972 ± 3.267	6	0,04

Im Vergleich der Gruppen ohne und mit EDÖL fällt ein signifikant größeres Force-Time-Integral für die linke inferiore bzw. linke Pulmonalvene bei Patient:innen mit EDÖL als Mittelwert ± Standardabweichung auf.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene; RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene; LSPV: Linke superiore Pulmonalvene, LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene

3.2.6 Force-Power-Time-Integral

Im Vergleich der Gruppen ohne und mit EDÖL fällt analog zum Force-Time-Integral auch für das Force-Power-Time-Integral als kombinierter Index aus Anpressdruck, Dauer und Energie ein signifikanter Unterschied auf, obwohl sich für die einzelnen Parameter, einschließlich der Energie (s. o.), kein signifikanter Unterschied nachweisen ließ. Auch hier zeigte sich der Unterschied nur für die linke inferiore Pulmonalvene. Hierbei ist das Force-Power-Time-Integral für Patient:innen mit EDÖL größer (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18. Force-Power-Time-Integral (g · J)

	EDÖL –	n	EDÖL +	n	P-Wert ¹
RSPV	127.604 ± 69.257	121	119.415 ± 28.710	6	0,77
RIPV	69.401 ± 39.511	122	89.623 ± 31.000	6	0,22
LSPV	88.129 ± 41.716	112	114.215 ± 84.599	6	0,16
LIPV	43.556 ± 35.255	109	83.547 ± 105.940	6	0,02

Im Vergleich der Gruppen ohne und mit EDÖL fällt ein signifikant größeres Force-Power-Time-Integral für die linke inferiore bzw. linke Pulmonalvene bei Patient:innen mit EDÖL als Mittelwert ± Standardabweichung auf.

¹ Der Wert resultiert aus dem Student's t-Test.

RSPV: Rechte superiore Pulmonalvene; RIPV: Rechte inferiore Pulmonalvene; LSPV: Linke superiore Pulmonalvene, LIPV: Linke inferiore Pulmonalvene

3.3 Periprozedurale Komplikationen

3.3.1 Schwerwiegende Komplikationen

Als schwerwiegende Komplikationen im Rahmen der durchgeführten PVI wurden die atrioösophageale Fistel, Perikardtamponade, Gastroparese, transitorische ischämische Attacke, der Apoplex, Myokardinfarkt und Tod definiert. Hierzu ist es weder in der Gruppe mit Nachweis von EDÖL noch in der Gruppe ohne EDÖL gekommen. EDÖL selbst, die alle asymptomatisch verliefen, werden an anderer Stelle aufgeführt.

3.3.2 Geringfügige Komplikationen

Alle periprozeduralen Komplikationen wurden in Tabelle 18 zusammengefasst. Zu diesen ist es in neun Fällen (7 %) gekommen, davon in sechs Fällen (5 %) in der Gruppe ohne Nachweis von EDÖL bzw. in drei Fällen (50 %) statistisch signifikant häufiger in der Gruppe mit Nachweis von EDÖL. Die häufigste Komplikation war das Auftreten eines relevanten Hämatoms (2 %), gefolgt von der Perikarditis und dem bronchopulmonalen Infekt (jeweils 2 %). Einmalig trat eine asymptomatische, milde Pulmonalvenenstenose auf, festgestellt als Zufallsbefund im Rahmen einer Magnetresonanztomographie für eine andere Indikation. In einem Fall wurde eine arteriovenöse Fistel im Punktionsbereich festgestellt. Die zwei Fälle von Perikarditis traten bei Patient:innen mit EDÖL auf, gingen mit einem hämodynamisch nicht relevanten Perikarderguss einher. Alle Komplikationen konnten durch konservative Maßnahmen erfolgreich behandelt werden (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19. Komplikationen

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert
Insgesamt	9 (7 %)	6 (5 %)	3 (50 %)	< 0,01
Leistenhämatom	3 (2 %)	3 (2 %)	0 (0 %)	0,70
Perikarditis	2 (2 %)	0 (0 %)	2 (33 %)	< 0,01
Pneumonie	2 (2 %)	2 (2 %)	0 (0 %)	0,76
Milde Pulmonalvenenstenose	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (17 %)	0,03
Arteriovenöse Fistel (Leiste)	1 (1 %)	1 (1 %)	0 (0 %)	0,82
Schwerwiegende Komplikationen	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,00

Die Tabelle stellt die als geringfügig definierten Komplikationen im Rahmen der PVI in absteigender Häufigkeit sowie im Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Nachweis von EDÖL zusammen.

3.4 Daten der Endoskopie

In diesem Abschnitt sollen die im Rahmen der postinterventionellen Endoskopie erhobenen relevanten Befunde aufgeführt werden. Zunächst wird eine allgemeine Übersicht gegeben, bevor nachfolgend eine Zusammenfassung der EDÖL und schließlich der spezifischen Verlaufskontrolle derselben folgt.

3.4.1 Allgemeine Daten der Endoskopie

Inhalt der Studie war eine endoskopische Kontrolle mit der Frage nach thermischem ösophagealem Schaden innerhalb von 120 Stunden nach Abschluss der Katheterablation. In Abhängigkeit von medizinischen und organisatorischen Gründen erfolgte die Endoskopie bei allen Patient:innen im arithmetischen Mittel nach 2,79 Tagen (Median: 2,0). Die endoskopische Kontrolle nach PVI wurde komplikationslos bei allen eingeschlossenen Patient:innen durchgeführt.

3.4.2 Nachgewiesene EDÖL

Bei 4,6 % der Untersuchten (6 von 131) ließ sich endoskopisch ein ösophagealer Schaden nachweisen, der als Folge einer thermischen Schädigung in Assoziation zur stattgehabten PVI gewertet wurde. Alle betreffenden Patient:innen zeigten sich bezüglich der EDÖL asymptomatisch. Die Befunde der im Rahmen der ersten endoskopischen Kontrolle darstellbaren Läsionen werden in der nachfolgenden Übersicht zusammengefasst. Bei den endoskopisch erfassten Effloreszenzen handelt es sich zumeist um erythematöse Erosionen oder Ulzerationen von rundlicher oder länglicher Formation mit oder ohne Fibrinbelag, die 22 bis 33 cm ab Zahnreihe lokalisiert sind und zwei Millimeter (mm) bis vier Centimeter (cm) messen, wobei ein Fibrinbelag insbesondere in den endoskopischen Kontrollen nachzuweisen war, die später als einen Tag post interventionem durchgeführt wurden. Die entsprechenden endoskopischen Befunde sind in Abbildung 9 a-f dargestellt.

Die endoskopischen Nachkontrollen bei positivem Befund waren für alle Patient:innen vorgesehen.

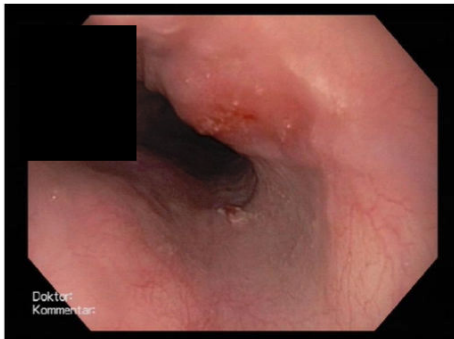


Abb. 9 a, EDÖL Nr. 1:

Am zweiten Tag post interventionem zeigten sich im Ösophagus bei ca. 25 cm ab Zahnreihe zwei erythematöse, partiell fibrinbelegte Erosionen (ca. 20 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar sind: KCC-Typ 2a.
(Gerät: Olympus GIF-H180J, SN 2000421)

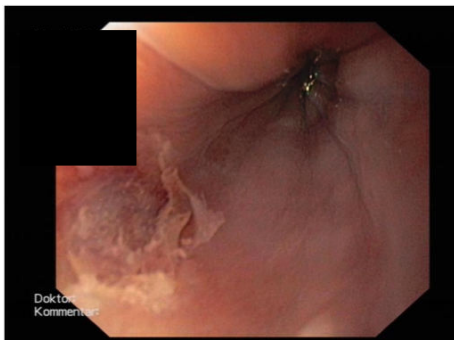


Abb. 9 b, EDÖL Nr. 2:

Am ersten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 30 cm ab Zahnreihe eine erythematöse, oberflächliche, längliche Läsion (ca. 20 x 40 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar ist: KCC-Typ 2a.
(Gerät: Olympus GIF-Q180, SN 2808754)

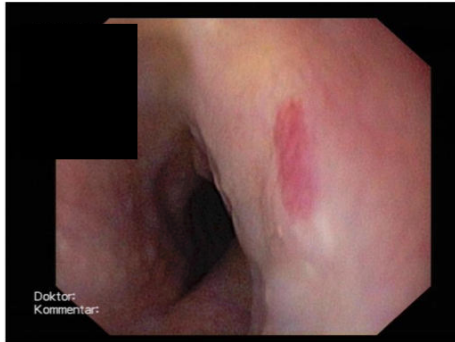


Abb. 9 c, EDÖL Nr. 3:

Am ersten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 22 cm ab Zahnreihe eine erythematöse, nicht erhabene, verwaschene Läsion (ca. 3 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar ist: KCC-Typ 1. (Gerät: Olympus GIF-1TQ160, SN 2403087)

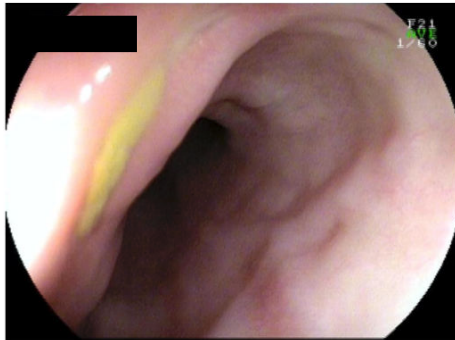


Abb. 9 d, EDÖL Nr. 4:

Am vierten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 30 cm ab Zahnreihe eine längliche Ulzeration mit leichter Umgebungsreaktion (ca. 6 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar ist: KCC-Typ 2a. (Gerät: Fujinon 6G201A01)



Abb. 9 e, EDÖL Nr. 5:

Am dritten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 31 ab Zahnreihe eine kreisförmige Erosion (ca. 10 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar ist: Typ 2a. (Gerät: Olympus GIF-Q180, SN 2808754)

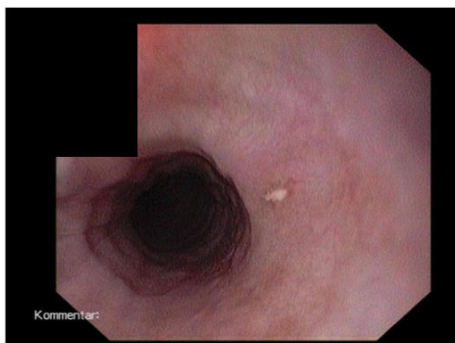


Abb. 9 f, EDÖL Nr. 6:

Am dritten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 33 cm ab Zahnreihe eine mit einer thermischen Läsion vereinbare fissurale Läsion (ca. 5 x 2 mm): Typ 2a. (Gerät: Olympus GIF-1TQ160, SN 2403087)

Abb. 9. Endoskopie mit Nachweis von EDÖL nach PVI. In Abbildung 9a-f werden die im Rahmen der ersten endoskopischen Untersuchung post interventionem detektierten ösophagealen Läsionen dargestellt.

3.4.3 Verlaufskontrolle der EDÖL

Von den Patient:innen mit Nachweis einer postinterventionellen EDÖL wurde eine endoskopische Verlaufskontrolle binnen ein bis zwei Wochen post

interventionem angestrebt und in vier von sechs Fällen durchgeführt. Zwei Patient:innen entschieden sich gegen weitere Nachkontrollen. In zwei Fällen zeigte sich die vorbeschriebene Läsion bereits in der zweiten endoskopischen Kontrolle abgeheilt. In einem Fall wurde eine dritte endoskopische Verlaufskontrolle durchgeführt. Dabei zeigte sich die Läsion verheilt. In einem weiteren Fall zeigte sich in der zweiten endoskopischen Kontrolle keine wesentliche Änderung des Befundes. Eine dritte Kontrolle fand aufgrund der fehlenden Einverständniss des Patienten nicht statt. Die nachfolgende Abbildung soll eine Übersicht über den zeitlichen Verlauf und die erhobenen Befunde der endoskopischen Kontrollen bei den Patient:innen mit EDÖL geben. Die übrigen Patient:innen haben sich gegen eine erneute endoskopische Kontrolle entschieden. Die Verlaufskontrollen werden zur besseren Übersichtlichkeit in Abbildung 10 zusammengefasst.

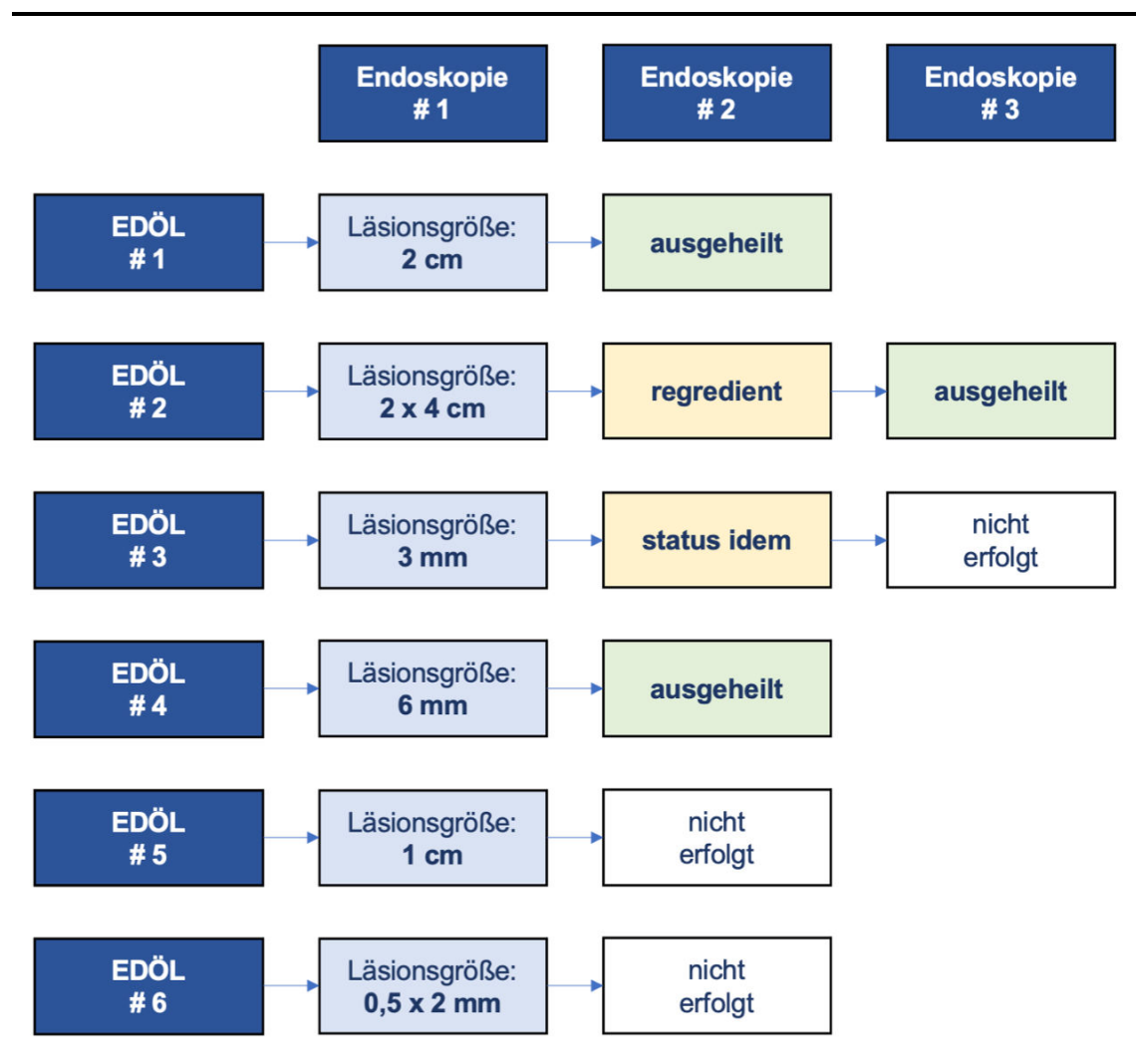


Abb. 10. Übersicht über die endoskopische Verlaufskontrolle bei EDÖL. Die Abbildung stellt eine Übersicht über die endoskopische Verlaufskontrolle der bei sechs von 131 Patient:innen nachgewiesenen EDÖL dar. Angegeben wird der jeweilige Durchmesser des Erstbefundes. Für die zweite endoskopische Kontrolle wird angegeben, ob der Befund ausgeheilt (zwei Fälle), regredient (ein Fall) oder im Wesentlichen unverändert (ein Fall) war. Eine dritte endoskopische Verlaufskontrolle eines vorbeschriebenen regredienten Befundes zeigte schließlich eine ausgeheilte EDÖL. Drei Patient:innen haben einer erneuten Kontrolle nicht zugestimmt.

In Abbildung 10 a-b zeigt sich die endoskopische Untersuchung eines Patienten mit Nachweis einer thermischen Läsion an Tag 2 post interventionem bis hin zum Befund der Ausheilung an Tag 8 nach der Ablation.

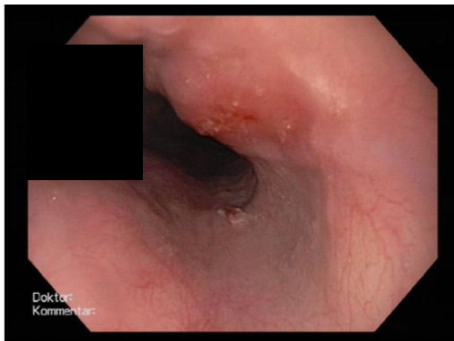


Abb. 10 a:

Am zweiten Tag post interventionem zeigten sich im Ösophagus bei ca. 25 cm ab Zahnreihe zwei erythematöse, partiell fibrinbelegte Erosionen (ca. 20 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar sind: KCC-Typ 2a. (Gerät: Olympus GIF-H180J, SN 2000421)



Abb. 10 b:

Am achten Tag post interventionem zeigte sich in der endoskopischen Verlaufskontrolle eine komplette Ausheilung der vorbeschriebenen ösophagealen Mucosaläsionen bei insgesamt unauffälliger Ösophagusschleimhaut. (Gerät: Olympus GIF-H180J, SN 2104364)

Abb. 10. Endoskopische Verlaufskontrolle der EDÖL Nr. 1. Dargestellt ist der endoskopische Befund einer thermischen Läsion des Ösophagus an Tag 2 und Tag 8 post interventionem bis zur Ausheilung.

Abbildung 11 a-c zeigt die Befunde der endoskopischen Verlaufskontrolle der größten identifizierten EDÖL. Infolge des endoskopischen Nachweises der EDÖL am ersten Tag post interventionem erfolgten die weiteren endoskopischen Verlaufskontrollen zwei und sechs Wochen später. Nach zwei Wochen stellte

sich die Läsion deutlich regredient dar. Nach sechs Wochen zeigte sich eine kleine, kaum abgrenzbare Mucosaalteration mit narbiger Veränderung nach abgeheiltem oberflächlichem Ulcus.

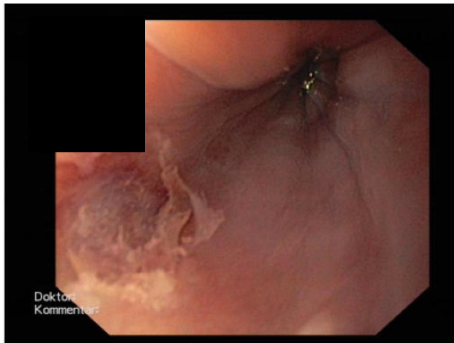


Abb. 11 a:

Am ersten Tag post interventionem zeigte sich im Bereich des mittleren Ösophagus bei ca. 30 cm ab Zahnreihe ein superfizieller, erythematöser, erosiver, ca. 40 x 20 mm messender Mucosadefekt als Hinweis auf eine ablationsassoziierte thermische Schädigung: KCC-Typ 2a.

(Gerät: Olympus GIF-Q180, SN 2808754)

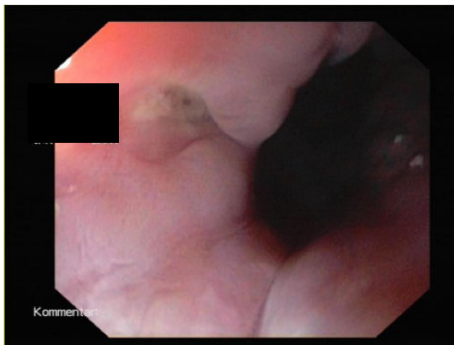


Abb. 11 b:

Am 15. Tag nach der Intervention stellte sich im Bereich des vorbeschriebenen ösophagealen Defekts ein fibrinbelegtes, kleines, oberflächliches Ulcus im Sinne einer deutlich residuellen, abheilenden Läsion dar.

(Gerät: Olympus GIF-1TQ160, SN2403087)

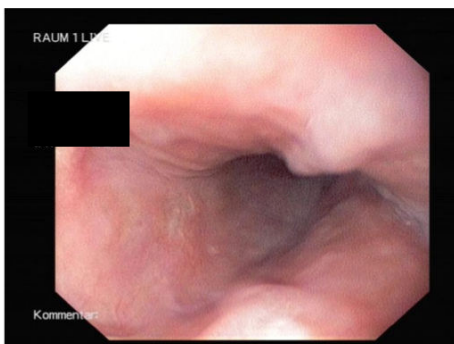


Abb. 11 c:

Am 41. Tag nach der Ablation zeigte sich im Bereich der beschriebenen Läsion eine kleine, kaum abgrenzbare Mucosaalteration mit narbiger Veränderung nach abgeheiltem oberflächlichem Ulcus.

(Gerät: Olympus GIF-1TQ160, SN 2403087)

Abb. 11. Endoskopische Verlaufskontrolle der EDÖL Nr. 2. Dargestellt ist der endoskopische Befund einer thermischen Läsion des Ösophagus an Tag 1, Tag 15 und Tag 41 post interventionem bis zur Ausheilung.

Im Falle des in Abbildung 12 a-b dargestellten Befundes einer EDÖL am ersten Tag post interventionem zeigte sich der endoskopische Befund am 20. Tag nach der Ablation idem zum Vorbefund.

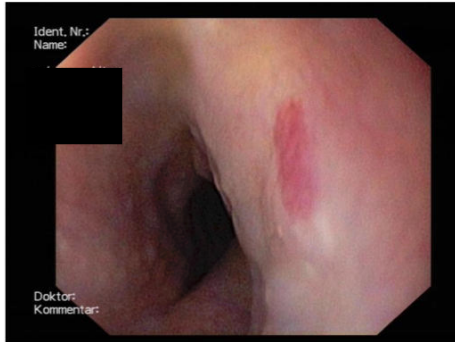


Abb. 12 a:

Am ersten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 22 cm ab Zahnreihe eine erythematöse, nicht erhabene, verwaschene Läsion (ca. 3 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar ist: KCC-Typ 1. (Gerät: Olympus GIF-1TQ160, SN 2403087)

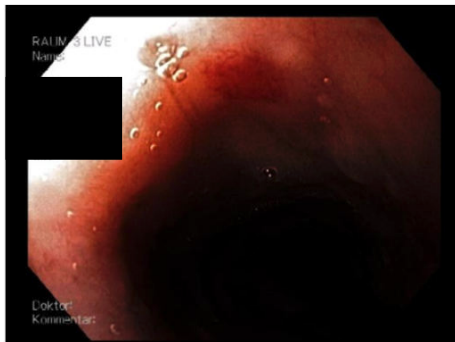


Abb. 12 b:

Am 20. Tag post interventionem zeigt sich im Ösophagus bei ca. 22 cm ab Zahnreihe die vorbeschriebene erythematöse, nicht erhabene, verwaschene Läsion (ca. 2–3 mm) idem zum Vorbefund. Bei der Bildübertragung lag ein technischer Fehler vor, wodurch es stellenweise verdunkelt erscheint. (Gerät: Olympus GIF-H180, SN 2206780)

Abb. 12. Endoskopische Verlaufskontrolle der EDÖL Nr. 3. Dargestellt ist der endoskopische Befund einer thermischen Läsion des Ösophagus an Tag 1 und Tag 20 post interventionem mit stabilem Befund in der zweiten endoskopischen Kontrolle.

Die am ersten postinterventionellen Tag endoskopisch dargestellte Läsion (siehe Abbildung 13 a-b) präsentierte sich in der Verlaufskontrolle des 20. postinterventionellen Tages ohne Progress.



Abb. 13 a:

Am vierten Tag post interventionem zeigte sich im Ösophagus bei ca. 30 cm ab Zahnreihe eine längliche Ulzeration mit leichter Umgebungsreaktion (ca. 6 mm), die mit einer thermischen Schädigung nach Katheterablation vereinbar ist: KCC-Typ 2a. (Gerät: Fujinon 6G201A01)

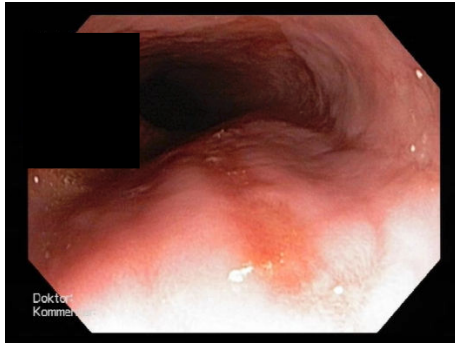


Abb. 13 b:

Im weiteren Verlauf zeigte sich im Ösophagus bei ca. 30 cm ab Zahnreihe kein Hinweis auf eine Ulzeration im Sinne einer abgelaufenen Ausheilung.
(Gerät: PCFH 180AI SN: 2800576)

Abb. 13. Endoskopische Verlaufskontrolle der EDÖL Nr. 4. Dargestellt ist der endoskopische Befund einer thermischen Läsion des Ösophagus an Tag 4 und Tag 433 post interventionem bis zur Ausheilung.

Eine am 4. Tag post interventionem endoskopisch dargestellte längliche Ulzeration zeigt sich in der endoskopischen Verlaufskontrolle nach ca. einem Jahr ausgeheilt.

3.4.4 Sonstige pathologische Befunde der Endoskopie

Pathologische Nebenergebnisse, die sich aus der Endoskopie ergeben haben, sind in der Tabelle 20 zusammengefasst.

Tabelle 20. Pathologische Nebenergebnisse der Endoskopie

	Gesamt (n = 131)	EDÖL – (n = 125)	EDÖL + (n = 6)	P-Wert
Alle Pathologien	120 (92 %)	116 (93 %)	4 (67 %)	0,13
Ösophagitis	23 (18 %)	22 (18 %)	1 (17 %)	0,90

In dieser Tabelle ist einerseits die Inzidenz aller pathologischen Befunde aufgezeigt und andererseits die Inzidenz der Ösophagitis. Weitere Nebenergebnisse werden an dieser Stelle aufgrund der fehlenden Relevanz für diese Arbeit nicht exakt aufgeführt, beinhalteten aber im Wesentlichen Gastritiden, Refluxerkrankungen, Glykogenakanthosen und andere.

3.5 Vergleich der Patientendaten und Prozedurdaten

Im Rahmen der statistischen Datenauswertung konnten mehrere mögliche Risikofaktoren für die Entstehung thermisch induzierter, endoskopisch

detektierbarer ösophagealer Läsionen (EDÖL) bei anpressdruckgeführter PVI identifiziert werden.

3.5.1 Hohes präprozedurales Serumkreatinin

Bei allen Patient:innen wurde die Nierenfunktion laborchemisch mittels Serumkreatinin (in mg/dL) ≤ 24 Stunden vor der Prozedur erfasst. Patient:innen mit einem hohen Serumkreatinin wiesen signifikant häufiger EDÖL auf (siehe Abbildung 14; siehe 3.1.5 Laborparameter).

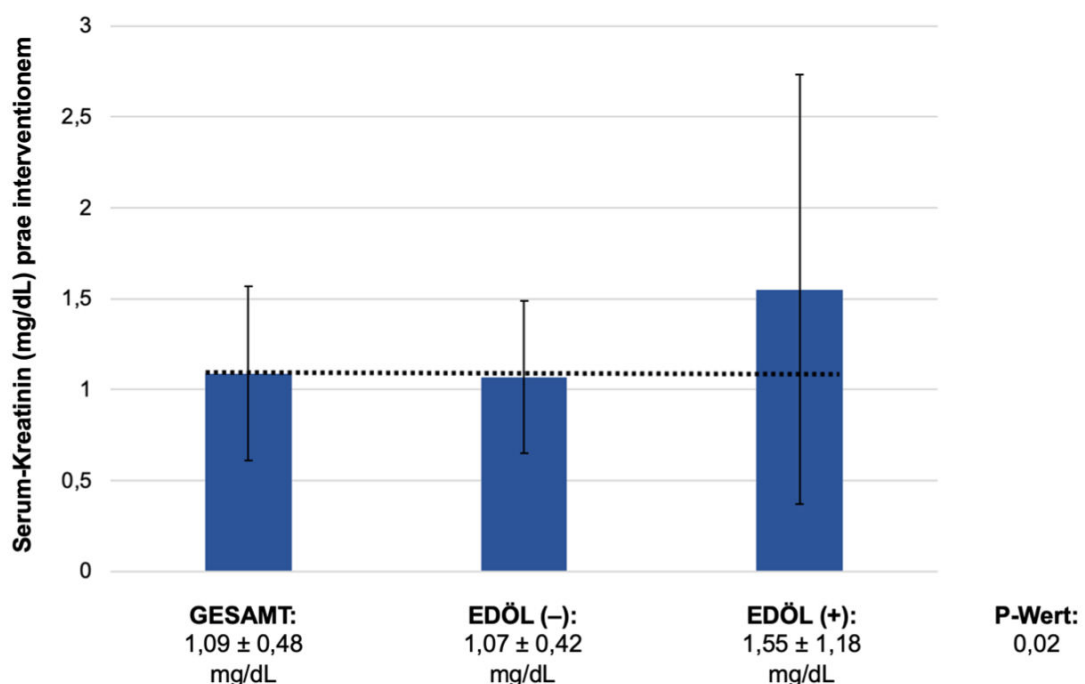


Abb. 14. Höheres Serum-Kreatinin bei Patient:innen mit EDÖL. Teilnehmende mit endoskopischem Nachweis von EDÖL (EDÖL +) wiesen ≤ 24 Stunden prae interventionem mit 1,55 mg/dL im Mittel ($\bar{x}$) ein höheres Serum-Kreatinin auf als Teilnehmende ohne Läsion (EDÖL -) mit $\bar{x} = 1,07$ mg/dL.

3.5.2 Niedriger BMI, Körpergewicht, Präadipositas und Adipositas

Patient:innen mit einem niedrigen Body-Mass-Index (BMI), definiert als der Quotient aus dem Körpergewicht (kg) und dem Quadrat der Körpergröße (cm), entwickelten häufiger EDÖL (siehe Abbildung 15; siehe 3.1.2 Klinische Charakteristika).

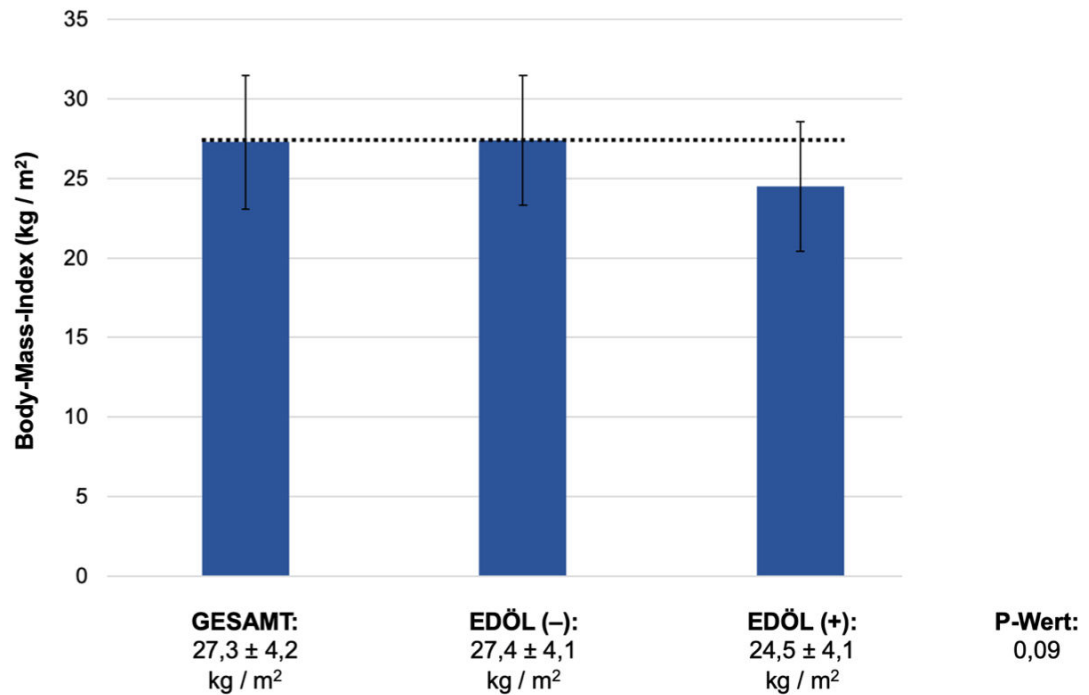


Abb. 15. Niedriger BMI und das Auftreten von EDÖL. Patient:innen mit endoskopischem Nachweis von Läsionen (EDÖL +) hatten mit 24,5 im Mittel ($\bar{x}$) einen niedrigeren Body-Mass-Index (BMI) als Patient:innen ohne Läsion (EDÖL -) mit $\bar{x} = 27,4$.

Der gleiche signifikante Zusammenhang präsentierte sich dementsprechend bei Patient:innen mit niedrigem Körpergewicht (siehe Abbildung 16).

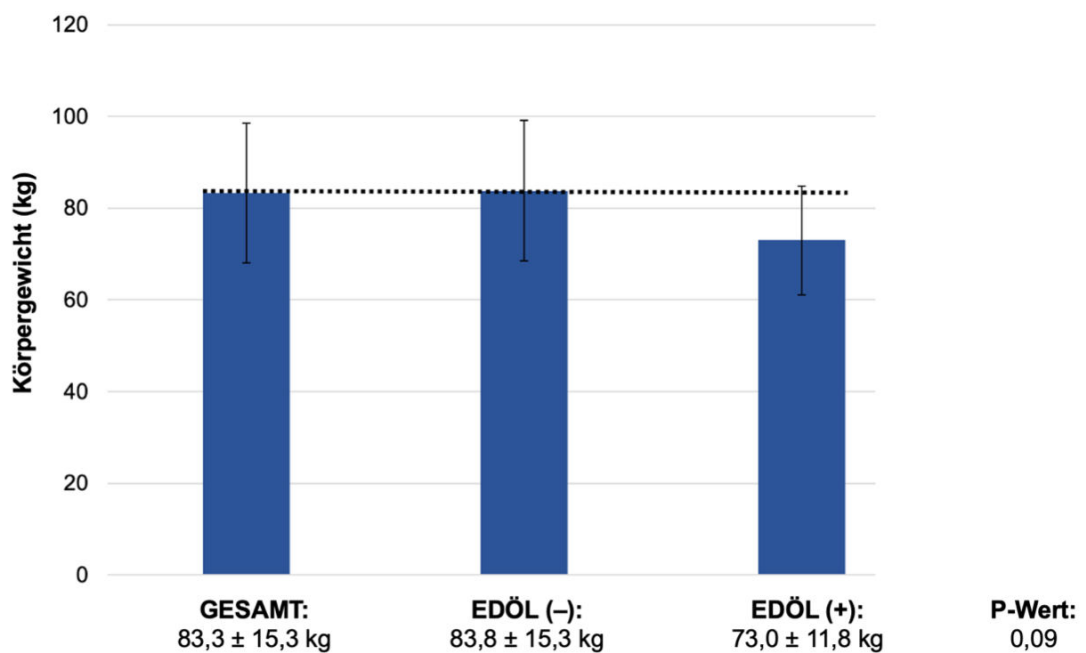


Abb. 16. Geringes Körpergewicht und das Auftreten von EDÖL. Die Proband:innen mit endoskopischem Nachweis von Läsionen (EDÖL +) hatten mit 73 kg im Mittel ($\bar{x}$) ein geringeres Körpergewicht als Proband:innen ohne Läsion (EDÖL –) mit $\bar{x} = 83,8$ kg.

Unter den 86 von insgesamt 131 Teilnehmenden mit Präadipositas (43 %) bzw. Adipositas (22 %) wurde nur in einem Fall eine EDÖL nachgewiesen (siehe 3.1.3 Vorerkrankungen).

3.6 Klinische Verlaufskontrolle

Die klinische Verlaufskontrolle unter für die Studie definierten Bedingungen (siehe Methoden) erfolgte bei 119 Patient:innen (91 %). Für die übrigen Patient:innen konnte aus persönlichen oder gesundheitlichen Gründen, die nicht im Zusammenhang mit der Prozedur, EDÖL oder VHF stehen, das Follow-Up nicht unter Erfüllung aller definierten Voraussetzungen durchgeführt werden. Die geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein arrhythmiefreies Überleben bei einer medianen Follow-Up-Zeit von 12 Monaten (IQR 9;18) betrug 74 % für Patient:innen mit paroxysmalem und persistierendem VHF (siehe Abbildung 17).

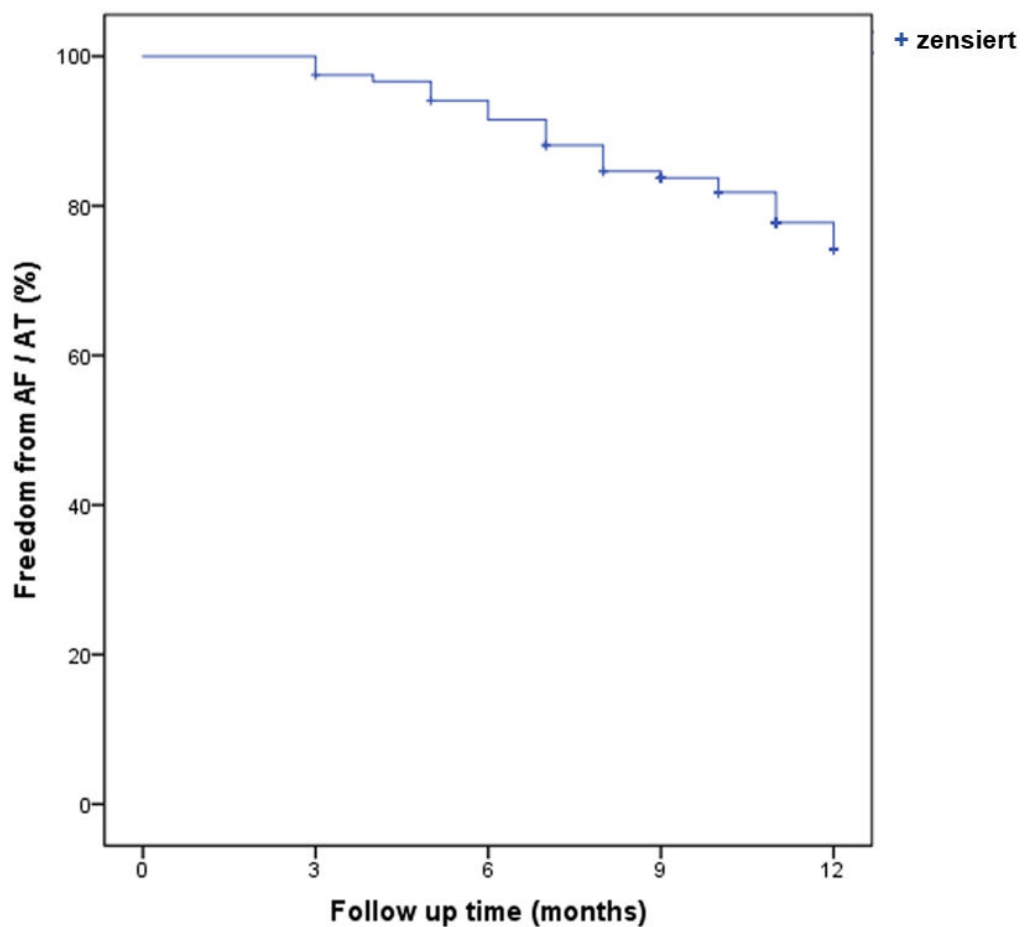


Abb. 17. Kaplan-Meier-Kurve zum 1-Jahres Überleben ohne Nachweis einer relevanten Arrhythmie. Das ereignisfreie Überleben nach RF-PVI mit Anpressdruckmessung im Sinne der Abwesenheit von Vorhofflimmern (VHF) bzw. atrialer Tachykardie (AT) wurde mittels Kaplan-Meier-Methode berechnet und graphisch dargestellt. Die Y-Achse zeigt den Anteil der Patient:innen ohne Rezidiv (%) und die X-Achse die Zeit des Follow-Up in Monaten.

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung

4.1.1 Einleitung und Fragestellung

Die Hypothese dieser Studie war es, dass eine anpressdruckgeführte RF-PVI ohne Verwendung eines ösophagealen Temperaturmonitorings (ÖTM) seitens Sicherheit bezogen auf das Auftreten von Ösophaguskomplikationen praktikabel ist. Zur Evaluation dieser Hypothese haben wir die Patient:innen postprozedural sowohl klinisch als auch hinsichtlich der Entstehung thermisch induzierter, endoskopisch detektierbarer ösophagealer Läsionen (EDÖL) mittels Endoskopie untersucht. Dabei wurde die Frage nach der Inzidenz von EDÖL (1.), deren klinischem Verlauf (2.) und möglicher Einflussfaktoren auf die Entstehung von EDÖL (3.) gestellt. Eventuelle Einflussfaktoren auf die Entwicklung von EDÖL wurden insbesondere mit dem Fokus auf prozedurale Parameter der RF-PVI und Patientencharakteristika erfasst. Ferner wurde der klinische Erfolg des Eingriffes hinsichtlich der Freiheit von atrialen Tachyarrhythmien untersucht.

4.1.2 Methoden

Im Rahmen dieser monozentrischen Beobachtungsstudie mit prospektiver Datenerfassung wurden unter Vorhofflimmern leidende Patient:innen als Kohorte zwecks Durchführung einer anpressdruckgesteuerten RF-PVI konsekutiv eingeschlossen.

Die Patientencharakteristika, prozedurale Daten und Komplikationen wurden prospektiv erfasst und retrospektiv ausgewertet. Hierbei wurden die Daten der Patient:innen mit und ohne endoskopischem Nachweis ösophagealer Läsionen miteinander verglichen. Bezüglich der durchgeführten Pulmonalvenenisolation (PVI) wurden die Ablationsdaten an der posterioren Wand des linken Atriums erfasst, d. h. der jeweils postero-superiore und der postero-inferiore Anteil der weit antralen zirkumferenziellen Ablationslinie rund um die links- und rechtsseitigen Pulmonalvenen. Aus Sicherheitsgründen wurde für diese Bereiche

ein maximaler Anpressdruck von 40 Gramm, eine maximale Ablationsdauer von 30 Sekunden und eine maximale abzugebende Leistung von 30 Watt festgelegt. Das Force-Time-Integral (FTI) und das Force-Power-Time-Integral (FPTI) wurden als Ablationsindizes aus den genannten Parametern berechnet. Innerhalb von 120 Stunden post interventionem wurde eine Endoskopie zur Detektion ösophagealer thermischer Schäden durchgeführt. Zur Erfassung des klinischen Erfolgs der PVI wurde ein Rhythmus-Follow-Up mit Langzeit-EKG und ggf. Telefoninterviews durchgeführt.

4.1.3 Ergebnisse

Bei 131 Patient:innen (43 % weiblich, $65,5 \pm 10,3$ Jahre, $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc-Score} = 2,5 \pm 1,6$) wurde eine anpressdruckgesteuerte RF-PVI ohne ösophageales Temperaturmonitoring durchgeführt. Alle Pulmonalvenen wurden erfolgreich isoliert. Bei sechs (4,6 %) Patient:innen konnten asymptotische EDÖL nachgewiesen werden. Bei diesen zeigte sich ein signifikant höheres Serum-Kreatinin ($1,55 \pm 1,18$ vs. $1,07 \pm 0,42$ mg/dL, $P = 0,016$) und ein signifikant niedrigerer BMI ($27,4 \pm 4,1$ vs. $24,5 \pm 4,1$, $P = 0,09$) im Vergleich zu Patient:innen ohne EDÖL. Ausschließlich an Ablationsstellen im Bereich der linken, hinteren Unterseite rund um die Pulmonalvenen, präsentierte sich bei Patient:innen mit EDÖL ein höheres FTI und FPTI (2973 ± 3267 vs. 1757 ± 1262 g • s, $P = 0,042$; 83547 ± 105940 vs. 43556 ± 35255 g • J, $P = 0,022$). Die Komplikationsrate lag bei 7 % und beinhaltete ausschließlich geringfügige Komplikationen. Atrioösophageale Fisteln oder andere schwerwiegende Komplikationen traten in keinem Fall auf. Die Freiheit von Vorhofflimmern bzw. atrialer Tachykardie betrug 74 % als geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein arrhythmiefreies Überleben nach einer medianen Follow-Up-Zeit von 12 Monaten (IQR 9;18).

Die Inzidenz von EDÖL nach durchgeführter RF-PVI unter Anpressdruckmessung ohne Verwendung eines ösophagealen Temperaturmonitorings war mit 4,6 % gering.

4.2 Vergleich mit anderen Studien

4.2.1 RF-Ablation mit ösophagealem Temperaturmonitoring

Um der Entwicklung ösophagealer Fisteln als potenziell letale Komplikation der PVI vorzubeugen, wurde das intraluminale, ösophageale Temperaturmonitoring eingeführt (Singh et al., 2008). Ziel dieser Methode ist es, bestimmte Temperaturgrenzen nicht zu überschreiten und so den möglichen ösophagealen Schaden gering zu halten. Die Obergrenzen der Temperatur werden in Abwägung von Effizienz versus Sicherheit bis heute nicht einheitlich festgelegt und reichen zumeist von 38,5°C bis 41°C (Grosse Meininghaus et al., 2021; Halm et al., 2010; Singh et al., 2008; Halbfass et al., 2017).

Verschiedene Studien wiesen bereits darauf hin, dass eine signifikante Reduktion ösophagealer Läsionen dadurch nicht erreicht wird (Grosse Meininghaus et al.; 2021, Koranne et al., 2016).

4.2.2 RF-Ablation mit Anpressdrucksteuerung

Durch eine anpressdruckgesteuerte Ablation können die Ablations- und die Prozedurdauer reduziert werden. Durch Optimierung der Stärke des Anpressdruckes soll eine ineffektive Läsionsbildung durch zu niedrigen Anpressdruck und eine zu hohe Stärke des Anpressdruckes mit der möglichen Folge ablationsbedingter Schäden wie die Ausbildung von EDÖL bzw. AÖF vermieden werden (Martinek et al., 2012, Reddy et al., 2015). Eine randomisierte Studie von Conti et al., 2018 zeigte hingegen keine signifikante Reduktion der RF-Ablationsdauer.

4.2.3 Inzidenz von EDÖL bei RF-PVI im Vergleich

Die Inzidenz von EDÖL nach RF-PVI zeigt sich im Vergleich verschiedener Studien mit signifikanten Abweichungen. Kombinierte Indizes zur Festlegung von aufgewandter Energie, Zeit und ggf. aufgewandtem Anpressdruck wurden in unserer Studie als möglicher Einflussfaktor auf die Inzidenz von EDÖL identifiziert. In diesem Abschnitt sollen daher andere Studien hinsichtlich der Inzidenz von EDÖL nach RF-PVI miteinander verglichen werden.

4.2.4 Überblick über Ergebnisse zur EDÖL-Inzidenz anderer Studien

In Tabelle 21 wird die Inzidenz von EDÖL nach durchgeführter RF-PVI aufgeführt, die absolute Anzahl der Proband:innen sowie die absolute Anzahl von EDÖL. Gemessen an der Gesamtzahl der in den Studien erfassten 3.129 Proband:innen mit Nachweis von EDÖL in 451 Fällen, ergibt sich eine Inzidenz von EDÖL in Höhe von 14,4 %.

Eine Metaanalyse unter Einschluss von insgesamt 25 Studien (Ha et al., 2019) zeigte eine EDÖL-Prävalenz von insgesamt 11 % (95 % KI, 6–15 %). Für ulzerierte EDÖL betrug die Prävalenz 5 % (95 % KI, 3–7%).

In den oben beschriebenen Fällen liegt die Prävalenz (11 %) bzw. Inzidenz (14,4 %) von EDÖL post ablationem deutlich über der Inzidenz von EDÖL im Rahmen unserer Studie. Diese lag bei 4,6 % gemessen an 131 Patient:innen, von denen bei sechs Patient:innen eine EDÖL nachgewiesen werden konnte. Durch die geringe Inzidenz von EDÖL bei gegebener Patient:innenzahl war eine Prädiktorenanalyse nicht sinnvoll möglich (siehe 4.3 Limitationen).

Tabelle 21. Inzidenz von EDÖL im Rahmen von Studien zur Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern

Studie	Probanden	EDÖL (absolut)	EDÖL (relativ)
Badger et al., 2009	41	5	12,20 %
Contreras-Valdes et al., 2011	219	42	19,18 %
Daly et al., 2018	16	3	18,75 %
Di Biase et al., 2009	50	13	26,00 %
Di Biase et al., 2010	93	15	16,13 %
Halbfass et al., 2017	832	150	18,03 %
Halm et al., 2010	185	27	14,59 %
Kaneshiro et al., 2020 ¹	170	38	22,35 %
Kaneshiro et al., 2020 ²	101	37	36,63 %
Kiuchi et al., 2016	160	6	3,75 %
Knopp et al., 2014	425	48	11,29 %
Leite et al., 2011	45	0	0,00 %
Martinek et al., 2009 ³	175	5	2,86 %
Martinek et al., 2009 ⁴	31	1	3,23 %
Martinek et al., 2010	267	6	2,25 %
Müller et al., 2015	80	13	16,25 %
Singh et al., 2008	81	9	11,11 %
Tilz et al., 2010	25	15	60,00 %
Yamasaki et al., 2011	104	10	9,62 %
Zellerhoff et al., 2010	29	8	27,59 %
Gesamt	3.129	451	14,41 %

Die Tabelle fasst die Inzidenz von endoskopisch detektierten ösophagealen Läsionen (EDÖL) nach durchgeführter Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern gemessen an der absoluten Probandenzahl zusammen. Die zugrundeliegenden Studien wurden alphabetisch nach Erstautoren geordnet. Gemessen an der resultierenden Gesamtzahl der Probanden unter Zusammenfassung aller ausgewählten Studien ergibt sich eine Inzidenz von EDÖL in Höhe von 14,41 %.

Aufgrund der signifikant abweichenden Inzidenz der im Rahmen der Studie von Kaneshiro et al. (2020) untersuchten Studiengruppen, wurde die Inzidenz für die jeweiligen Gruppen jeweils

separat aufgeführt für die Gruppe mit konventioneller Radiofrequenzablation ⁽¹⁾ und die Gruppe, die einer Ablation mittels High-Power-Short-Duration ⁽²⁾ unterzogen wurde.

Bei der Studie von Martinek et al. (2009) handelt es sich um verschiedene Studien, die im gleichen Jahr in unterschiedlichen Journals publiziert wurden (³ Journal of Cardiovascular Electrophysiology bzw. ⁴ Journal of the Heart Rhythm Society).

4.3 Limitationen

4.3.1 Abweichungen bei endoskopischen Verlaufskontrollen

Durch den Abbruch (Patientenwunsch) der endoskopischen Verlaufskontrollen im Rahmen der Studie in drei von sechs Fällen mit EDÖL ließ sich die vollständige Ausheilung nicht immer endoskopisch belegen, ferner keine Zeitdauer bis zur möglichen Restitutio ad integrum ermitteln.

Die endoskopischen Verlaufskontrollen konnten nicht in allen Fällen im gleichen Zeitabstand zur PVI durchgeführt werden. In den Fällen nachgewiesener EDÖL betrug der Abstand zur Endoskopie post interventionem einen Tag (in zwei Fällen), zwei Tage (in einem Fall), drei Tage (in zwei Fällen) und vier Tage (in einem Fall). Da von individuellen pathophysiologischen Zusammenhängen bei der Entstehung von EDÖL bzw. AÖF ausgegangen wird (Pappone et al., 2013) und unterschiedliche Entstehungsmechanismen diskutiert werden (Kapur et al., 2017), kann der Zeitabstand zwischen Intervention und endoskopischer Befundung der EDÖL eine wichtige Rolle spielen. Zwar ist hinsichtlich der *quantitativen* Beurteilung von EDÖL post interventionem, also der Inzidenz von EDÖL nach der PVI, nicht von einem Nachteil durch die abweichenden Zeitabstände der Untersuchungen nach der Intervention und somit bezüglich der Fragestellung der Studie von keiner relevanten Einschränkung bei der Durchführung der Endoskopie auszugehen. Dennoch sind in Bezug auf die *qualitative* Beurteilbarkeit der EDÖL (Befundbeschreibung u. a. mit Größe und Stadium) ggf. Einschränkungen möglich.

4.3.2 Geringe Repräsentativität der Inzidenz von EDÖL

Aufgrund der Studienlage (siehe 4.2.4 Überblick über Ergebnisse zur EDÖL-Inzidenz anderer Studien) wurde vor Studienbeginn eine höhere Anzahl an EDÖL erwartet, sodass nach Power-Kalkulation die gewählte Anzahl an Patient:innen eingeschlossen wurde. Die EDÖL blieben allerdings unter der erwarteten Zahl, sodass die statistische Power limitiert ist und eine Prädiktorenanalyse nicht möglich war. Weiterhin kann anhand der Daten kein sinnvoller Rückschluss auf die Inzidenz von AÖF gezogen werden. Andererseits zeigt das gewählte Verfahren ein geringeres Risiko für die Entstehung von EDÖL.

Ferner ist trotz der verhältnismäßig geringen Inzidenz von EDÖL im Rahmen der Ablation von einer suffizienten Ablation auszugehen, da die geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein arrhythmiefreies Überleben 74 % bei einer medianen Follow-Up-Zeit von 12 Monaten (IQR 9;18) betrug und sich damit ähnlich zu anderen Studien zu RF-PVI bei VHF zeigte (65,6 % nach RF-PVI laut Chen et al., 2017; 79,1 % nach RF-PVI unter Anpressdruckmessung laut Andrade et al., 2019; 77,7 % nach RF-PVI der 2. Generation laut Boersma et al., 2020). Ferner wurde durch die Anpressdruckmessung nicht nur ein zu hoher Anpressdruck vermieden, sondern auch ein zu geringer Anpressdruck verhindert, um so eine ausreichende Läsionsbildung sicherzustellen.

4.3.3 Ablationsindex

Der Ablationsindex (AI) ist ein seit mehreren Jahren etablierter Parameter, der zur Verbesserung der Wirksamkeit und Sicherheit der PVI bei der Behandlung von Vorhofflimmern eingesetzt wird. Der AI berücksichtigt Anpressdruck, Zeit und Energie auf den Ablationslinien und bezieht diese in eine gewichtete Formel ein (Lennon et al., 2022). Vorausgegangen waren Tierversuche, in denen der Force-Power-Time-Index entwickelt wurde (Nakawaga et al., 2014). Die verwendbaren Integrale erlauben eine Echtzeitvisualisierung der aktuellen Hochfrequenzapplikation während der Prozedur (Ioannou et al., 2020). Der Ablationsindex war zum Zeitpunkt des Patient:inneneinschlusses am Standort der Studiendurchführung nicht verfügbar, sodass dieser nicht in die Auswertung eingeschlossen und mit anderen aktuellen Studien, die diesen verwenden, nicht verglichen werden kann.

4.4 Ausblick

4.4.1 Verschiedene Klassifikationssysteme für EDÖL

Zur Klassifizierung der EDÖL wurde in unserer Studie die Kansas City Classification verwendet (Yarlagadda et al., 2019). Mittlerweile wäre die Verwendung des inzwischen hiernach modifizierten St. George's Modified Scoring System zu diskutieren, um eine noch genauere Unterscheidung der EDÖL und damit eine noch genauere Analyse des Risikos für AÖF als deren gefürchtete Endstufe vornehmen zu können.

Ein Vergleich zwischen den beiden Klassifikationssystemen ist in Tabelle 22 zusammengefasst. Während die Kansas City Classification drei Hauptgruppen und einschließlich Untergruppen insgesamt fünf Typen von EDÖL unterscheidet, sieht das St. George's Modified Scoring System sechs Hauptgruppen und insgesamt acht Typen von EDÖL neben dem Normalbefund vor. Hinsichtlich der Klasse 6 wird nicht explizit zwischen einer Perforation und einer Fistel unterschieden, während die Kansas City Classification in diesem Punkt eine Unterscheidung vorsieht (3a: Perforation, 3b: Fistel).

Tabelle 22. Klassifikationssysteme für EDÖL im Vergleich

KCC	Schwere	Befund	Weitere Charakteristika	St. George's MSS
-	-	normal	-	0
1	mild	Erythem	-	1
		Erosion	< 5 mm	2
			> 5 mm, evtl. multiple	3
2a	moderat	Ulcer	oberflächlich, sauber	4a
			oberflächlich, koaguliert	4b
2b	schwer		tief, sauber	5a
			tief, koaguliert	5b
3a		Perforation	-	6
3b		Fistel	-	

Leung et al. (2021) stellen das in der eigenen IMPACT-Study verwendete St. George's Modified Scoring System der Kansas City Classification für die Typisierung ösophagealer thermischer Schäden nach PVI gegenüber. Insgesamt stellt das St. George's Modified Scoring System (hier: St. George's MSS) mit seinen neun Klassen eine genauere Möglichkeit zur Klassifikation von EDÖL dar als die Kansas City Classification (KCC) mit insgesamt fünf Klassen. Eine Ausnahme stellt die Klassifikation der Perforation und der Fistel dar, die nach der KCC unterschiedlich klassifiziert werden (Klasse 3a und 3b), während sie im St. George's Modified Scoring System (Klasse 6) in einer Klasse zusammengefasst werden.

4.4.2 Ablationsintegrale

Nachfolgend wird die Zusammensetzung der Formeln des Force-Power-Time-Integrals (FPTI) und des Force-Time-Integrals (FTI) als Ablationsintegrale dargestellt, die im Rahmen der Studie berechnet wurden (siehe Abbildung 18).

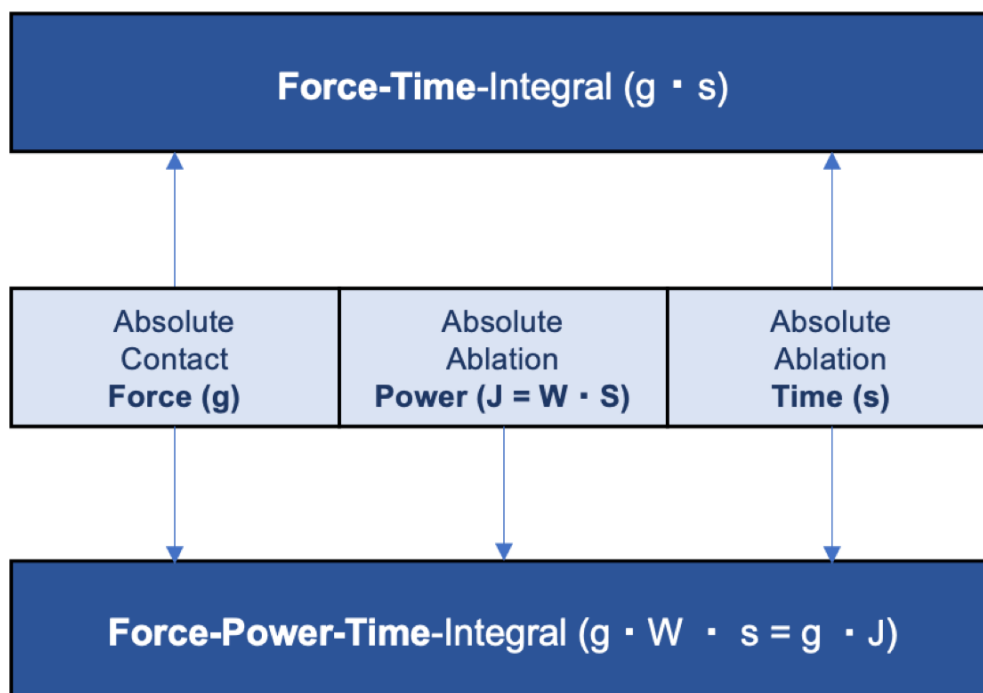


Abb. 18. Force-Time- und Force-Power-Time-Integral. Die in dieser Studie verwendeten Ablationsintegrale sind das Force-Time- und das Force-Power-Time-Integral. Das Force-Time-Integral setzt sich dabei aus dem absoluten Anpressdruck und der absoluten Ablationszeit zusammen. Das Force-Power-Time-Integral schließt darüber hinaus die absolute Ablationsenergie mit ein.

Die Ergebnisse der Studie haben verdeutlicht, dass kombinierte Indizes (FTI, FPTI) zur Reduktion des Risikos der Entstehung von EDÖL nach RF-PVI beitragen könnten.

Schließlich erscheint naheliegend, dass eine Weiterentwicklung dieser und ähnlicher Indizes maßgeblich sein kann, um die Sicherheit und Wirksamkeit der PVI weiter zu erhöhen. Ggf. können die Ergebnisse zur Weiterentwicklung des mittlerweile weiter verbreiteten Ablationsindex beitragen, mit der die individuelle Ablationsstrategie durch den Elektrophysiologen festgelegt werden kann (z. B. mittels CARTO VISITAG™ Modul mit Ablation Index von Biosense Webster®)

4.4.3 Niedriger BMI als möglicher Risikofaktor für EDÖL bzw. AÖF

In unserer Studie zeigten Patient:innen mit EDÖL weniger häufig Übergewicht bzw. einen geringeren BMI. Diese Beobachtung kann durch andere Studien

gestützt werden. Tsao et al. belegten bereits 2005, dass die dünnste Fettschicht zwischen Ösophagus und dem LA im Bereich der inferioren PV liegt. Ferner berichteten Yamasaki et al. 2011 von einer positiven Korrelation zwischen einem geringen BMI und einer kürzeren Distanz zwischen Ösophagus und LA. Schließlich ist nach unseren Ergebnissen davon auszugehen, dass ein geringerer BMI einen möglichen Risikofaktor für die Entstehung von EDÖL und ggf. AÖF nach einer RF-PVI darstellen kann.

Während es außerdem nur wenige beschriebene Fälle der Komplikation von AÖF gibt, fällt auf, dass unter den wenigen Fallberichten in einem explizit auf die mögliche Korrelation zwischen einer geringen Körpermasse und der Entstehung einer AÖF post ablationem hingewiesen wird (Gillinov et al., 2001). Im betreffenden Fall handelte es sich um eine 60-jährige Patientin, die als klein und kachektisch mit einem Körpergewicht von 29 kg und einer Körpergröße von 146 cm beschrieben wurde. Der BMI betrug dementsprechend 13,6. Die Autoren diskutierten bereits damals den wahrscheinlichen Zusammenhang zwischen der Kachexie und einer vermutlich dünnen Wand des linken Atriums mit sehr wenig Gewebe zwischen dem linken Vorhof und dem Ösophagus. Daraus folgerten die Autoren weiter, dass dies das Risiko für die Entstehung einer ösophagealen Läsion erhöht haben könnte.

Ein weiterer Aspekt, der die Korrelation eines niedrigen BMI zu einer erhöhten EDÖL-Inzidenz unterstreicht, ist die Tatsache, dass Männer häufiger EDÖL nach einer Katheterablation aufweisen als Frauen (Angulo et al., 2017). Allgemein ist bekannt, dass Männer einen signifikant geringeren Fettgewebeanteil aufweisen als Frauen (Vague, 1956; Lemieux et al., 1993). Zu untersuchen wäre allerdings, ob auch der Fettgewebeanteil zwischen der Hinterwand des LA und dem Ösophagus bei Männern geringer ist als bei Frauen, da nur dann von einem pathophysiologischen Zusammenhang auszugehen wäre.

Möglicherweise aufgrund der geringen Fallzahl von AÖF und somit auch der fehlenden Repräsentativität der bereits 2001 aufgestellten Hypothese, haben sich seither nicht viele Studien mit dieser Assoziation befasst. Unsere Studienergebnisse unterstützen die Hypothese und geben damit Anlass zur weiteren wissenschaftlichen Investigation des möglichen Zusammenhangs zwischen einem geringen BMI und der Entstehung von AÖF. Zumindest ein Zusammenhang zwischen einem geringen BMI und der Entstehung von EDÖL

(als mögliche Vorstufe von AÖF) nach RF-PVI gilt als belegt (Yamasaki et al., 2011; Arai et al., 2022). Sollten sich diese Ergebnisse in anderen Studien mit höherer Patientenzahl weiterhin bestätigen, wäre der BMI in die Abschätzung des prozeduralen Risikos einer RF-PVI (ggf. im Vergleich zu alternativen Verfahren wie z. B. einer Kryoablation) einzuschließen und die pathophysiologische Korrelation weiter zu erforschen, um die PVI bei Vorhofflimmern auch hinsichtlich dieses eventuellen Risikofaktors weiter zu optimieren und noch sicherer zu machen. Neuere Ablationsmethoden, wie die Pulsed Field Ablation scheinen diese Komplikation durch die spezielle Technik umgehen zu können (siehe 1.2.5 Interventionelle Therapie von Vorhofflimmern).

4.4.4 Hohes Serum-Kreatinin als möglicher Risikofaktor für EDÖL

Ein höheres präprozedurales Serum-Kreatinin wurde ebenso als möglicher Risikofaktor für die Entstehung von EDÖL identifiziert. Die Pathophysiologie dieser potenziellen Risikofaktoren bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar. Der mögliche Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Risiko für die Entstehung von EDÖL sollte zunächst in weiteren Studien mit höherer Patient:innenanzahl untersucht werden.

4.4.5 Refluxösophagitis als möglicher Risikofaktor für EDÖL

Die Refluxösophagitis gilt als ein möglicher Risikofaktor für die Entstehung von EDÖL nach Katheterablation bei Vorhofflimmern (Martinek et al., 2009; Kapur et al., 2017). In unserer Studie hatten Proband:innen mit bekannter Refluxösophagitis allerdings kein erhöhtes Risiko für die Ausbildung von EDÖL gezeigt.

4.4.6 Weitere Komplikationen der Katheterablation

Unsere Studie hat sich vornehmlich mit der Inzidenz von EDÖL nach Katheterablation bei Vorhofflimmern als mögliche Vorstufe einer ösophagealen Perforation bzw. Fistel befasst. Letztere wiederum ist eine sehr seltene, aber aufgrund ihrer Lebensgefahr gefürchtete Komplikation. Wenn es um die Verbesserung der Sicherheit der Katheterablation bei Vorhofflimmern geht, sind

die übrigen Komplikationen nicht zuletzt aufgrund ihrer größeren Häufigkeit nicht außer Acht zu lassen. Eine Übersicht über diese gibt Tabelle 23.

Tabelle 23. Komplikationen nach Katheterablation bei Vorhofflimmern		
Häufigkeit (%)	Periprozedurale Komplikation	Einstufung
< 0,1	Tod	
< 0,5	ösophageale Perforation / Fistel	lebensbedrohlich
< 1,0	thromboembolisches Ereignis	lebensbedrohlich
< 1,0	Pulmonalvenenstenose	schwer
< 1,0	persistierende Phrenicusparese	schwer
≈ 1,0	kardiale Tamponade	lebensbedrohlich
2–4	vaskuläre Komplikation	schwer
5–15	asymptomatische zerebrale Embolie	unklare Signifikanz

Aufgeführt sind mögliche Komplikationen nach Katheterablation bei Vorhofflimmern auf Grundlage der aktuellen ESC-Leitlinie zum Management von Vorhofflimmern (Hindricks et al., 2021). Darüber hinaus wurden weitere, moderate und geringfügigere Komplikationen mit einer Häufigkeit von 1–2 % zusammenfassend angegeben.

4.4.7 Indikation zur RF-PVI bei Vorhofflimmern

Der Vergleich der aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology zum Management von Vorhofflimmern zu ihren vorausgehenden Leitlinien legt nahe, dass die Indikation zur Katheterablation bei Vorhofflimmern tendenziell häufiger gestellt werden sollte (Hindricks et al., 2021; Kirchhof et al., 2010).

So sollten beispielsweise Patient:innen mit einer Tachykardie-bedingten Kardiomyopathie eine Katheterablation angeboten bekommen (Klasse Ib-Empfehlung).

Auch bei Patient:innen, die aufgrund einer Herzinsuffizienz anderer Genese unter einer Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion leiden, sollte eine Katheterablation frühzeitig erwogen werden (Klasse-IIa-Empfehlung). Eine nach Veröffentlichung der Leitlinien publizierte randomisierte, kontrollierte Studie hatte schließlich Vorteile der interventionellen Therapie von Vorhofflimmern bei Herzinsuffizienz gegenüber der medikamentösen Therapie belegt (Pan et al., 2021).

Wazni et al. (2021) konnten zeigen, dass eine Kryoballon-Ablation bei paroxysmalem Vorhofflimmern der medikamentösen Therapie auch als First-Line-Therapie überlegen ist. Aufgrund der annähernden Gleichwertigkeit der Kryo- und der Radiofrequenzablation bei VHF ist eine Überlegenheit der RF-PVI gegenüber der medikamentösen Therapie als Erstlinientherapie ebenfalls zu erwarten und sollte Gegenstand weiterer Studien sein. Bereits 2012 konnte immerhin kein signifikanter Unterschied zwischen der medikamentösen Therapie und der Radiofrequenz-Ablation als Erstlinientherapie bei Vorhofflimmern gezeigt werden (Cosedis Nielsen et al., 2012), sodass durch die Optimierung der RF-PVI seither eine weitere Verbesserung der Effektivität und Sicherheit gegenüber der medikamentösen Therapie erhofft werden kann. Hinsichtlich der Entwicklung eines Vorhofflimmern-Rezidivs gilt die RF-PVI gegenüber der medikamentösen Therapie bereits seit Längerem als überlegen (Morillo et al., 2014). Gleichmaßen wurde eine Überlegenheit der Katheterablation über der medikamentösen Therapie in Bezug auf die Lebensqualität festgestellt (Mark et al., 2019; Blomström-Lundqvist et al., 2019). Eine Übersicht über die Empfehlung zur Indikationsstellung zur Katheterablation bei Vorhofflimmern nach den aktuellen ESC-Leitlinien zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24. Indikation zur Katheterablation bei symptomatischem Vorhofflimmern

Auftreten	Herzversagen mit reduzierter LVEF	Hohes Rezidiv- risiko	Patienten- wunsch	Frustrane medikamen- töse Therapie	Empfehlung (Klasse)
Paroxysmal	–	–	+	–	IIa
	–	–	...	+	I
	+	–	+	–	I
	+	–	...	+	IIa
Persistierend	–	–	+	–	IIb
	–	–	...	+	I
	–	+	+	–	individuell
	–	+	...	+	I
	+	...	+	–	I
	+	...	...	+	IIa

Unterschieden wird die Indikation zur Katheterablation bei symptomatischem, paroxysmalem und bei symptomatischem, persistierendem Vorhofflimmern. In Abhängigkeit davon, welche weiteren Kriterien erfüllt (+) oder nicht erfüllt (–) sind sowie unabhängig von bestimmten Kriterien (...), folgt die Indikation zur Katheterablation bei Vorhofflimmern einer Empfehlung der Klasse I, IIa, IIb oder sollte individuell abgewogen werden (Hindricks et al., 2021).

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Prinzipiell gibt es nach aktueller Leitlinie keine Indikation für die Katheterablation bei Vorhofflimmern für asymptomatische Patient:innen (Hindricks et al., 2021). Nicht zuletzt hängt die inzwischen großzügigere Indikationsstellung zur Katheterablation bei Vorhofflimmern auch mit der Reduktion der Risiken von möglichen Komplikationen der interventionellen Therapie ab. Damit nimmt die weitere Erforschung entsprechender Verbesserungen der Katheterablation hinsichtlich ihrer Sicherheit einen besonders hohen Stellenwert ein, um die großen Vorteile der interventionellen Therapie im Hinblick auf fortbestehende Komplikationen nicht zu verwirken. Möglicherweise können sich in Zukunft auch Indikationen für die Katheterablation bei asymptomatischen Patient:innen ergeben, sofern ein Nutzen (z. B. die Vermeidung einer Herzinsuffizienz bzw. Tachykardiomyopathie oder einer Mitralklappeninsuffizienz als mögliche Folge

von Vorhofflimmern) gezeigt werden kann. Jüngst hat eine internationale, randomisierte Studie von Kirchhof et al. (2020) belegt, dass eine frühe Rhythmuskontrolle mittels Medikation bzw. Ablation die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, insbesondere das Risiko für Schlaganfälle und den kardiovaskulären Tod, im Vergleich zu einer Therapie, die lediglich auf die Symptomatik von VHF abzielt, reduziert.

Darüber hinaus haben zwei Studien zumindest für die Kryoablation gezeigt, dass die Initialtherapie mittels Kryoablation gegenüber der rein konservativen Initialtherapie mittels antiarrhythmischer Medikation hinsichtlich des Wiederauftretens von paroxysmalem VHF überlegen ist (Wazni et al., 2021; Andrade et al., 2022). Diesbezügliche Daten zur RF-PVI sind ausstehend. Die in dieser Arbeit bereits ausführlich dargelegte Gleichwertigkeit der Verfahren in den relevanten Aspekten legt allerdings eine Überlegenheit auch der RF-PVI gegenüber der rein medikamentösen Initialtherapie nahe, wenn diese für die Kryoablation belegt ist.

5. Literaturverzeichnis

1. Aldhoon B, Wichterle D, Peichl P, Čihák R, Kautzner J. Complications of catheter ablation for atrial fibrillation in a high-volume centre with the use of intracardiac echocardiography. *Europace*. 2013 Jan;15(1):24-32. doi: 10.1093/europace/eus304. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23015634.
2. Alshibani M. Novel Approach of Antithrombotic Potency Amongst Patients Admitted to Hospital with Bleeding Using HEMORR2HAGES Score: A Retrospective Cohort Study. *Heart Surg Forum*. 2019 Sep 4;22(5):E360-E365. doi: 10.1532/hsf.2645. PMID: 31596712.
3. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, Deyell MW, Verma A, Macle L, Leong-Sit P, Novak P, Badra-Verdu M, Sapp J, Mangat I, Khoo C, Steinberg C, Bennett MT, Tang ASL, Khairy P; CIRCA-DOSE Study Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019 Nov 26;140(22):1779-1788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31630538.
4. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Wells GA, Bennett M, Essebag V, Champagne J, Roux JF, Yung D, Skanes A, Khaykin Y, Morillo C, Jolly U, Novak P, Lockwood E, Amit G, Angaran P, Sapp J, Wardell S, Lauck S, Cadrin-Tourigny J, Kochhäuser S, Verma A; EARLY-AF Investigators. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med*. 2023 Jan 12;388(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2212540. Epub 2022 Nov 7. PMID: 36342178.
5. Angulo CI, El Tallawi KC, Avenatti E, Sukumaran A, Quinones M, Nagueh SF. Detection of an Atrioesophageal Fistula on a Transthoracic Echocardiogram. *CASE (Phila)*. 2017 Aug 28;1(4):128-130. doi: 10.1016/j.case.2017.06.006. PMID: 30062263; PMCID: PMC6058278.

6. Arai S, Watanabe N, Sugiyama H, Gokan T, Yoshikawa K, Nakamura Y, Inokuchi K, Chiba Y, Onishi Y, Onuki T, Asano T, Kobayashi Y, Shinke T. Esophageal thermal lesions in radiofrequency ablation for atrial fibrillation: A prospective comparative study of thermal sensors. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022 Aug;45(8):913-921. doi: 10.1111/pace.14551. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35694969.

7. Badger TJ, Adjei-Poku YA, Burgon NS, Kalvaitis S, Shaaban A, Sommers DN, Blauer JJ, Fish EN, Akoum N, Haslem TS, Kholmovski EG, MacLeod RS, Adler DG, Marrouche NF. Initial experience of assessing esophageal tissue injury and recovery using delayed-enhancement MRI after atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009 Dec;2(6):620-5. doi: 10.1161/CIRCEP.109.871939. PMID: 20009076.

8. 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 Sep 8;98(10):946-52. doi: 10.1161/01.cir.98.10.946. PMID: 9737513.

9. Blomström-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kennebäck G, Rubulis A, Malmborg H, Raatikainen P, Lönnerholm S, Höglund N, Mörtzell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Mar 19;321(11):1059-1068. doi: 10.1001/jama.2019.0335. PMID: 30874754; PMCID: PMC6439911.

10. Bodziock GM, Norton CA, Montgomery JA. Prevention and Treatment of Atrioesophageal Fistula Related to Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag.* 2019 May 15;10(5):3634-3640. doi: 10.19102/icrm.2019.100505. PMID: 32477729; PMCID: PMC7252742.

11. Boersma L, Koźluk E, Maglia G, de Sousa J, Grebe O, Eckardt L, Hokanson RB, Hemingway LA, Ostern E, Park HS, Rovaris G, Arribas F, Scharf C, Csanádi Z, Arenal Á, Laurenzi F, Klaver M, Goette A. Paroxysmal and persistent atrial fibrillation ablation outcomes with the pulmonary vein ablation catheter GOLD duty-cycled phased radiofrequency ablation catheter: quality of life and 12-month efficacy results from the GOLD Atrial Fibrillation Registry. *Europace*. 2020 Jun 1;22(6):888-896. doi: 10.1093/europace/euaa042. PMID: 32219388; PMCID: PMC7273334.
12. Bradley CJ, Haines DE. Pulsed field ablation for pulmonary vein isolation in the treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 Aug;31(8):2136-2147. doi: 10.1111/jce.14414. Epub 2020 May 16. PMID: 32107812.
13. Caliskan E, Cox JL, Holmes DR Jr, Meier B, Lakkireddy DR, Falk V, Salzberg SP, Emmert MY. Interventional and surgical occlusion of the left atrial appendage. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Dec;14(12):727-743. doi: 10.1038/nrcardio.2017.107. Epub 2017 Aug 10. PMID: 28795688.
14. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim YH, Saad EB, Aguinaga L, Akar JG, Badhwar V, Brugada J, Camm J, Chen PS, Chen SA, Chung MK, Nielsen JC, Curtis AB, Davies DW, Day JD, d'Avila A, de Groot NMSN, Di Biase L, Duytschaever M, Edgerton JR, Ellenbogen KA, Ellinor PT, Ernst S, Fenelon G, Gerstenfeld EP, Haines DE, Haissaguerre M, Helm RH, Hylek E, Jackman WM, Jalife J, Kalman JM, Kautzner J, Kottkamp H, Kuck KH, Kumagai K, Lee R, Lewalter T, Lindsay BD, Macle L, Mansour M, Marchlinski FE, Michaud GF, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Okumura K, Packer D, Pokushalov E, Reynolds MR, Sanders P, Scanavacca M, Schilling R, Tondo C, Tsao HM, Verma A, Wilber DJ, Yamane T. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017 Oct;14(10):e275-e444. doi:

10.1016/j.hrthm.2017.05.012. Epub 2017 May 12. PMID: 28506916; PMCID: PMC6019327.

15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012 Nov;33(21):2719-47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. Epub 2012 Aug 24. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013 Mar;34(10):790. Erratum in: *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(36):2850-1. PMID: 22922413.
16. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A. Prevalence and causes of fatal outcome in catheter ablation of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 May 12;53(19):1798-803. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.022. PMID: 19422987.
17. Chavez P, Messerli FH, Casso Dominguez A, Aziz EF, Sichrovsky T, Garcia D, Barrett CD, Danik S. Atrioesophageal fistula following ablation procedures for atrial fibrillation: systematic review of case reports. *Open Heart*. 2015 Sep 10;2(1):e000257. doi: 10.1136/openhrt-2015-000257. PMID: 26380098; PMCID: PMC4567782.
18. Chen JY, Zhang AD, Lu HY, Guo J, Wang FF, Li ZC. CHADS2 versus CHA2DS2-VASc score in assessing the stroke and thromboembolism risk stratification in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Cardiol*. 2013 Sep;10(3):258-66. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.03.004. PMID: 24133514; PMCID: PMC3796700.
19. Chen YH, Lu ZY, Xiang Y, Hou JW, Wang Q, Lin H, Li YG. Cryoablation vs. radiofrequency ablation for treatment of paroxysmal atrial fibrillation:

- a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2017 May 1;19(5):784-794. doi: 10.1093/europace/euw330. PMID: 28065886.
20. Chieng D, Segan L, Sugumar H, Al-Kaisey A, Hawson J, Moore BM, Nam MCY, Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Ng JF, Brown G, Lee G, Morton J, Debinski H, Kalman JM, Kistler PM. Higher power short duration vs. lower power longer duration posterior wall ablation for atrial fibrillation and oesophageal injury outcomes: a prospective multi-centre randomized controlled study (Hi-Lo HEAT trial). *Europace*. 2023 Feb 16;25(2):417-424. doi: 10.1093/europace/euac190. PMID: 36305561; PMCID: PMC9934996.
 21. Chung MK, Refaat M, Shen WK, Kutlyifa V, Cha YM, Di Biase L, Baranchuk A, Lampert R, Natale A, Fisher J, Lakkireddy DR; ACC Electrophysiology Section Leadership Council. Atrial Fibrillation: JACC Council Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 14;75(14):1689-1713. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.025. PMID: 32273035.
 22. Conti S, Weerasooriya R, Novak P, Champagne J, Lim HE, Macle L, Khaykin Y, Pantano A, Verma A. Contact force sensing for ablation of persistent atrial fibrillation: A randomized, multicenter trial. *Heart Rhythm*. 2018 Feb;15(2):201-208. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.010. Epub 2017 Oct 10. PMID: 29030237.
 23. Contreras-Valdes FM, Heist EK, Danik SB, Barrett CD, Blendea D, Brugge WR, Ptaszek L, Ruskin JN, Mansour M. Severity of esophageal injury predicts time to healing after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011 Dec;8(12):1862-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.07.022. Epub 2011 Jul 23. PMID: 21782773.
 24. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, Hindricks G, Walfridsson H, Kongstad O, Pehrson S, Englund A, Hartikainen J, Mortensen LS, Hansen PS. Radiofrequency ablation as initial therapy in

paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2012 Oct 25;367(17):1587-95. doi: 10.1056/NEJMoa1113566. PMID: 23094720.

25. Daly MG, Melton I, Roper G, Lim G, Crozier IG. High-Resolution Infrared Thermography of Esophageal Temperature During Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018 Feb;11(2):e005667. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005667. PMID: 29449354.
26. Della Rocca DG, Magnocavallo M, Natale VN, Gianni C, Mohanty S, Trivedi C, Lavallo C, Forleo GB, Tarantino N, Romero J, Zhang X, Bassiouny M, Al-Ahmad A, Burkhardt DJ, Gallinhouse JG, Sanchez JE, Horton RP, Di Biase L, Natale A. Clinical presentation, diagnosis, and treatment of atrioesophageal fistula resulting from atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021 Sep;32(9):2441-2450. doi: 10.1111/jce.15168. Epub 2021 Jul 27. PMID: 34260115.
27. Di Biase L, Dodig M, Saliba W, Siu A, Santisi J, Poe S, Sanaka M, Upchurch B, Vargo J, Natale A. Capsule endoscopy in examination of esophagus for lesions after radiofrequency catheter ablation: a potential tool to select patients with increased risk of complications. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Aug 1;21(8):839-44. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01732.x. Epub 2010 Feb 16. PMID: 20163496.
28. Di Biase L, Saenz LC, Burkhardt DJ, Vacca M, Elayi CS, Barrett CD, Horton R, Bai R, Siu A, Fahmy TS, Patel D, Armaganijan L, Wu CT, Kai S, Ching CK, Phillips K, Schweikert RA, Cummings JE, Arruda M, Saliba W, Dodig M, Natale A. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Apr;2(2):108-12. doi: 10.1161/CIRCEP.108.815266. Epub 2009 Feb 13. PMID: 19808454.

29. Dörr M, Nohturfft V, Brasier N, Bosshard E, Djurdjevic A, Gross S, Raichle CJ, Rhinisperger M, Stöckli R, Eckstein J. The WATCH AF Trial: SmartWATCHes for Detection of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019 Feb;5(2):199-208. doi: 10.1016/j.jacep.2018.10.006. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30784691.
30. Doll N, Borger MA, Fabricius A, Stephan S, Gummert J, Mohr FW, Hauss J, Kottkamp H, Hindricks G. Esophageal perforation during left atrial radiofrequency ablation: Is the risk too high? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Apr;125(4):836-42. doi: 10.1067/mtc.2003.165. PMID: 12698146.
31. Echouffo-Tcheugui JB, Shrader P, Thomas L, Gersh BJ, Kowey PR, Mahaffey KW, Singer DE, Hylek EM, Go AS, Peterson ED, Piccini JP, Fonarow GC. Care Patterns and Outcomes in Atrial Fibrillation Patients With and Without Diabetes: ORBIT-AF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Sep 12;70(11):1325-1335. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.755. PMID: 28882229.
32. Geczy T, Ramdat Misier NL, Szili-Torok T. Contact-Force-Sensing-Based Radiofrequency Catheter Ablation in Paroxysmal Supraventricular Tachycardias (COBRA-PATH): a randomized controlled trial. *Trials.* 2020 Apr 9;21(1):321. doi: 10.1186/s13063-020-4219-1. PMID: 32272969; PMCID: PMC7147009.
33. Ghia KK, Chugh A, Good E, Pelosi F, Jongnarangsin K, Bogun F, Morady F, Oral H. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009 Jan;24(1):33-6. doi: 10.1007/s10840-008-9307-1. Epub 2008 Oct 4. PMID: 18836822.
34. Gillinov AM, Diaz R, Blackstone EH, Pettersson GB, Sabik JF, Lytle BW, Cosgrove DM 3rd. Double valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2001 Jun;71(6):1874-9. doi: 10.1016/s0003-4975(01)02603-0. PMID: 11426761.

35. Good E, Oral H, Lemola K, Han J, Tamirisa K, Igic P, Elmouchi D, Tschopp D, Reich S, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Morady F. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Dec 6;46(11):2107-10. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.042. Epub 2005 Nov 9. PMID: 16325049.
36. Grosse Meininghaus D, Blembel K, Waniek C, Kruells-Muench J, Ernst H, Kleemann T, Geller JC. Temperature monitoring and temperature-driven irrigated radiofrequency energy titration do not prevent thermally induced esophageal lesions in pulmonary vein isolation: A randomized study controlled by esophagoscopy before and after catheter ablation. *Heart Rhythm.* 2021 Jun;18(6):926-934. doi: 10.1016/j.hrthm.2021.02.003. Epub 2021 Feb 6. PMID: 33561587.
37. Ha FJ, Han HC, Sanders P, Teh AW, O'Donnell D, Farouque O, Lim HS. Prevalence and prevention of oesophageal injury during atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace.* 2019 Jan 1;21(1):80-90. doi: 10.1093/europace/euy121. PMID: 29912306.
38. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998 Sep 3;339(10):659-66. doi: 10.1056/NEJM199809033391003. PMID: 9725923.
39. Halbfass P, Pavlov B, Müller P, Nentwich K, Sonne K, Barth S, Hamm K, Fochler F, Mügge A, Lüsebrink U, Kuhn R, Deneke T. Progression From Esophageal Thermal Asymptomatic Lesion to Perforation Complicating Atrial Fibrillation Ablation: A Single-Center Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2017 Aug;10(8):e005233. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005233. PMID: 28798021.
40. Halm U, Gaspar T, Zachäus M, Sack S, Arya A, Piorkowski C, Knigge I, Hindricks G, Husser D. Thermal esophageal lesions after radiofrequency

catheter ablation of left atrial arrhythmias. *Am J Gastroenterol*. 2010 Mar;105(3):551-6. doi: 10.1038/ajg.2009.625. Epub 2009 Nov 3. PMID: 19888201.

41. Heidt ST, Kratz A, Najarian K, Hassett AL, Oral H, Gonzalez R, Nallamotheu BK, Clauw D, Ghanbari H. Symptoms In Atrial Fibrillation: A Contemporary Review And Future Directions. *J Atr Fibrillation*. 2016 Jun 30;9(1):1422. doi: 10.4022/jafib.1422. PMID: 27909518; PMCID: PMC5089512.
42. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression. *Circ Res*. 2014 Apr 25;114(9):1483-99. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302226. PMID: 24763466.
43. Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Held C, Hylek EM, Lopes RD, Siegbahn A, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016 Jun 4;387(10035):2302-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27056738.
44. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi:

- 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):546-547. Erratum in: Eur Heart J. 2021 Oct 21;42(40):4194. PMID: 32860505.
45. Hussein A, Das M, Chaturvedi V, Asfour IK, Daryanani N, Morgan M, Ronayne C, Shaw M, Snowdon R, Gupta D. Prospective use of Ablation Index targets improves clinical outcomes following ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017 Sep;28(9):1037-1047. doi: 10.1111/jce.13281. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28639728.
 46. Ioannou A, Papageorgiou N, Lim WY, Wongwarawipat T, Hunter RJ, Dhillon G, Schilling RJ, Creta A, El Haddad M, Duytschaever M, Hussein A, Dhiraj G, Ahsan S, Providencia R. Efficacy and safety of ablation index-guided catheter ablation for atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *Europace*. 2020 Nov 1;22(11):1659-1671. doi: 10.1093/europace/euaa224. PMID: 32862230.
 47. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2264-74. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893. PMID: 22083148.
 48. Kamel H, Okin PM, Elkind MS, Iadecola C. Atrial Fibrillation and Mechanisms of Stroke: Time for a New Model. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):895-900. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012004. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26786114; PMCID: PMC4766055.
 49. Kaneshiro T, Kamioka M, Hijioka N, Yamada S, Yokokawa T, Misaka T, Hikichi T, Yoshihisa A, Takeishi Y. Characteristics of Esophageal Injury in Ablation of Atrial Fibrillation Using a High-Power Short-Duration Setting. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Oct;13(10):e008602. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008602. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32915644.
 50. Kapur S, Barbhaiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation.

Circulation. 2017 Sep 26;136(13):1247-1255. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.025827. PMID: 28947480.

51. Kewcharoen J, Techorueangwiwat C, Kanitsoraphan C, Leesutipornchai T, Akoum N, Bunch TJ, Navaravong L. High-power short duration and low-power long duration in atrial fibrillation ablation: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021 Jan;32(1):71-82. doi: 10.1111/jce.14806. Epub 2020 Nov 18. PMID: 33155303.
52. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* 2016 Nov;18(11):1609-1678. doi: 10.1093/europace/euw295. Epub 2016 Aug 27. PMID: 27567465.
53. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Fetsch T, van Gelder IC, Haase D, Haegeli LM, Hamann F, Heidebüchel H, Hindricks G, Kautzner J, Kuck KH, Mont L, Ng GA, Rekosz J, Schoen N, Schotten U, Suling A, Taggeselle J, Themistoclakis S, Vettorazzi E, Vardas P, Wegscheider K, Willems S, Crijns HJGM, Breithardt G; EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1305-1316. doi: 10.1056/NEJMoa2019422. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32865375.
54. Kiuchi K, Okajima K, Shimane A, Kanda G, Yokoi K, Teranishi J, Aoki K, Chimura M, Toba T, Oishi S, Sawada T, Tsukishiro Y, Onishi T, Kobayashi S, Taniguchi Y, Yamada S, Yasaka Y, Kawai H, Yoshida A,

- Fukuzawa K, Itoh M, Imamura K, Fujiwara R, Suzuki A, Nakanishi T, Yamashita S, Hirata K, Tada H, Yamasaki H, Naruse Y, Igarashi M, Aonuma K. Impact of esophageal temperature monitoring guided atrial fibrillation ablation on preventing asymptomatic excessive transmural injury. *J Arrhythm.* 2016 Feb;32(1):36-41. doi: 10.1016/j.joa.2015.07.003. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26949429; PMCID: PMC4759118.
55. Knopp H, Halm U, Lamberts R, Knigge I, Zachäus M, Sommer P, Richter S, Bollmann A, Hindricks G, Husser D. Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: a retrospective study of 425 patients. *Heart Rhythm.* 2014 Apr;11(4):574-8. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.01.010. Epub 2014 Jan 10. PMID: 24418167.
 56. Koranne K, Basu-Ray I, Parikh V, Pollet M, Wang S, Mathuria N, Lakkireddy D, Cheng J. Esophageal Temperature Monitoring During Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Atr Fibrillation.* 2016 Dec 31;9(4):1452. doi: 10.4022/jafib.1452. PMID: 29250252; PMCID: PMC5673311.
 57. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C; FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2016 Jun 9;374(23):2235-45. doi: 10.1056/NEJMoa1602014. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27042964.
 58. Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P. Modifiable Risk Factors and Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017 Aug 8;136(6):583-596. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163. PMID: 28784826.
 59. Leite LR, Santos SN, Maia H, Henz BD, Giuseppin F, Oliverira A, Zanatta AR, Peres AK, Novakoski C, Barreto JR, Vassalo F, d'Avila A,

- Singh SM. Luminal esophageal temperature monitoring with a deflectable esophageal temperature probe and intracardiac echocardiography may reduce esophageal injury during atrial fibrillation ablation procedures: results of a pilot study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011 Apr;4(2):149-56. doi: 10.1161/CIRCEP.110.960328. Epub 2011 Feb 15. PMID: 21325208.
60. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, Tremblay A, Després JP. Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr.* 1993 Oct;58(4):463-7. doi: 10.1093/ajcn/58.4.463. PMID: 8379501.
 61. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, Case I, Han J, Good E, Tamirisa K, Tsemo A, Chugh A, Bogun F, Pelosi F Jr, Kazerooni E, Morady F, Oral H. Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation. *Circulation.* 2004 Dec 14;110(24):3655-60. doi: 10.1161/01.CIR.0000149714.31471.FD. Epub 2004 Nov 29. PMID: 15569839.
 62. Lennon SJ, Mannion J, Keelan E, O'Brien J, Jauvert G, Gul EE, Boles U. Ablation Index Outcome in Redo Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Results of a Short-Term Study. *Cardiol Res.* 2022 Apr;13(2):97-103. doi: 10.14740/cr1337. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35465080; PMCID: PMC8993438.
 63. Leung LWM, Bajpai A, Zuberi Z, Li A, Norman M, Kaba RA, Akhtar Z, Evranos B, Gonna H, Harding I, Sohal M, Al-Subaie N, Louis-Auguste J, Hayat J, Gallagher MM. Randomized comparison of oesophageal protection with a temperature control device: results of the IMPACT study. *Europace.* 2021 Feb 5;23(2):205-215. doi: 10.1093/europace/euaa276. PMID: 33205201; PMCID: PMC7868886.

64. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010 Feb;137(2):263-72. doi: 10.1378/chest.09-1584. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19762550.
65. Maeda S, Iesaka Y, Uno K, Otomo K, Nagata Y, Suzuki K, Hachiya H, Goya M, Takahashi A, Fujiwara H, Hiraoka M, Isobe M. Complex anatomy surrounding the left atrial posterior wall: analysis with 3D computed tomography. *Heart Vessels*. 2012 Jan;27(1):58-64. doi: 10.1007/s00380-011-0120-x. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21331616.
66. Makimoto H, Blockhaus C, Meyer C, Lin T, Jungen C, Eickholt C, Clasen L, Schmidt J, Kurt M, Müller P, Shin DI, Kelm M, Fürnkranz A. Reduced heart rate response after premature ventricular contraction depending on severity of atrial fibrillation symptoms - Analysis on heart rate turbulence in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Feb 26;18:33-38. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.02.004. PMID: 29876501; PMCID: PMC5988479.
67. Makimoto H, Lin T, Rillig A, Metzner A, Wohlmuth P, Arya A, Antz M, Mathew S, Deiss S, Wissner E, Rausch P, Bardyszewski A, Kamioka M, Li X, Kuck KH, Ouyang F, Tilz RR. In vivo contact force analysis and correlation with tissue impedance during left atrial mapping and catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Feb;7(1):46-54. doi: 10.1161/CIRCEP.113.000556. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24363353.
68. Mariani MA, Pozzoli A, Maat G, Alfieri OR, Benussi S. What Does The Blanking Period Blank? *J Atr Fibrillation*. 2015 Dec 31;8(4):1268. doi: 10.4022/jafib.1268. PMID: 27957225; PMCID: PMC5135184.
69. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, Piccini JP, Baloch KN, Monahan KH, Daniels MR, Bahnson TD, Poole JE, Rosenberg Y, Lee KL, Packer DL;

CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1275-1285. doi: 10.1001/jama.2019.0692. Erratum in: *JAMA*. 2019 Jun 18;321(23):2370. PMID: 30874716; PMCID: PMC6450275.

70. Martinek M, Bencsik G, Aichinger J, Hassanein S, Schoefl R, Kuchinka P, Nesser HJ, Purerfellner H. Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: impact of energy settings, lesion sets, and esophageal visualization. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jul;20(7):726-33. doi: 10.1111/j.1540-8167.2008.01426.x. Epub 2009 Feb 2. PMID: 19207781.
71. Martinek M, Hassanein S, Bencsik G, Aichinger J, Schoefl R, Bachl A, Gerstl S, Nesser HJ, Purerfellner H. Acute development of gastroesophageal reflux after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009 Oct;6(10):1457-62. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.06.022. Epub 2009 Jun 17. PMID: 19716773.
72. Martinek M, Lemes C, Sigmund E, Derndorfer M, Aichinger J, Winter S, Nesser HJ, Pürerfellner H. Clinical impact of an open-irrigated radiofrequency catheter with direct force measurement on atrial fibrillation ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012 Nov;35(11):1312-8. doi: 10.1111/j.1540-8159.2012.03503.x. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22946636.
73. Martinek M, Meyer C, Hassanein S, Aichinger J, Bencsik G, Schoefl R, Boehm G, Nesser HJ, Purerfellner H. Identification of a high-risk population for esophageal injury during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: procedural and anatomical considerations. *Heart Rhythm*. 2010 Sep;7(9):1224-30. doi: 10.1016/j.hrthm.2010.02.027. Epub 2010 Feb 24. PMID: 20188859.

74. Mizuno H, Vergara P, Maccabelli G, Trevisi N, Eng SC, Brombin C, Mazzone P, Della Bella P. Contact force monitoring for cardiac mapping in patients with ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 May;24(5):519-24. doi: 10.1111/jce.12080. Epub 2013 Feb 1. PMID: 23373693.

75. Mohr FW, Fabricius AM, Falk V, Autschbach R, Doll N, Von Oppell U, Diegeler A, Kottkamp H, Hindricks G. Curative treatment of atrial fibrillation with intraoperative radiofrequency ablation: short-term and midterm results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 May;123(5):919-27. doi: 10.1067/mtc.2002.120730. PMID: 12019377.

76. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A; RAAFT-2 Investigators. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*. 2014 Feb 19;311(7):692-700. doi: 10.1001/jama.2014.467. Erratum in: *JAMA*. 2014 Jun 11;311(22):2337. Erratum in: *JAMA*. 2021 Jul 27;326(4):360. PMID: 24549549.

77. Müller P, Dietrich JW, Halbfass P, Abouarab A, Fochler F, Szöllösi A, Nentwich K, Roos M, Krug J, Schade A, Mügge A, Deneke T. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fibrillation related to the use of esophageal temperature probes. *Heart Rhythm*. 2015 Jul;12(7):1464-9. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.04.005. Epub 2015 Apr 3. PMID: 25847474.

78. Nair KK, Shurrab M, Skanes A, Danon A, Birnie D, Morillo C, Chauhan V, Mangat I, Ayala-Paredes F, Champagne J, Nault I, Tang A, Verma A, Lashevsky I, Singh SM, Crystal E. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014 Mar;39(2):139-44. doi: 10.1007/s10840-013-9853-z. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24317916.

79. Nakagawa H, Jackman WM. The Role Of Contact Force In Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation*. 2014 Jun 30;7(1):1027. doi: 10.4022/jafib.1027. PMID: 27957075; PMCID: PMC5135144.
80. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Sep 6;354:i4482. doi: 10.1136/bmj.i4482. PMID: 27599725.
81. Oladiran O, Nwosu I. Stroke risk stratification in atrial fibrillation: a review of common risk factors. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019 Apr 12;9(2):113-120. doi: 10.1080/20009666.2019.1593781. PMID: 31044042; PMCID: PMC6484493.
82. Pan KL, Wu YL, Lee M, Ovbiagele B. Catheter Ablation Compared with Medical Therapy for Atrial Fibrillation with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 21;18(6):1325-1331. doi: 10.7150/ijms.52257. PMID: 33628087; PMCID: PMC7893556.
83. Pappone C, Calović Ž, Vicedomini G, Cuko A, McSpadden LC, Ryu K, Romano E, Saviano M, Baldi M, Pappone A, Ciaccio C, Giannelli L, Ionescu B, Petretta A, Vitale R, Fundaliotis A, Tavazzi L, Santinelli V. Multipoint left ventricular pacing improves acute hemodynamic response assessed with pressure-volume loops in cardiac resynchronization therapy patients. *Heart Rhythm*. 2014 Mar;11(3):394-401. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.11.023. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24291411.
84. Patel NJ, Deshmukh A, Pant S, Singh V, Patel N, Arora S, Shah N, Chothani A, Savani GT, Mehta K, Parikh V, Rathod A, Badheka AO, Lafferty J, Kowalski M, Mehta JL, Mitrani RD, Viles-Gonzalez JF, Paydak H. Contemporary trends of hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 2000 through 2010: implications for healthcare planning. *Circulation*. 2014 Jun 10;129(23):2371-9. doi:

10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008201. Epub 2014 May 19. PMID: 24842943.

85. Peng X, Liu X, Tian H, Chen Y, Li X. Effects of Hot Balloon vs. Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Dec 15;8:787270. doi: 10.3389/fcvm.2021.787270. PMID: 34977192; PMCID: PMC8714841.
86. Petersen P, Godfredsen J. Embolic complications in paroxysmal atrial fibrillation. *Stroke.* 1986 Jul-Aug;17(4):622-6. doi: 10.1161/01.str.17.4.622. PMID: 3738942.
87. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation.* 1997 Oct 7;96(7):2455-61. doi: 10.1161/01.cir.96.7.2455. PMID: 9337224.
88. Rattanawong P, Upala S, Riangwiwat T, Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Vutthikraivit W, Chung EH. Atrial fibrillation is associated with sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018 Mar;51(2):91-104. doi: 10.1007/s10840-017-0308-9. Epub 2018 Jan 13. PMID: 29332241.
89. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Anic A, Petru J, Funasako M, Cochet H, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Sediva L, Chovanec M, Koruth J, Jais P. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol.* 2021 May;7(5):614-627. doi: 10.1016/j.jacep.2021.02.014. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33933412.
90. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, Natale A, Albenque JP, Kautzner J, Shah D, Michaud G, Wharton M, Harari D, Mahapatra S, Lambert H, Mansour M. Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation

of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) Study. *Circulation*. 2015 Sep 8;132(10):907-15. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014092. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26260733.

91. Samuel M, Khairy P, Champagne J, Deyell MW, Macle L, Leong-Sit P, Novak P, Badra-Verdu M, Sapp J, Tardif JC, Andrade JG. Association of Atrial Fibrillation Burden With Health-Related Quality of Life After Atrial Fibrillation Ablation: Substudy of the Cryoballoon vs Contact-Force Atrial Fibrillation Ablation (CIRCA-DOSE) Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021 Nov 1;6(11):1324-1328. doi: 10.1001/jamacardio.2021.3063. PMID: 34406350; PMCID: PMC8374730.
92. Sánchez-Quintana D, López-Mínguez JR, Pizarro G, Murillo M, Cabrera JA. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Curr Cardiol Rev*. 2012 Nov;8(4):310-26. doi: 10.2174/157340312803760721. PMID: 22920484; PMCID: PMC3492815.
93. Schmidt B, Neuzil P, Luik A, Osca Asensi J, Schrickel JW, Deneke T, Bordignon S, Petru J, Merkel M, Sediva L, Klostermann A, Perrotta L, Cano O, Chun KRJ. Laser Balloon or Wide-Area Circumferential Irrigated Radiofrequency Ablation for Persistent Atrial Fibrillation: A Multicenter Prospective Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017 Dec;10(12):e005767. doi: 10.1161/CIRCEP.117.005767. PMID: 29217521.
94. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, Asti D, Kanotra R, Khan H, Savani C, Arora S, Patel N, Thakkar B, Patel N, Pau D, Badheka AO, Deshmukh A, Kowalski M, Viles-Gonzalez J, Paydak H. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015 Sep-

- Oct;58(2):105-16. doi: 10.1016/j.pcad.2015.07.002. Epub 2015 Jul 8. PMID: 26162957.
95. Shim HB, Kim C, Kim HK, Sung K. Successful management of atrio-esophageal fistula after cardiac radiofrequency catheter ablation. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Apr;46(2):142-5. doi: 10.5090/kjtcs.2013.46.2.142. Epub 2013 Apr 9. PMID: 23614102; PMCID: PMC3631790.
 96. Shurrab M, Ko DT, McElhaney J, Henderson M, Danon A, Quinn KL, O'Donnell D, Crystal E, Newman D. Identifying Factors That Predict the Prescription of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Older Individuals With Atrial Fibrillation. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Aug;20(8):984-987. doi: 10.1016/j.jamda.2019.01.131. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30853427.
 97. Siegel MO, Parenti DM, Simon GL. Atrial-esophageal fistula after atrial radiofrequency catheter ablation. *Clin Infect Dis.* 2010 Jul 1;51(1):73-6. doi: 10.1086/653425. PMID: 20482332.
 98. Simons SO, Elliott A, Sastry M, Hendriks JM, Arzt M, Rienstra M, Kalman JM, Heidbuchel H, Nattel S, Wesseling G, Schotten U, van Gelder IC, Franssen FME, Sanders P, Crijns HJGM, Linz D. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):532-540. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa822. PMID: 33206945.
 99. Singh SM, d'Avila A, Doshi SK, Brugge WR, Bedford RA, Mela T, Ruskin JN, Reddy VY. Esophageal injury and temperature monitoring during atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Aug;1(3):162-8. doi: 10.1161/CIRCEP.107.789552. Erratum in: *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Feb 1;5(1):e30. PMID: 19808410.
 100. Skeete JR, Du-Fay-de-Lavallaz JM, Kenigsberg D, Macias C, Winterfield JR, Sharma PS, Trohman RG, Huang HD. Clinical Applications of Laser

Technology: Laser Balloon Ablation in the Management of Atrial Fibrillation. *Micromachines* (Basel). 2021 Feb 12;12(2):188. doi: 10.3390/mi12020188. PMID: 33673330; PMCID: PMC7917803.

101. Sławuta A, Jacek P, Mazur G, Jankowska-Polańska B. Quality of Life and Frailty Syndrome in Patients with Atrial Fibrillation. *Clin Interv Aging*. 2020 May 29;15:783-795. doi: 10.2147/CIA.S248170. PMID: 32764894; PMCID: PMC7359853.
102. Staerk L, Wang B, Preis SR, Larson MG, Lubitz SA, Ellinor PT, McManus DD, Ko D, Weng LC, Lunetta KL, Frost L, Benjamin EJ, Trinquart L. Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*. 2018 Apr 26;361:k1453. doi: 10.1136/bmj.k1453. PMID: 29699974; PMCID: PMC5917175.
103. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, Boriani G, Burri H, Conte G, Deharo JC, Deneke T, Drossart I, Duncker D, Han JK, Heidebuchel H, Jais P, de Oliveira Figueiredo MJ, Linz D, Lip GYH, Malaczynska-Rajpold K, Márquez M, Ploem C, Soejima K, Stiles MK, Wierda E, Vernooij K, Leclercq C, Meyer C, Pisani C, Pak HN, Gupta D, Pürerfellner H, Crijns HJGM, Chavez EA, Willems S, Waldmann V, Dekker L, Wan E, Kavoort P, Turagam MK, Sinner M. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace*. 2022 Jul 15;24(6):979-1005. doi: 10.1093/europace/euac038. Erratum in: *Europace*. 2022 May 09; Erratum in: *Europace*. 2023 Feb 16;25(2):486. PMID: 35368065.
104. Thrall G, Lip GY, Carroll D, Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2007 Oct;132(4):1259-64. doi: 10.1378/chest.07-0036. Epub 2007 Jul 23. PMID: 17646231.

105. Tilz RR, Chun KR, Metzner A, Burchard A, Wissner E, Koektuerk B, Konstantinidou M, Nuyens D, De Potter T, Neven K, Fürnkranz A, Ouyang F, Schmidt B. Unexpected high incidence of esophageal injury following pulmonary vein isolation using robotic navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010 Aug 1;21(8):853-8. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01742.x. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20233267.
106. Tsao HM, Wu MH, Higa S, Lee KT, Tai CT, Hsu NW, Chang CY, Chen SA. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2581-7. doi: 10.1378/chest.128.4.2581. PMID: 16236927.
107. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956 Jan-Feb;4(1):20-34. doi: 10.1093/ajcn/4.1.20. PMID: 13282851.
108. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994 Feb;89(2):724-30. doi: 10.1161/01.cir.89.2.724. PMID: 8313561.
109. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, Hoyt R, Tyler J, Durrani S, Niebauer M, Makati K, Halperin B, Gauri A, Morales G, Shao M, Cerkenvenik J, Kaplon RE, Nissen SE; STOP AF First Trial Investigators. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2021 Jan 28;384(4):316-324. doi: 10.1056/NEJMoa2029554. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33197158.
110. Yamasaki H, Tada H, Sekiguchi Y, Igarashi M, Arimoto T, Machino T, Ozawa M, Naruse Y, Kuroki K, Tsuneoka H, Ito Y, Murakoshi N, Kuga K, Hyodo I, Aonuma K. Prevalence and characteristics of asymptomatic excessive transmural injury after radiofrequency catheter ablation of

atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2011 Jun;8(6):826-32. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.01.045. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21315839.

111. Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, Dar T, Paleti S, Parikh V, DiBiase L, Halfbass P, Santangeli P, Mahapatra S, Cheng J, Russo A, Edgerton J, Mansour M, Ruskin J, Dukkupati S, Wilber D, Reddy V, Packer D, Natale A, Lakkireddy D. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2019 Feb;16(2):204-212. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.09.027. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30273767.
112. Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, Meister T, Wasmer K, Mönnig G, Köbe J, Milberg P, Bittner A, Domschke W, Breithardt G, Eckardt L. Damage to the esophagus after atrial fibrillation ablation: Just the tip of the iceberg? High prevalence of mediastinal changes diagnosed by endosonography. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Apr;3(2):155-9. doi: 10.1161/CIRCEP.109.915918. Epub 2010 Mar 1. PMID: 20194799.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich den Menschen meinen großen Dank aussprechen, ohne deren Unterstützung die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht möglich gewesen wäre:

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Hisaki Makimoto, meinem Doktorvater und Mentor. Unsere zahlreichen Gespräche auf intellektueller und persönlicher Ebene haben mich stets inspiriert und maßgeblich zu meiner klinischen und wissenschaftlichen Weiterentwicklung beigetragen.

Besonders danken möchte ich auch Herrn Dr. Stefan Hartl, der mir als Betreuer der Doktorarbeit stets zur Seite stand. Unser konstruktiver Austausch in der Wissenschaft und speziell im Rahmen dieser Doktorarbeit war stets bereichernd und von größtem Wert für mich persönlich und diese Arbeit.