

Hochschulambulanz der Universität Potsdam  
Humanwissenschaftliche Fakultät  
Professur für Sportmedizin & Sportorthopädie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Frank Mayer

Determinanten und Strategien zur Vermeidung oesophagealer und  
perioesophagealer Komplikationen bei der Katheterablation des  
Vorhofflimmerns

---

*Kumulative Habilitationsschrift*

---

zur Erlangung der **Venia legendi**  
für die Fächer Innere Medizin und Kardiologie



Gemeinsame Fakultät der Universität Potsdam,  
der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane  
und der Brandenburgischen Technischen Universität Cottbus-Senftenberg

*vorgelegt von*

Dr. med. Dirk Große Meininghaus

Cottbus / Potsdam

22. April 2024

Die Publikation ist durch das Urheberrecht und/oder verwandte Schutzrechte geschützt. Nutzende sind berechtigt, die Publikation in jeder Form zu nutzen, die das Urheberrechtsgesetz (UrhG) und/oder einschlägige verwandte Schutzrechte gestatten. Für weitere Nutzungsarten ist die Zustimmung der Rechteinhaber\*innen einzuholen.  
<https://rightsstatements.org/page/InC/1.0/>

Online veröffentlicht auf dem  
Publikationsserver der Universität Potsdam:  
<https://doi.org/10.25932/publishup-63535>  
<https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:517-opus4-635358>



## 1. Vorwort

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. In Deutschland sind bereits jetzt mehr als 1,5 Millionen Menschen betroffen. Durch die Alterung der Gesellschaft und Zunahme der Zivilisationskrankheiten wird die Inzidenz weiter steigen.

Vorhofflimmern kann asymptomatisch verlaufen, ist jedoch meist mit schwerwiegenden Symptomen verbunden. Die Symptome schränken die Lebensqualität ein, durch das Vorhofflimmern selbst und die hiermit verbundenen Komplikationen wird eine Verdopplung der Mortalität verursacht. Die medizinischen Auswirkungen und die hohe Prävalenz machen Vorhofflimmern zu einem gesundheitlichen und einem ökonomischen Problem.

Medikamentöse Behandlungsansätze haben sich als ineffektiv erwiesen. Die Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns hat das Potential, diese Rhythmusstörung zu heilen. Die Invasivität des Verfahrens ist aber mit eigenständigen Komplikationen verbunden. Die große Zahl der Vorhofflimmern-Patienten führt dazu, dass auch seltene Komplikationen relevant sind und betrachtet werden müssen.

Neben akut eintretenden Komplikationen, die unmittelbar erkannt und behandelt werden können, sind verzögert eintretende Schäden an den Nachbarorganen von besonderer Bedeutung, da diese nach mehrwöchigem Verlauf scheinbar losgelöst vom Behandlungsgang auftreten.

Die Mechanismen und die Vermeidungsstrategien einer Beschädigung der Speiseröhre und des umgebenden Gewebes (Nerven, Gefäße) sind klinisch bedeutsam, wissenschaftlich aber unzureichend geklärt. Dieses ist maßgeblich durch das Unterbleiben von Nachuntersuchungen der direkten und indirekten Schäden an Speiseröhre und Magen begründet. Die Maximalvariante dieser Komplikation ist die Fistelbildung zwischen linkem Herzvorhof und Speiseröhre, die mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist. Die sehr niedrige Ereignisrate schließt grundsätzlich eine Untersuchung von Vermeidungsstrategien einer Fistelbildung aus. Die häufigen Oesophagus-Läsionen stellen mögliche Vorstufen der Fistelentstehung dar und können als Surrogatparameter genutzt werden.

Die hohe klinische Relevanz des Themas, Faktoren für die Entstehung von Oesophagus-Läsionen zu erkennen und zu beeinflussen, Strategien zur Reduktion (oder Beseitigung) des Läsionsrisikos zu entwickeln, sowie die bisher nicht zufriedenstellenden Ergebnisse diesbezüglicher Bemühungen waren Anlass der nachfolgend dargestellten Untersuchungen.

## 2. Verzeichnisse

### 2.1. Inhaltsverzeichnis

***Determinanten und Strategien zur Vermeidung oesophagealer und perioesophagealer  
Komplikationen bei der Katheterablation des Vorhofflimmerns***

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Vorwort .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2. Verzeichnisse .....</b>                                   | <b>3</b>  |
| <b>2.1. Inhaltsverzeichnis .....</b>                            | <b>3</b>  |
| <b>2.2. Abbildungsverzeichnis .....</b>                         | <b>8</b>  |
| <b>2.3. Tabellenverzeichnis .....</b>                           | <b>9</b>  |
| <b>2.4. Abkürzungsverzeichnis.....</b>                          | <b>10</b> |
| <b>3. Zusammenfassung / Abstract.....</b>                       | <b>11</b> |
| <b>3.1. Zusammenfassung .....</b>                               | <b>11</b> |
| 3.1.1. Hintergrund und Zielsetzung .....                        | 11        |
| 3.1.2. Methoden.....  | 11        |
| 3.1.3. Ergebnisse .....   | 12        |
| 3.1.4. Schlussfolgerungen.....                                  | 19        |
| <b>3.2. Abstract .....</b>                                      | <b>23</b> |
| 3.2.1. Background and Objective .....                           | 23        |
| 3.2.2. Methods .....  | 23        |
| 3.2.3. Results .....  | 24        |
| 3.2.4. Conclusion .....   | 30        |
| <b>4. Einleitung.....</b>                                       | <b>34</b> |
| <b>4.1. Vorhofflimmern .....</b>                                | <b>34</b> |
| 4.1.1. Pathophysiologische Überlegungen zum Vorhofflimmern..... | 35        |
| 4.1.2. Komplikationen des Vorhofflimmerns.....                  | 37        |
| <b>4.2. Therapieansätze des Vorhofflimmerns.....</b>            | <b>37</b> |
| <b>4.3. Pulmonalvenenisolation (PVI) .....</b>                  | <b>39</b> |
| 4.3.1. Therapieziele der Pulmonalvenenisolation .....           | 40        |
| 4.3.2. Komplikationen der Pulmonalvenenisolation .....          | 41        |

---

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>5.</b> | <b><i>Oesophagus-Schäden durch thermische Effekte der Katheterablation</i></b> ..... | <b>46</b> |
| 5.1.      | <b>Allgemeine Überlegungen</b> .....   | <b>46</b> |
| 5.2.      | <b>Klassifikation und Definitionen</b> .....   | <b>48</b> |
| 5.3.      | <b>Häufigkeit atrio-oesophagealer Fisteln</b> .....                                  | <b>51</b> |
| 5.4.      | <b>Häufigkeit mukosaler Oesophagus-Läsionen</b> .....                                | <b>51</b> |
|           | Progress einer mukosalen Läsion zur atrio-oesophagealen Fistel .....                 | <b>52</b> |
| 5.5.      | <b>Perioesophagealer Raum</b> .....  | <b>53</b> |
| 5.5.1.    | Physiologie der Magenmotilität .....   | 54        |
| 5.5.2.    | Gastroparese und gastro-oesophagealer Reflux .....                                   | 56        |
| 5.6.      | <b>Aspekte der Cryoablation-induzierten Speiseröhren-Schäden</b> .....               | <b>57</b> |
| 5.7.      | <b>Differenzierung mechanischer Speiseröhren-Läsionen</b> .....                      | <b>58</b> |
| <b>6.</b> | <b><i>Problemstellung</i></b> .....  | <b>60</b> |
| 6.1.      | <b>Hinleitung zur Fragestellung</b> .....  | <b>60</b> |
| 6.2.      | <b>Konzepte zur Vermeidung oesophagealer Schäden</b> .....                           | <b>61</b> |
| 6.2.1.    | Ablationsplanung, Ablationsstrategie und präprozedurale Bildgebung.....              | 62        |
| 6.2.2.    | Alternative Katheter- und Energieformen.....   | 64        |
| 6.2.3.    | Reduktion oder Steigerung der Ablationsleistung.....                                 | 64        |
|           | Leistungsreduktion .....   | <b>64</b> |
|           | Leistungssteigerung (High-Power) .....   | <b>65</b> |
|           | Läsionsbegrenzung .....  | <b>66</b> |
| 6.2.4.    | Temperaturmessung im Oesophagus.....   | 68        |
|           | LET-Monitoring bei RF-Ablation.....  | <b>71</b> |
|           | LET-Monitoring bei High-Power Short-Duration Ablation (HPSD) .....                   | <b>72</b> |
|           | LET-Monitoring bei Cryo-PVI .....  | <b>73</b> |
| 6.2.5.    | Kühlung und Verlagerung des Oesophagus.....  | 73        |
| 6.2.6.    | Schmerzwahrnehmung während der Prozedur .....  | 74        |
| 6.3.      | <b>Detektion oesophagealer und perioesophagealer Schäden</b> .....                   | <b>75</b> |
| 6.3.1.    | Erkennen einer Oesophagus-Läsion .....   | 75        |
|           | Subjektive Beschwerden bei Vorliegen einer Oesophagus-Läsion .....                   | <b>75</b> |
|           | Oesophagogastroskopie nach PVI.....  | <b>75</b> |
|           | Stellenwert einer ergänzenden Oesophagogastroskopie vor PVI .....                    | <b>76</b> |
|           | Endosonographie.....   | <b>77</b> |
|           | MRT-Bildgebung .....   | <b>79</b> |

---

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| 6.3.2.      | Erkennen funktioneller Störungen (perioesophageale Schäden).....            | 79         |
| 6.3.3.      | Diagnose einer Oesophagus-Perforation und Fistelentstehung.....             | 82         |
| <b>6.4.</b> | <b>Therapie oesophagealer und perioesophagealer Schäden.....</b>            | <b>83</b>  |
| 6.4.1.      | Mukosale Oesophagus-Läsionen.....   | 83         |
| 6.4.2.      | Gastroparese.....   | 84         |
| 6.4.3.      | Therapie einer atrio-oesophagealen Fistel.....                              | 84         |
| <b>6.5.</b> | <b>Formulieren der Fragestellung.....</b>                                   | <b>85</b>  |
| <b>7.</b>   | <b>Methodik: Technische Durchführung der Untersuchungen.....</b>            | <b>86</b>  |
| <b>7.1.</b> | <b>Pulmonalvenenisolation.....</b>  | <b>86</b>  |
| 7.1.1.      | Cryoballon-PVI.....   | 87         |
| 7.1.2.      | Hochfrequenzstrom-PVI.....  | 88         |
| <b>7.2.</b> | <b>Gastroenterologische Diagnostik.....</b>                                 | <b>91</b>  |
| <b>7.3.</b> | <b>Temperaturmessung im Oesophagus (LET) und ergänzende Analysen.....</b>   | <b>92</b>  |
| <b>7.4.</b> | <b>Elektrogastrographie (EGG).....</b>                                      | <b>93</b>  |
| 7.4.1.      | EGG-Parameter und Terminologie.....   | 98         |
| 7.4.2.      | Neuropathischer Score.....  | 100        |
| 7.4.3.      | EGG-Befund (Datenblatt).....  | 100        |
|             | Befund vor PVI.....   | 101        |
|             | Befund nach PVI.....  | 102        |
| <b>8.</b>   | <b>Publikationen und Diskussion der Studienergebnisse.....</b>              | <b>103</b> |
| <b>8.1.</b> | <b>Gesamtkonzept.....</b>   | <b>103</b> |
| <b>8.2.</b> | <b>Verzeichnis der Publikationen der Kumulativschrift.....</b>              | <b>105</b> |
| <b>8.3.</b> | <b>Oesophagus-Läsionen mit PVAC-Katheter.....</b>                           | <b>106</b> |
| <b>8.4.</b> | <b>Temperatur-gesteuerte Reduktion der Ablationsleistung.....</b>           | <b>108</b> |
| 8.4.1.      | Hinleitung.....   | 108        |
| 8.4.2.      | Hypothese.....  | 109        |
| 8.4.3.      | Abstract <sup>267</sup> .....   | 109        |
| 8.4.4.      | Zusammenfassung.....  | 110        |
| 8.4.5.      | Bewertung der Studie.....   | 113        |
| <b>8.5.</b> | <b>Stellenwert einer präprozeduralen Oesophagogastroskopie vor PVI.....</b> | <b>115</b> |
| 8.5.1.      | Überleitung.....  | 115        |
| 8.5.2.      | Hypothese.....  | 116        |
| 8.5.3.      | Abstract <sup>285</sup> .....   | 116        |

|             |  |            |
|-------------|--|------------|
| 8.5.4.      | Zusammenfassung.....   | 117        |
| 8.5.5.      | Bewertung der Studie.....  | 120        |
| <b>8.6.</b> | <b>Räumliche und zeitliche Integrale des Oesophagus-Temperaturmonitorings.....</b>     | <b>121</b> |
| 8.6.1.      | Überleitung.....   | 121        |
| 8.6.2.      | Hypothese .....  | 124        |
| 8.6.3.      | Abstract <sup>286</sup> .....  | 124        |
| 8.6.4.      | Zusammenfassung.....   | 125        |
| 8.6.5.      | Oesophagus-Perforation mit HPSD (Case Report).....                                     | 129        |
| 8.6.6.      | Bewertung der Studie (8.6.3.-8.6.4.) und des Fallberichts (8.6.5).....                 | 130        |
| 8.6.7.      | Präventives Oesophagus-Temperaturmonitoring (nicht publizierte Daten) .....            | 133        |
| 8.6.8.      | LET-Analysen für die Cryoballon-PVI (nicht publizierte Daten) .....                    | 136        |
| <b>8.7.</b> | <b>Struktureller Oesophagus-Schaden und funktioneller Vagus-Schaden.....</b>           | <b>142</b> |
| 8.7.1.      | Überleitung.....   | 142        |
| 8.7.2.      | Hypothese .....  | 144        |
| 8.7.3.      | Abstract <sup>220</sup> .....  | 145        |
| 8.7.4.      | Zusammenfassung.....   | 145        |
| 8.7.5.      | Bewertung .....  | 151        |
| 8.7.6.      | Supplement: Statistische Analysen der EGG-Parameter .....                              | 155        |
| <b>9.</b>   | <b>Zusammenfassende Diskussion und Ausblick.....</b>                                   | <b>157</b> |
| <b>9.1.</b> | <b>Zusammenfassende Bewertung der Studien .....</b>                                    | <b>159</b> |
| <b>9.2.</b> | <b>Pathophysiologisches Konzept .....</b>  | <b>161</b> |
|             | Umsetzung in die Klinik.....   | 163        |
| <b>9.3.</b> | <b>Ausblick .....</b>  | <b>164</b> |
| 9.3.1.      | Unmittelbare Konsequenzen dieser Arbeit .....  | 165        |
|             | Präventives Monitoring.....  | 165        |
|             | Vulnerabilität und Inflammation .....  | 166        |
| 9.3.2.      | Indirekt mit dieser Arbeit verknüpfte Überlegungen .....                               | 167        |
|             | Algorithmen zur Substratidentifikation .....   | 167        |
|             | Hybrid-Ablationen .....  | 167        |
| 9.3.3.      | Ergänzende Konzepte und technische Entwicklungen .....                                 | 169        |
|             | Infrarot-Temperatursonden .....  | 169        |
|             | Parameter der Ablationsgüte .....  | 169        |
|             | Gewebespezifische Ablationsenergien: Pulsed-Field-Ablation .....                       | 170        |
|             | Ableiten der thermischen Energie im Oesophagus (intraluminales Kühlen/Aufwärmen) ..... | 171        |
|             | Erkennen von Oesophagus-Schäden ohne Endoskopie.....                                   | 172        |
|             | Experten-Kommission .....  | 172        |

---

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| <b>9.4.</b> | <b>Schlussbemerkungen .....</b>   | <b>173</b> |
| <b>10.</b>  | <b>Literaturverzeichnis.....</b>  | <b>175</b> |
| <b>11.</b>  | <b>Danksagung.....</b>  | <b>220</b> |
| <b>12.</b>  | <b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>   | <b>222</b> |
| <b>13.</b>  | <b>Anhang .....</b>   | <b>223</b> |
| 13.1.       | 2011 Esophageal lesions following pulmonary vein isolation with a new duty-cycled phased radiofrequency ablation catheter   | 223        |
| 13.2.       | 2012 Oesophagusläsionen nach Pulmonalvenenisolation mit phasenverschobener Radiofrequenzablation (PVAC): Ist ein Temperaturmonitoring erforderlich?   | 225        |
| 13.3.       | 2013 100 Pulmonalvenenisolationen mit PVAC-Katheter – Erfahrungen eines Einzelzentrums  | 227        |
| 13.4.       | 2021 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 | 229        |
| 13.5.       | 2022 Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation  | 242        |
| 13.6.       | 2022 Impact of preprocedural upper gastrointestinal endoscopy for pulmonary vein isolation – A single-center experience of 400 patients   | 251        |
| 13.7.       | 2022 Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation  | 253        |
| 13.8.       | 2022 Asymptomatic esophageal perforation following high-power short-duration pulmonary vein isolation – A case of conservative cure   | 265        |
| 13.9.       | 2023 Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrography: The Side Effects of Pulmonary vein Isolation in Atrial fibrillation (SEPIA) study  | 273        |

## 2.2. Abbildungsverzeichnis

|  |     |
|--|-----|
| Abbildung 1: EKG mit Vorhofflimmern (mit drei endokardialen Kanälen) .....                                     | 35  |
| Abbildung 2: Fokale Induktion von Vorhofflimmern .....   | 36  |
| Abbildung 3: Oesophagus-Erosion und Erythem (KCC 1) nach PVI.....  | 50  |
| Abbildung 4: Flaches Oesophagus-Ulcus (KCC 2a) nach PVI .....  | 50  |
| Abbildung 5: Tiefes Oesophagus-Ulcus (KCC 2b) nach PVI.....  | 50  |
| Abbildung 6: Ablationsinduzierte Oesophagus-Perforation (KCC 3a) .....   | 51  |
| Abbildung 7: Topographischer Situs: Oesophagus, Nervus vagus und linker Vorhof.....                            | 54  |
| Abbildung 8: Magen-Schrittmacher und aborale Propagation der elektrischen Wellen.....                          | 55  |
| Abbildung 9: Formel des Lesion-Size-Index (LSI [Abbott Ensite]) <sup>403</sup> .....                           | 67  |
| Abbildung 10: Formeln des Ablation-Index (Biosense Webster Carto) und Force-Time-Integral <sup>401</sup> ..... | 67  |
| Abbildung 11: Reflux-Oesophagitis vor PVI.....   | 78  |
| Abbildung 12: Soor-Oesophagitis vor PVI .....  | 78  |
| Abbildung 13: Perioesophageales Ödem in der Endosonographie .....  | 78  |
| Abbildung 14: Nahrungsretention im Magen .....   | 80  |
| Abbildung 15: Oesophagus-Breischluck bei Gastroparese .....  | 80  |
| Abbildung 16: Oesophagus-Perforation: Nachweis im CT-Thorax .....  | 83  |
| Abbildung 17: 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs (Ensite Verismo, Abbott).....                               | 87  |
| Abbildung 18: Cryo-PVI der linken oberen Pulmonalvene.....   | 88  |
| Abbildung 19: 3D-Voltage-Map beider Vorhöfe (Ensite NavX, Abbott) .....  | 89  |
| Abbildung 20: Elektrogramme einer PVI (mit PVAC-Katheter).....   | 90  |
| Abbildung 21: Elektrogramme einer PVI (mit konventioneller Punkt-für-Punkt RF-Ablation).....                   | 90  |
| Abbildung 22: LET-Sonde und Monitorsystem (S-Cath, Circa).....   | 93  |
| Abbildung 23: Elektrogastrographie: Dominante Frequenz und Oberfrequenzen .....                                | 94  |
| Abbildung 24: Elektrogastrographie: Technische Durchführung und Aufzeichnung.....                              | 95  |
| Abbildung 25: Elektrogastrographie: Fourier-Transformation der Rohdaten und Analyse.....                       | 98  |
| Abbildung 26: Pulmonalvenenisolation mit PVAC.....   | 107 |
| Abbildung 27: IsoSave: Flowchart und primärer Endpunkt.....  | 111 |
| Abbildung 28: IsoSave: Oesophageale Läsionen (EDEL) mit und ohne Temperaturmonitoring.....                     | 112 |
| Abbildung 29: Stellenwert einer präprozeduralen Endoskopie: Flussdiagramm.....                                 | 118 |
| Abbildung 30: Stellenwert einer präprozeduralen Endoskopie: Ablationsinduzierte Läsionen .....                 | 119 |
| Abbildung 31: Kalkulierte LET-Parameter (RF): LET-Kurven und Fläche unter der Kurve (AUC).....                 | 126 |
| Abbildung 32: Kalkulierte LET-Parameter (RF): Vorhersage eines Oesophagus-Schadens .....                       | 128 |
| Abbildung 33: Kalkulierte LET-Parameter (RF): ROC-Kurven.....  | 129 |
| Abbildung 34: LET-Anstiegssteilheit (RF): ROC-Kurven.....  | 135 |
| Abbildung 35: LET-Anstiegssteilheit (RF): Maximaltemperatur und AUC .....                                      | 136 |
| Abbildung 36: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Vergleich ohne/mit Oesophagus-Schäden.....                       | 139 |
| Abbildung 37: Kalkulierte LET-Parameter (CB): ROC-Kurven.....  | 140 |

---

|  |     |
|--|-----|
| <i>Abbildung 38: Sepia: EGG-Parameter ohne/mit Vagus-Schaden</i> .....                                   | 148 |
| <i>Abbildung 39: Sepia: Neuropathisches EGG-Muster und struktureller Schaden nach PVI</i> .....          | 149 |
| <i>Abbildung 40: Sepia: Diagnostische Ausbeute endoskopischer und funktioneller Untersuchungen</i> ..... | 152 |
| <i>Abbildung 41: Pathophysiologisches Konzept der Oesophagus-Läsionen</i> .....                          | 164 |

### 2.3. Tabellenverzeichnis

|   |     |
|---|-----|
| <i>Tabelle 1: Klassifikation der ablationsbedingten Oesophagus-Läsionen</i> .....                         | 49  |
| <i>Tabelle 2: Verzeichnis der Publikationen der Kumulativ-Habilitationschrift</i> .....                   | 105 |
| <i>Tabelle 3: LET-Anstiegssteilheit (RF): Sensitivität-Spezifität-Produkte</i> .....                      | 134 |
| <i>Tabelle 4: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Basisdaten ohne/mit Oesophagus-Schäden</i> .....            | 137 |
| <i>Tabelle 5: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Manifestationen der Oesophagus-Schäden</i> .....            | 137 |
| <i>Tabelle 6: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Ablationsdaten ohne/mit Oesophagus-Schäden</i> .....        | 138 |
| <i>Tabelle 7: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Vergleich ohne/mit Oesophagus-Schäden</i> .....             | 139 |
| <i>Tabelle 8: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Sensitivität-Spezifität-Produkte</i> .....                  | 140 |
| <i>Tabelle 9: EGG-Parameter vor und nach PVI (Sepia-Studie)</i> .....                                     | 155 |
| <i>Tabelle 10: EGG-Parameter nach PVI: Assoziation zu endoskopisch fassbaren Oesophagus-Schäden</i> ..... | 156 |

---

## 2.4. Abkürzungsverzeichnis

|         |   |
|---------|---|
| Abb.    | Abbildung   |
| AEF     | Atrio-Esophageal Fistula (atrio-oesophageale Fistel)  |
| AI      | Ablation-Index (kalkulierter Index der Ablationsgüte)   |
| AUC     | Area under the Curve (Fläche unter der Kurve [der Oesophagus-Temperatur])   |
| °C      | Grad Celsius  |
| CB      | Cryoballon  |
| cpm     | Cycles per Minute (Schläge / elektrische Aktionen pro Minute)   |
| CT      | Computertomographie / Computertomogramm   |
| (ED)EL  | (Endoscopically detected) Esophageal Lesions<br>(endoskopisch festgestellte) Oesophagus-Läsionen  |
| EGG     | Elektrogastrographie / Elektrogastrogramm   |
| et al.  | et alii (und andere)  |
| FTI     | Force-Time-Integral (Integral aus Wandkontakt [Force] und Ablationsdauer [Time])  |
| HPSD    | High-Power Short-Duration (Ablation mit hoher Leistung für kurze Intervalle)  |
| IE      | Internationale Einheiten (Heparin-Dosis)  |
| K       | Kelvin (Temperaturunterschiede)   |
| KCC     | Kansas City Classification  |
| LA      | Left Atrium (linker Vorhof)   |
| LET     | Luminal Esophageal Temperature (luminale Oesophagus-Temperatur)   |
| LGE     | Late Gadolinium Enhancement   |
| LSI     | Lesion-Size-Index (kalkulierter Index der Ablationsgüte)  |
| MPMD    | Moderate-Power Moderate-Duration (Ablation mit Standard-Ablationsleistung/Dauer)  |
| MRT     | Magnet-Resonanz-Tomographie / Magnet-Resonanz-Tomogramm   |
| N.      | Nervus (Nerv)   |
| PV      | Pulmonalvene(n)   |
| PVAC    | Pulmonary Vein Ablation Catheter  |
| PVI     | Pulmonalvenenisolation  |
| RF      | Radiofrequency (Hochfrequenzstrom[ablation])  |
| ROC     | Receiver Operating Characteristics  |
| s, Sek. | Sekunde   |
| Tab.    | Tabelle   |
| Vgl.    | vergleiche  |
| WACA    | Wide Antral Circumferential Ablation (weiträumiger antraler Ablationskreis um die ipsilateralen Pulmonalvenen [Ablationskonzept der Hochfrequenzstrom-PVI]) |

### 3. Zusammenfassung / Abstract

#### 3.1. Zusammenfassung

##### 3.1.1. Hintergrund und Zielsetzung

Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns haben sich die interventionellen Methoden gegenüber der medikamentösen Therapie als überlegen herausgestellt, sind allerdings mit seltenen schwerwiegenden Komplikationen verbunden. Da die thermischen Ablationswerkzeuge (Hochfrequenzstrom [RF] mit Hitzeerzeugung, Cryoballon [CB] mit Kälte) nicht gewebespezifisch wirken, werden Nachbarstrukturen mitgeschädigt. Durch die enge räumliche Beziehung der linksatrialen Hinterwand und der Pulmonalvenen zur Speiseröhre können Oesophagus-Schäden bei der Pulmonalvenenisolation (PVI) auftreten. Nach mehreren Wochen kann als Komplikation der thermischen Behandlung eine Fistelverbindung zwischen linkem Vorhof und Speiseröhre entstehen. Auch wenn dieses Ereignis sehr selten auftritt (1:3.000), ist diese Komplikation relevant, da die Fistel mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden ist.

Die Mechanismen, die der Progression eines thermischen Oesophagus-Schadens bis zur Fistelbildung zugrunde liegen, sind ungenügend verstanden, und daher ist die Inzidenz der Läsionen trotz vielfältiger Modifikationen des interventionellen Vorgehens (Anpassung der Parameter der Ablationsläsionserzeugung, Überwachung der Temperatur im Oesophagus, endoskopische Kontrolluntersuchungen) in den letzten Jahrzehnten letztlich unverändert geblieben.

##### 3.1.2. Methoden

Die vorliegenden Untersuchungen sollen zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge der Entstehung einer atrio-oesophagealen Fistel beitragen. Hierzu wurden neben den bekannten hierfür relevanten Einflussgrößen (Ablationsparameter, Oesophagus-Temperaturmonitoring) umfangreiche strukturelle und funktionelle Untersuchungen des oberen Gastrointestinaltraktes, die weit über die klinische Routine hinausgehen, ausgeführt. In verschiedenen Studien wurden Endoskopien des oberen Gastrointestinaltraktes sowohl vor als auch nach der Vorhofflimmern-Ablation zur Detektion vorbestehender Pathologie, einer erhöhten Vulnerabilität und zum Nachweis der durch die Ablation entstandenen Veränderungen, endoskopische Ultraschall-Untersuchungen des unteren Oesophagus-Drittels zur Beurteilung des perioesophagealen Raums, sowie funktionelle Untersuchungen der perioesophagealen Vagus-Fasern (Elektrogastrographie [EGG]) vorgenommen.

Durch die Untersuchung der klinischen Relevanz verschiedener Einflussfaktoren des Auftretens oesophagealer Läsionen werden andererseits Vermeidungsstrategien der Läsionsentstehung (bzw. der Läsionsprogression bei bereits eingetretenem Schaden) aufgezeigt und bewertet.

Da atrio-oesophageale Fisteln sehr seltene Ereignisse sind, ist die Untersuchung von Vermeidungsstrategien anhand der Fisteln nicht durchführbar. Mukosale Läsionen des Oesophagus sind häufig (10-40%) und mögliche Vorstufen/Ausgangspunkt einer Fistelbildung. Daher wurden diese als Surrogat-Parameter der Fistelentstehung verwendet. Zudem wurden Schäden tieferer Wand-schichten des Oesophagus betrachtet, die in bisherigen Untersuchungen nur wenig Beachtung finden.

### 3.1.3. Ergebnisse

Untersuchungen der **Ablation mit einem zirkulären RF-Ablationskatheter** (Pulmonary Vein Ablation Catheter [PVAC]) zeigten nur eine geringe Anzahl (2-3%) mukosaler oesophagealer Läsionen, obwohl keine Temperaturüberwachung im Oesophagus durchgeführt wurde. Als Ursache für die niedrige Läsionsrate wird die geringe Ablationsleistung der Einzelelektroden dieses Katheters (max. 10 Watt) und ein besonderes Katheter-spezifisches Energieprotokoll (hochfrequenter Wechsel [duty-cycled] zwischen bipolarem RF [mit geringer Eindringtiefe] und unipolarem RF [der übliche Energietransfer bei RF-Ablationen]) diskutiert. In den Untersuchungen wurde der Oesophagus mit Bariumkontrast visualisiert und die (geschätzte) räumliche Distanz zum Ablationsort für Leistungsanpassungen der Ablation (höherer bipolarer Stromanteil bei geringem Abstand) berücksichtigt. Trotz der geringen Anzahl endoskopisch detektierter Oesophagus-Läsionen wurde dieser Katheter in unseren nachfolgenden Studien nicht mehr eingesetzt. Bedenken zur Transmuralität der Läsionen (langfristige Effektivität) und Berichte über vermehrte (klinisch inapparente) zerebrale Läsionen waren hierfür verantwortlich. Die Ergebnisse der (drei) Untersuchungen mit diesem Katheter unterstützen jedoch die Vorstellung, dass eine Reduktion der Ablationsleistung zu einer Vermeidung von Oesophagus-Läsionen beitragen könnte.

Eine (nachfolgend) **erste Studie** untersuchte die Auswirkungen einer Leistungsreduktion bei der RF-Ablation an der linksatrialen Hinterwand für das Auftreten von oesophagealen Läsionen und die klinische Relevanz der Temperaturüberwachung im Oesophagus für die Steuerung der Ablationsleistung. 86 Patienten wurden randomisiert in (1) eine Gruppe mit Oesophagus-Temperaturgesteuerter Leistungsreduktion (bis auf 10 Watt) und (2) eine Gruppe ohne Temperaturmonitoring mit einer fixen Leistungsreduktion (25 Watt) während Ablation an der Hinterwand des linken

---

Vorhofs. Alle Patienten wurden nach PVI endoskopisch untersucht. Eine zusätzliche Endoskopie vor PVI sollte eine Differenzierung vorbestehender und neuer (nach PVI) Läsionen ermöglichen.

Insgesamt wurden endoskopisch detektierte oesophageale Läsionen (EDEL) bei 9% der Patienten gefunden. Die Überwachung der Maximaltemperatur im Oesophagus und die (hiermit verbundene) weitreichende Reduktion der Ablationsleistung (Gruppe 1) erwiesen sich als nicht hilfreich für die Vermeidung von Oesophagus-Läsionen. Für luminale Oesophagus-Temperaturen (LET)  $< 41^{\circ}\text{C}$  fand sich kein Nutzen des Temperaturmonitorings hinsichtlich einer Vermeidung der Schleimhaut-Läsionen, ausschließlich ein überschießender Temperaturanstieg  $> 42^{\circ}\text{C}$  konnte als unabhängiger Prädiktor für thermische Schäden der Oesophagus-Schleimhaut identifiziert werden.

Ein bemerkenswerter Nebenbefund der Studie war die hohe Anzahl vorbestehender Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes (zwei Drittel der Studienpatienten).

Eine **zweite** (retrospektive) **Studie** untersuchte daher an einer großen unselektierten Kohorte (412 Patienten) den Stellenwert vorbestehender endoskopischer Befunde. Die Studie sollte Aufschluss geben, welche Relevanz diese Befunde für die Durchführung der Ablationsprozedur und das Auftreten ablationsinduzierter Oesophagus-Schäden haben. Alle Patienten erhielten eine Endoskopie vor PVI und 399 nach PVI. Die PVI wurde bei 13 Patienten nicht durchgeführt, hiervon in sechs Fällen aufgrund der endoskopischen Vorbefunde.

Für die Studie wurde die Definition ablationsinduzierter Oesophagus-Schäden erweitert. Ergänzend zu den Mukosa-Läsionen wurden eine Nahrungsretention nach PVI (die vorher nicht bestanden hatte), sowie (in einer kleineren Subkohorte mit zusätzlicher Endosonographie nach PVI) ein perioesophageales Ödem berücksichtigt. Diese erweiterte Definition einer Schädigung des Oesophagus führte zu einer Verdreifachung der Läsionshäufigkeit gegenüber der etablierten, auf die Schleimhaut-Läsionen begrenzten Definition. Auch Schädigungen des perioesophagealen Zwischenraums sind jedoch bei der Progression zu einer Fistel relevant, sodass diese (erweiterte) Definition pathophysiologisch sinnvoll ist.

Vorbestehende Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes fanden sich bei mehr als der Hälfte der Patienten (in der Regel ohne begleitende Symptomatik) und wurden für ein Viertel der Patienten als relevant für eine Vorhofflimmern-Ablation eingestuft. Zum Beispiel kann eine chronische Entzündung des Oesophagus Heilungsvorgänge beeinträchtigen, strukturelle Veränderungen können mit einem Instrumentierungsrisiko und Magenulzera mit einem Blutungsrisiko verbunden sein.

---

Das Vorliegen einer Inflammation des unteren Oesophagus-Drittels (erhöhte Vulnerabilität [z.B. Reflux-Oesophagitis]) war mit einer Zunahme des Risikos für ablationsinduzierte Oesophagus-Schäden verbunden. In dieser Untersuchung fanden sich zudem unterschiedliche Auswirkungen der beiden thermischen Energieformen (RF und Cryoenergie). RF-Ablation war mit einer nicht-signifikanten Verdopplung der Mukosa-Läsionen und Nahrungsretentionen, Cryoablation mit einer signifikanten Versechsfachung der Nahrungsretentionen verbunden (jeweils gegenüber Patienten ohne vorbestehende Vulnerabilität).

Für die Hälfte der Patienten lagen die Informationen eines Oesophagus-Temperaturmonitorings vor (für jeden zweiten Patienten der Studienkohorte lag keine lückenlose Dokumentation vor). Übereinstimmend mit den Ergebnissen der vorausgehenden Studie war die Temperaturinformation nicht geeignet, Oesophagus-Schäden vorherzusagen.

Diese retrospektive Analyse konnte nicht beantworten, ob eine Behandlung vorbestehender Pathologie das Auftreten von ablationsinduzierten Oesophagus-Läsionen reduziert. Die Informationen einer präprozeduralen Oesophagogastroskopie könnten aber zur Optimierung der Durchführung der Ablation und damit zur Sicherheit einer elektiven Prozedur (PVI) beitragen. Darüber hinaus könnten ansonsten unbekannte Risiken (z.B. Magenulzera) berücksichtigt werden, die einer Vorbehandlung zugänglich sind.

Da es sich nicht um eine randomisierte Interventionsstudie handelte, sind klinische Konsequenzen nur eingeschränkt abzuleiten. Exemplarisch seien aber die gestörten Reparaturvorgänge thermischer Läsionen bei chronischer Entzündung der Oesophagus-Schleimhaut oder blutende Ulzera unter therapeutischer Antikoagulation genannt. Allerdings würde eine Studie zum Nachweis einer signifikanten Reduktion der Oesophagus-Schäden durch die Informationen einer präprozeduralen Endoskopie (mit nachfolgender Behandlung gefundener Pathologie) eine sehr große Anzahl von Patienten erfordern. Das geringe Risiko einer Vorbehandlung (z.B. mit Protonenpumpen-Blockern) könnte diese Maßnahmen auch mit den Daten einer Kohortenanalyse medizinisch rechtfertigen.

Detaillierte Analysen des Oesophagus-Temperaturmonitorings während Ablation waren Inhalt einer **dritten Studie**. In die retrospektive Analyse wurden Patienten einbezogen, für die Rohdaten der Oesophagus-Temperaturüberwachung gespeichert und verfügbar waren.

Die LET ist nicht geeignet, Patienten mit oder ohne Oesophagus-Schäden zu differenzieren (bestätigt in beiden vorausgehenden Studien), ist aber die einzige in Echtzeit verfügbare Information über eine thermische Beeinträchtigung des Oesophagus. Die Temperatur-Messwerte sind nur eine Näherung der klinisch bedeutsamen Gewebetemperatur, da die Registrierung im

---

Lumen (und nicht in der Wand) des Oesophagus erfolgt. Zusätzlich bleiben räumliche und zeitliche Faktoren der Temperaturabweichung unberücksichtigt, wenn nur die Maximaltemperatur (bzw. Minimaltemperatur bei der Cryoablation) betrachtet wird.

Die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen der Nekrose-Entstehung machen eine getrennte Betrachtung der Ablationen mit RF und mit Cryoenergie erforderlich, sodass in dieser Studie nur die Ergebnisse der RF-Ablationen analysiert wurden, sowohl für eine Standard-Ablationsleistung (Moderate-Power [25-30 Watt]) als auch für eine höhere Ablationsleistung (High-Power [50 Watt]). Um beide Leistungsprotokolle vergleichen zu können, wurde (erstmalig für diese Studie) der Energietransfer durch Berechnung der kumulativen Ablationsenergie an der linksatrialen Hinterwand ermittelt. Verschiedene Ablationsstrategien (z.B. lineare Läsionen, separate Isolation der Pulmonalvenen oder Umfassen mit einem singulären Ablationskreis) sind mit einem unterschiedlichen Ausmaß der Ablation an der linksatrialen Hinterwand (und damit in Nachbarschaft des Oesophagus) verbunden. Mit der Zusammenfassung aller Energieabgaben an der linksatrialen Hinterwand durch Berechnung der kumulativen Ablationsenergie konnte der Einfluss verschiedener Ablationsstrategien für die Analysen vernachlässigt werden.

Der erweiterte Läsionsbegriff der Oesophagus-Schäden (Mukosa-Läsion, Wandödem und Nahrungsretention) wurde unverändert zur Voruntersuchung verwendet. Mit dieser Begriffsdefinition zeigte sich auch in dieser Studie nach Ablation eine hohe Zahl thermischer Oesophagus-Schäden (40% der Patienten). Die pathophysiologische Relevanz der perioesophagealen Schäden ist ungeklärt. Ein perioesophageales Ödem ist Ausdruck einer Gewebeschädigung und könnte damit das Fortschreiten einer Schleimhaut-Läsion in tiefere Gewebeschichten begünstigen.

Die in allen Untersuchungen verwendete Oesophagus-Temperatursonde (S-Cath, Circa) liefert kontinuierlich (21x pro Sekunde) und in Echtzeit die Messwerte der Oesophagus-Temperatur. Die gesamte longitudinale (12 Messelemente) und transversale (Doppel-S-Form) Ausdehnung des Oesophagus im Verlauf gegenüber der linksatrialen Hinterwand wird überwacht.

Die Rohdaten des Temperaturmonitorings wurden ausgeleitet und umfangreiche mathematische Berechnungen durchgeführt. Wir ermittelten (neben den Temperaturmaxima) die Zeitdauer der Temperaturabweichung und die Fläche unter der Hüllkurve der maximalen Oesophagus-Temperatur (Area-under-the-Curve [AUC]). Die Analyse der AUC der LET wurde erstmalig in dieser Studie verwendet.

Im Unterschied zu den Temperaturmaxima und der Zeitdauer der Temperaturabweichung fanden sich für die AUC signifikant höhere Messwerte bei Nachweis einer Oesophagus-Schädigung, und hiermit könnten 70-80% der Oesophagus-Läsionen vorhergesagt (bzw. 60-80% ausgeschlossen) werden. Damit eignet sich die AUC (bei RF-Ablation) besser zur rationalen Planung einer endoskopischen Diagnostik nach PVI als die (maximale) LET selbst.

Der Vergleich der beiden Ablationsleistungen (30 Watt und 50 Watt) fand keine Unterschiede hinsichtlich der Gesamtzahl der Oesophagus-Schäden. Interessant war jedoch, dass sich mit High-Power-Protokollen deutlich mehr Wandödeme (jedoch keine Mukosa-Läsionen) fanden. Letzteres könnte mit einer aus pathophysiologischen Überlegungen geringeren Eindringtiefe der Ablationsenergie bei Ablation mit höherer Ablationsleistung für eine kürzere Zeitdauer vereinbar sein.

In einem Fallbericht schilderten wir (nach Abschluss der Studie) die Progression eines Schleimhaut-Ulcus zur Oesophagus-Perforation (ohne Fistelbildung) nach High-Power RF-Ablation. Auch Ablationen mit höherer Ablationsleistung sind daher mit einem Perforationsrisiko des Oesophagus verbunden, ein verbessertes Sicherheitsprofil durch Begrenzung der Schäden auf den perioesophagealen Raum (obwohl für die High-Power-Subkohorte der Studie, in der keine Mukosa-Läsionen nachgewiesen werden konnten, diskutiert) kann nicht bestätigt werden, tiefere Läsionen werden nicht sicher verhindert. Im Fallbericht konnte mittels endoskopischer Cliptherapie und engmaschiger stationärer Überwachung eine vollständige Abheilung erreicht werden.

Im Gegensatz zu den RF-Ablationen konnte für die Cryoablationen (nicht publizierte Daten) kein Unterschied der kalkulierten Parameter des Oesophagus-Temperaturmonitorings für Patienten mit oder ohne Oesophagus-Schäden gefunden werden. Auch die AUC erwies sich bei Cryo-PVI als ungeeignet, das Vorhandensein eines Oesophagus-Schadens besser vorherzusagen.

Eine **vierte Studie** erweiterte die Betrachtungen der Oesophagus-Schäden um Beeinträchtigungen der vagalen Nervenfasern im perioesophagealen Raum. Der perioesophageale Vagus-Plexus verläuft zwischen linksatrialer Hinterwand und Oesophagus-Vorderwand, dieser kontrolliert die Speiseröhren- und Magenmotorik, ist aber einer Bildgebung bisher nicht zugänglich und wird daher bei der Planung der Ablation nicht berücksichtigt.

Trotz aller Maßnahmen vor, während und nach der PVI (z.B. Bildgebung des Oesophagus-Verlaufs, Temperaturmonitoring, Anpassung der Ablationsleistung, Protonenpumpen-Inhibitoren) kann das Auftreten einer Oesophagus-Läsion nicht zuverlässig verhindert werden. Die Mehrzahl aller Läsionen heilt unbemerkt und folgenlos in kurzer Zeit (wenige Tage) ab. Klinisch relevant ist die sehr

---

seltene, pathophysiologisch unklare und nicht zuverlässig vorhersagbare Progression der Läsion zur Perforation oder Fistelbildung. Das Eindringen der Oesophagus-Läsion in tiefere Gewebeschichten muss daher verhindert werden. Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Progression spielt eine chronische Inflammation, die auch durch den chemischen Reiz infolge eines gastro-oesophagealen Reflux aufrechterhalten wird.

Für diese Studie wurde die Definition einer Oesophagus-Schädigung nochmals erweitert. Als strukturelle Schäden wurden (wie bereits in den vorausgehenden Studien) ablationsinduzierte (1) Schleimhaut-Läsionen des distalen Oesophagus-Drittels und (2) ein Ödem des perioesophagealen Raums sowie (3) eine Nahrungsretention (als endoskopisch fassbare Folge einer gestörten Magenmotilität) bewertet. Ergänzend wurde (4) ein neuropathisches Muster der myoelektrischen Magen-Aktivität (erfasst durch EGG) als messbares Surrogat einer thermischen Schädigung des Vagus-Plexus (funktioneller Schaden) hinzugenommen. Eine quantitative Analyse der EGG-Parameter nach Katheterablation wurde bisher nicht berichtet.

Um Einflüsse auf den parasympathischen Tonus durch Komorbiditäten (z.B. Diabetes mellitus) oder Medikamente (Betablocker, Opiate) vernachlässigen zu können, wurde das Elektrogastrogramm vor und nach Ablation abgeleitet und damit jeder Patient zur Kontrolle seiner selbst. Für die Beurteilung eines neuropathischen Schadens werden zwei EGG-Muster herangezogen: (1) eine Zunahme der elektrischen Arrhythmie des Magens (das Fehlen einer geordneten elektrischen Aktivität) sowie (2) das Ausbleiben einer Verstärkung der Amplitude der myoelektrischen Aktivität (Power) nach Nahrungszufuhr. Beide Muster wurden auch mit dem Befund vor PVI verglichen.

Alle Patienten erhielten zusätzlich zu beiden EGG-Registrierungen eine Endoskopie vor und nach PVI, eine Endosonographie nach PVI, sowie eine Überwachung der Oesophagus-Temperatur während PVI. Patienten mit Cryo- und mit RF-Ablation wurden in die Studie eingeschlossen. Sowohl Kälte als auch Hitze können Nervenfasern schädigen, und die Untersuchungen sollten dem Verständnis jeglicher thermischer Einwirkungen (durch die Katheterablation) auf den Vagus-Plexus dienen.

Die detaillierte qualitative und quantitative Analyse der EGG-Parameter zeigte (neue oder zunehmende) neuropathische EGG-Veränderungen bei 32% der Patienten nach PVI, 11% hatten vor der Ablation bestehende (am ehesten durch Komorbiditäten bedingte) Veränderungen. Insgesamt 54% aller Patienten hatten einen strukturellen Oesophagus-Schaden (Mukosa-Läsion, Ödem und/oder Nahrungsretention) nach PVI, 70% der Patienten mit Vagus-Schaden hatten auch einen

---

strukturellen Schaden (gegenüber 48% ohne Vagus-Schaden). Die Gesamtzahl aller (strukturellen und/oder funktionellen) Oesophagus-Schäden war im Vergleich der Ablationsprotokolle (CB und zwei RF-Protokolle [30 Watt bzw. 50 Watt]) nicht unterschiedlich, ebenso nicht die Zahl der Vagus-Schäden. Unter den RF-Protokollen waren Mukosa-Läsionen häufiger mit 30 Watt-Protokollen und Wandödeme mit 50 Watt-Protokollen.

Parameter des Oesophagus-Temperaturmonitorings erwiesen sich als nicht hilfreich in der Unterscheidung von Patienten mit oder ohne Vagus-Schaden. Eine vorbestehende Inflammation (Oesophagitis) war in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorausgehenden Studien relevant und mit signifikant mehr Schleimhaut-Läsionen und Wandödemem nach PVI verbunden, sowie im Trend mehr Vagus-Schäden nach PVI.

Symptome einer gastralen Hypomotilität waren bei mehr als der Hälfte der Patienten nach der Untersuchung zu erfragen, und diese bestanden bei jedem sechsten Patienten auch noch nach drei Monaten.

Mit der intensiven Nachuntersuchung durch Endoskopie, Endosonographie und EGG wurden bei zwei Drittel aller Patienten eine Schädigung des Oesophagus und des umgebenden Gewebes nach PVI mit thermischen Werkzeugen festgestellt (70% mit Cryoenergie, 50% mit Moderate-Power-RF [30 Watt], 86% mit High-Power-RF [50 Watt]). Schleimhaut-Läsionen waren insgesamt selten (8%), auch wenn diese mit dem Risiko einer Läsionsprogression verbunden und viel häufiger (Surrogat-Parameter) als die atrio-oesophagealen Fisteln selbst sind, sind Mukosa-Schäden nur die „Spitze des Eisbergs“. Durch die EGG wurden weitere 10% der Patienten identifiziert, bei denen die thermische Ablation einen perioesophagealen Schaden hervorgerufen hatte, der mit endoskopischen und endosonographischen Methoden nicht erfasst wurde. Die verschiedenen Manifestationen (Vagus-Schaden und Nahrungsretention) überschneiden sich nur zum Teil, entweder aufgrund einer eingeschränkten Sensitivität der diagnostischen Methoden oder unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismen.

Ablationsinduzierte Vagus-Schäden könnten klinisch relevant sein. Die ungünstige Beeinflussung der Magenmotorik in drei Komponenten (Hypomotilität des Magens, fehlende Relaxation des Pylorus und Insuffizienz des unteren Oesophagus-Sphinkters) fördert einen gastro-oesophagealen Reflux mit chronischer Entzündung des unteren Oesophagus-Drittels, welches in unmittelbarer Nachbarschaft zum linken Vorhof liegt. Thermische Läsionen können dadurch nicht abheilen und durch den chemischen Reiz und möglicherweise bakterielle Invasion kommt es zu einer Progression der Läsion in tiefere Wandschichten. Daneben sind die Symptome einer Magenmotilitätsstörung

---

mehr als Befindlichkeiten nach großen Eingriffen und können bei frühzeitiger Diagnosestellung supportiv behandelt werden.

#### 3.1.4. Schlussfolgerungen

Die interventionelle Behandlung des Vorhofflimmerns verursacht häufiger als in der Vergangenheit wahrgenommen eine Beeinträchtigung benachbarter Gewebe und Organe. Im Vordergrund der Betrachtungen dieser Arbeit stehen Schäden des Oesophagus, die aufgrund der schlechten Vorhersagbarkeit, des zeitlich verzögerten Auftretens und der fatalen Prognose bei Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel besondere Relevanz haben.

Das Vorhofflimmern selbst ist nicht mit einer unmittelbaren vitalen Bedrohung verbunden, aber durch seine Komplikationen (z.B. Herzinsuffizienz, Schlaganfall) dennoch prognostisch relevant. Durch Antiarrhythmika gelingt keine Verbesserung der Rhythmuskontrolle (Arrhythmie-Freiheit), eine katheterinterventionelle Behandlung ist der medikamentösen Therapie überlegen. Durch eine frühzeitige und erfolgreiche Behandlung des Vorhofflimmerns konnte eine Verbesserung klinischer Endpunkte und der Prognose erreicht werden. Das Risiko einer invasiven Behandlung (insbesondere hinsichtlich des Auftretens prognoserelevanter Komplikationen) muss jedoch bei der Indikationsstellung und der Prozedur-Durchführung bedacht und gegenüber den günstigen Effekten der Behandlung abgewogen werden.

Untersuchungen zur Vermeidung der sehr seltenen atrio-oesophagealen Fisteln bedienen sich Surrogat-Parametern, hier bisher ausschließlich den ablationsinduzierten Schleimhaut-Läsionen des Oesophagus. Die Untersuchungen dieser Arbeit zeigen ein komplexeres Bild der (peri)-oesophagealen Schädigungen nach Vorhofflimmern-Ablation mit thermischen Energiequellen.

- (1) Neue **Definition** der Oesophagus-Schäden: Oesophageale und perioesophageale Beeinträchtigungen treten sehr häufig auf (nach der hier verwendeten erweiterten Definition bei zwei Drittel der Patienten) und sind unabhängig von der verwendeten Ablationsenergie. Unterschiede finden sich in den Manifestationen der Oesophagus-Schäden für die verschiedenen Energie-Protokolle, ohne dass der Mechanismus hierfür aufgeklärt ist. Diese Arbeit beschreibt die unterschiedlichen Ausprägungen thermischer Oesophagus-Schäden, deren Determinanten und pathophysiologische Relevanz.
- (2) Die **Detektion** (zum Teil subtiler) Oesophagus-Schäden ist maßgeblich von der Intensität der Nachsorge abhängig. Eine Beschränkung auf subjektive Schilderungen (z.B. Schmerzen beim Schluckakt, Sodbrennen) ist irreführend, die Mehrzahl der Veränderungen bleibt asymptomatisch, die Symptome der ausgebildeten atrio-oesophagealen Fistel (meist nach mehreren Wochen) bereits mit einer sehr schlechten Prognose belastet. Eine Endoskopie

der Speiseröhre findet in den meisten elektrophysiologischen Zentren nicht oder nur bei anhaltenden Symptomen statt und kann ausschließlich Mukosa-Läsionen nachweisen. Damit wird das Ausmaß des oesophagealen und perioesophagealen Schadens bei Weitem unterschätzt. Veränderungen des perioesophagealen Raums, deren klinische Relevanz (noch) unklar ist, werden nicht erfasst, und damit ein Wandödem und Schäden im Gewebe zwischen linkem Vorhof und Speiseröhre (einschl. Nerven und Gefäßen) ignoriert.

Die Studien tragen auch zur Neubewertung etablierter Messgrößen und Risikofaktoren der Oesophagus-Schäden bei.

- (3) Das Temperaturmonitoring im Oesophagus anhand der Maximalabweichungen ist erst für Extremwerte aussagekräftig und dadurch nicht hilfreich, Oesophagus-Läsionen zu vermeiden. Die komplexe Analyse der Temperatur-Rohdaten (bisher nur offline möglich) liefert in der AUC für RF-Ablationen einen prädiktiven Parameter für Oesophagus-Schäden, der eine Strukturierung der weiteren endoskopischen Diagnostik erlaubt. Ein vergleichbarer Wert für die Cryoablationen konnte in den Analysen nicht gefunden werden.
- (4) Eine chronische Entzündung des unteren Oesophagus-Drittels behindert nicht nur das Abheilen einer thermischen Oesophagus-Läsion, sondern kann das Auftreten solcher Läsionen durch die Ablation begünstigen. Die große Zahl vorbestehender Oesophagus-Veränderungen, die eine erhöhte Vulnerabilität anzeigen, und die Bedeutung für die Entstehung thermischer Läsionen können der Ansatzpunkt präventiver Maßnahmen sein.

Ergänzend werden Ausprägungen der Oesophagus-Schäden durch umfangreiche Diagnostik erfasst und beschrieben, die aus pathophysiologischen Überlegungen relevant sein können.

- (5) Die systematische Erweiterung der bildgebenden Diagnostik auf den perioesophagealen Raum durch Endosonographie zeigte, dass Schleimhaut-Läsionen alleine nur einen geringen Teil der Oesophagus-Schäden darstellen. Schleimhaut-Läsionen infolge einer instrumentellen Verletzung sind nicht mit dem Risiko der Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel verbunden und unterstreichen die pathophysiologische Relevanz der perioesophagealen Veränderungen.
- (6) Eine funktionelle Diagnostik thermischer Schäden des perioesophagealen Vagus-Plexus identifiziert Patienten mit Oesophagus-Schäden, die bildgebend nicht erfasst wurden, jedoch in ihren Auswirkungen (Nahrungsretention und gastro-oesophagealer Reflux) zur Läsionsprogression beitragen können.

**Pathophysiologisches Konzept**

Eine Vielzahl von vorbestehenden oder durch die Katheterablation thermisch-induzierten Schäden führt zu oesophagealen und perioesophagealen Veränderungen, die mögliche Vorstufen einer Oesophagus-Perforation darstellen. Das Zusammenspiel aller Einflussfaktoren mündet in komplexe pathophysiologische Mechanismen. Inflammation, Ischämie und Nekrose verursachen und begünstigen die Progression eines Oesophagus-Schadens in tiefere Wandschichten. Ein besseres pathophysiologisches Verständnis (wozu die erweiterten diagnostischen Bemühungen dieser Arbeit beitragen sollen) und die Weiterentwicklung der technischen Möglichkeiten können in Strategien münden, die zur Vermeidung von Oesophagus-Schäden oder Verhinderung einer Läsionsprogression beitragen.

**Ausblick**

Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Arbeit muss in Interventionsstudien überprüft werden, solange dürfen vorbestehende Entzündungen des Oesophagus, ablationsinduzierte Wandödeme, Nahrungsretention und Beeinträchtigungen des Nervus vagus nicht als harmlos bewertet werden. Die vorliegenden Untersuchungen können (noch) keinen Beitrag leisten, Maßnahmen zur Vermeidung einer Oesophagus-Läsion in die klinische Routine einzuführen, sollen aber das pathophysiologische Wissen hierfür erweitern.

Innovative Ablationskonzepte können zur epikardialen Ablation an der linksatrialen Hinterwand führen, wobei die Ablationsenergie vom Oesophagus abgewandt wäre. Die Messung der Gewebetemperatur im perioesophagealen Raum ist zum jetzigen Zeitpunkt ohne invasiven Eingriff nicht möglich. Allerdings könnte mit Infrarot-Technologie die Temperatur der inneren Oesophagus-Wandschichten erfasst und hierdurch die Schwäche der LET (Distanz des Messsensors zum Ablationsort) überwunden werden.

Kalkulierte Messwerte des Oesophagus-Temperaturmonitorings (z.B. AUC) ermöglichen nach der Ablation eine verbesserte Vorhersage einer Oesophagus-Läsion (Prädiktion). Kenngrößen, die zur Vermeidung eines Oesophagus-Schadens genutzt werden können (Prävention), wurden bisher nicht identifiziert. Voraussetzung wäre die Online-Anzeige integraler Messwerte sowie die Darstellung von Parametern, die eine Vorhersage der (prospektiven) Maximaltemperatur frühzeitig erlauben (z.B. Anstiegssteilheit der Temperaturkurve). Die Behandlungsalgorithmen müssten durch künstliche Intelligenz unterstützt werden und könnten damit die Ablationsstrategie beeinflussen und helfen, Oesophagus-Läsionen zu vermeiden.

---

Ebenfalls müssen die existierenden mathematischen Ablationsindizes (berechnet aus RF-Leistung, Zeitdauer und Wandkontakt für jeden einzelnen Ablationspunkt), die zur Beurteilung der Effektivität einer Ablationsläsion herangezogen werden, für die verschiedenen Energieprotokolle angepasst werden, um eine Steuerung der Ablationsdauer (und Beendigung der Ablation bei transmuraler Läsion) zu ermöglichen. Die derzeit verfügbaren Indizes sind für hohe Ablationsleistungen mit kurzer Applikationsdauer nicht geeignet.

Technische Weiterentwicklungen können die Bildgebung der Läsionsentstehung an der linksatrialen Hinterwand ermöglichen. Dieses erlaubt dann zum einen eine individuelle Linienführung und macht andererseits die Beurteilung anhand der Ablationsindizes (in die die Wanddicke nicht eingeht) überflüssig.

Eine Vermeidung jeglicher Ablationen in räumlicher Nähe zum Oesophagus ist aufgrund der Bedeutung der Isolation der Pulmonalvenen und der häufig elektrisch erkrankten posterioren Wand des linken Vorhofs schwer vorstellbar. Durch maßgeschneiderte Ablationsstrategien könnte der Umfang der Ablationen im Verlauf des Oesophagus reduziert werden, hierfür müssen zuverlässige Methoden der Substratidentifikation im Vorfeld der PVI etabliert werden.

Gewebespezifische Ablationsenergien könnten das Problem thermischer Oesophagus-Schäden beseitigen, erste Berichte zur Elektroporation sind vielversprechend. Zur abschließenden Beurteilung müssen große Untersuchungszahlen und der langfristige Verlauf mit neuen Energieformen abgewartet werden. Thermische Ablationswerkzeuge werden in den kommenden Jahren weiter eingesetzt werden, sodass ein Bemühen, oesophageale und perioesophageale Schäden der Vorhofflimmern-Ablation zu erkennen und eine Progression zu vermeiden, unverändert aktuell und notwendig ist.

Die Vermeidung atrio-oesophagealer Fisteln erfordert gemeinsame Anstrengungen aller Institutionen. Therapieberichte sind anekdotisch. Ein verpflichtendes Register könnte dazu beitragen, dass die pathophysiologischen Zusammenhänge der Läsionsprogression besser verstanden und damit fatale Verläufe vermieden werden.

### 3.2. Abstract

#### **Determinants and strategies to avoid esophageal and periesophageal complications in catheter ablation of atrial fibrillation**

##### 3.2.1. Background and Objective

Catheter ablation is increasingly performed for the treatment of atrial fibrillation. The interventional therapy has been shown to be superior to drug therapy but can be associated with rare but serious complications. Thermal ablation tools (radiofrequency [RF] current with heat generation, cryoballoon with freezing) are not myocardial-tissue specific. Therefore, neighboring structures may be damaged. Due to the close spatial relationship of the left atrial posterior wall and the esophagus, damage to the esophagus may occur during pulmonary vein isolation. After several weeks, a fistula between the left atrium and the esophagus can develop as a complication of atrial fibrillation ablation. Although this event is very rare (1:3,000), it is associated with high morbidity and mortality.

The mechanisms underlying the progression of thermal esophageal damage to fistula formation are poorly understood. With that, the incidence of esophageal lesions has remained unchanged in recent decades despite various modifications of the interventional procedure (adjustment of the parameters of ablation lesion generation, monitoring of the esophageal temperature, endoscopic surveillance).

##### 3.2.2. Methods

The presented studies were intended to improve our understanding of the pathophysiological mechanisms involved in esophageal lesion progression to atrio-esophageal fistula. Besides assessment of known contributing variables (ablation parameters, esophageal heating surveillance with temperature monitoring), extensive structural and functional examinations of the upper gastrointestinal tract (exceeding clinical routine by far) were performed. Endoscopy of the upper gastrointestinal tract was performed both before and after atrial fibrillation ablation to detect preexisting pathology and the association of increased vulnerability with ablation-induced alterations, endoscopic ultrasound of the lower third of the esophagus to detect edema of the periesophageal space, and functional examinations of the periesophageal vagal nerve fibers (electrogastrography) to assess neuropathic patterns.

---

By assessment of the clinical relevance of factors contributing to esophageal lesion generation, strategies to avoid lesion formation (or progression if damage had occurred) were identified and evaluated.

Atrio-esophageal fistulas are very rare, therefore, investigations to avoid fistula are not feasible. Mucosal lesions of the esophagus are common (10-40%) and potential precursors of fistula formation. Therefore, mucosal lesions have been used as surrogate parameters to study the risk of fistula. Thermic damage of the deeper esophageal wall layers and tissue between the left atrium and the esophagus have not routinely been considered in this respect and were assessed in our studies.

### 3.2.3. Results

Clinical studies of atrial fibrillation ablation using a **circular RF-current catheter** (Pulmonary Vein Ablation Catheter [PVAC]) showed a low incidence (2-3%) of mucosal esophageal lesions although esophageal temperature monitoring was not used at all. The fairly low power of the individual electrodes of this catheter (maximum 10 Watts) and a special catheter-specific energy protocol (duty-cycled energy delivery, short-coupled switch between bipolar RF-current [with low penetration depth] and unipolar RF-current [the energy transfer usually applied]) were discussed as potential causes of the low lesion rate. In these studies, the esophagus had been visualized with barium contrast, and the (rough estimate of the) spatial distance to the ablation site was used for adjustment of the energy protocol (higher proportion of bipolar RF-current for closer distances). Despite the low number of endoscopically detected esophageal lesions (EDEL), this catheter was not used in our subsequent studies due to concerns regarding transmural lesions (long-term efficacy) and reports of an increased (clinically inapparent) number of cerebral lesions. However, the results of these (three) studies support the hypothesis that reduction of ablation power may be helpful to prevent esophageal lesions.

Therefore, a **first study** examined the effect of power reduction of (conventional unipolar) RF-current at the left atrial posterior wall on the incidence of esophageal lesions, and the clinical relevance of esophageal temperature monitoring for the adjustment of the ablation power. Eighty-six patients were randomized into (1) a group with esophageal temperature-related power reduction (stepwise down to 10 Watts) and (2) a group without temperature monitoring and a fixed power reduction (25 Watts) during ablation at the left atrial posterior wall. All patients had endoscopy before and after pulmonary vein isolation (PVI), the former to allow a differentiation of preexisting and ablation-induced esophageal lesions.

---

Overall, EDEL were seen in 9% of patients. Monitoring of the maximum esophageal temperature and the extensive reduction of the ablation power (group 1) were not helpful to avoid esophageal lesions. There was no benefit of temperature monitoring for luminal esophageal temperatures (LET) < 41°C with respect to the reduction of mucosal esophageal lesions. An overshooting temperature rise > 42°C was the only independent predictor of thermal mucosal damage. A secondary result of the study was the high number of preexisting pathology of the upper gastrointestinal tract (two-thirds of the patients).

Therefore, a **second** (retrospective) **study** examined the relevance of preexisting endoscopic findings in a large, unselected cohort (412 patients). This study was intended to shed light on the relevance of these findings for procedural aspects of atrial fibrillation ablation and for the incidence of ablation-induced esophageal damage. All patients received an endoscopic study before and 399 patients after PVI. PVI was not performed in 13 patients, thereof six patients due to the results of the preprocedural endoscopy.

For the purpose of this study, the definition of ablation-induced esophageal damage was extended. In addition to mucosal lesions, food retention after PVI (not present before PVI) and (in a small sub-cohort with additional endoscopic ultrasound after PVI) periesophageal edema were considered, both may well be clinically relevant. This extended definition of esophageal damage led to a three-fold increase of the incidence compared to the established analysis restricted to mucosal lesions.

Preexisting upper gastrointestinal pathology was seen in more than half of the patients (usually without any clinical symptoms) and classified as relevant for atrial fibrillation ablation in a quarter of all patients, e.g., chronic inflammation of the esophagus may impair healing, structural esophageal abnormalities may be associated with instrumentation risk and gastric erosion/ulcer with bleeding risk.

The presence of inflammation of the lower esophageal third (increased vulnerability [e.g., reflux esophagitis]) was associated with a higher risk of ablation-induced esophageal damage. The study demonstrated important differences in the effects of the two thermal energy forms (RF-current and cryo-energy). RF-ablation was associated with a non-significant doubling of mucosal lesions and food retention, cryoablation with a significant six-fold increase of food retention (compared to patients without signs of preexisting vulnerability).

---

Esophageal temperature monitoring data were available for half of the patients (missing data). Similar to our previous study, temperature information was not helpful to predict subsequent esophageal damage.

However, information from an esophagogastrosomy before PVI may contribute to a better preparation of the ablation procedure and thus to safety of an elective procedure (PVI). In addition, otherwise unfaced risks (e.g., gastric ulcers) amenable to pretreatment may be detected. This retrospective analysis was not able to answer the question if treatment of preexisting pathology may contribute to a reduction of ablation-induced esophageal damage. Impaired repair processes of thermal lesions in the presence of chronic esophageal inflammation or bleeding ulcers with therapeutic anticoagulation would be examples of situations where the preprocedural results would be relevant. Any study powered for a significant reduction of esophageal damage as a result of preprocedural endoscopy (followed by treatment of detected pathology) would require a very large number of patients. The low risk of pretreatment (e.g., with proton-pump-inhibitors) may justify these steps with the data of a cohort analysis.

Detailed analyses of esophageal temperature monitoring were subject of a **third study**. Patients were included in the retrospective cohort if raw esophageal temperature data were stored and available.

LET is not helpful to differentiate patients with or without esophageal damage (confirmed in both previous studies), but is the only real-time information of esophageal thermal impairment. The temperature is recorded in the esophageal lumen and, therefore, just an approximation of the clinically important tissue temperature (inside the esophageal wall layers and the tissue between left atrium and esophagus). In addition, spatial and temporal factors of the temperature rise (and fall) are not considered with maximum temperatures (or minimum temperatures for cryo-procedures).

The different pathophysiological mechanisms of necrosis required a separate analysis of ablation-procedures with RF-current and with cryoenergy. In this study, the results of the RF ablations were analyzed, both for a standard ablation power (moderate-power [25-30 Watts]) and for a higher power setting (high-power [50 Watts]). To compare both ablation protocols, the energy transfer (cumulative ablation energy applied at the left atrial posterior wall) was calculated (for the first time). Different ablation strategies (e.g., linear lesions, isolation of the pulmonary veins separately or with a single-ring-lesion) are associated with a different amount of ablation at the left atrial posterior wall (and with that, in proximity of the esophagus). Summing-up of all energy delivery at

---

the left atrial posterior wall by calculation of the cumulative energy applied allowed to neglect the differences in ablation strategies for the analyses.

The extended definition of esophageal damage introduced in the previous study (mucosal lesions, wall edema and food retention) was applied. With this definition and comparable to our previous results, a high number of thermal esophageal damage (40% of the patients) was found in this study. The pathophysiological relevance of periesophageal injury (edema) is still unclear. Edema indicates tissue damage and may facilitate the progression of mucosal lesions into deeper esophageal wall layers.

The esophageal temperature probe (S-Cath, Circa) records and displays the LET values continuously (21x per second) and in real time. The whole longitudinal (12 thermocouples) and transversal (double S-shape) extension of the esophagus (related to the left atrial posterior wall) is monitored. The raw data of the temperature monitoring were exported and analyzed offline. We calculated (in addition to the temperature maxima) the duration of any temperature rises above baseline and the area under the envelope curve of the maximum esophageal temperature (area-under-the-curve [AUC]). The AUC analysis of the LET data was used for the first time in this study.

In contrast to temperature maxima and duration of any rise, AUC was significantly higher in patients with esophageal damage, and AUC correctly predicted 70-80% of the esophageal damage (or excluded 60-80%). The AUC (for RF-ablation) is therefore a better tool to identify patients at risk for damage and for a rational planning of endoscopic workup following PVI compared to (maximum) LET.

Both energy settings (30 Watts and 50 Watts) did not differ with regard to the total number of any esophageal damage. With high-power protocols, no mucosal lesions were observed but there were more periesophageal edema. This would be consistent with the pathophysiological concept of a shallower penetration depth of ablation energy with higher power applied for a short time-period.

In a case report, we described (after completion of the study) the progression of a mucosal ulcer to esophageal perforation (without fistula formation) following PVI with an unchanged high-power RF-protocol. Thus, ablation with higher power also can be associated with risk of esophageal perforation, and limitation of the damage to the periesophageal space is not assured (although theoretically thought and discussed for the small sub-cohort of the study [no mucosal lesions]). In this case report, complete healing was achieved with the help of endoscopic clip therapy and close inpatient monitoring.

---

In contrast to RF ablation, for cryoablation (unpublished data) the calculated parameters of esophageal temperature monitoring were not different in patients with or without esophageal damage. For PVI with cryoballoon, AUC was not helpful to improve the prediction of esophageal damage.

The **fourth study** expanded the definition of esophageal damage by the assessment of vagal nerve impairment. The periesophageal vagal plexus runs between the left atrial posterior wall and the anterior esophageal wall, it controls esophageal and gastric motility, and it cannot be visualized with current imaging technology (thus, being not considered in ablation planning).

Despite all efforts before, during and following PVI (e.g., visualization of the esophageal course, temperature monitoring, adjustment of ablation power, proton-pump-inhibitors), mucosal esophageal lesions cannot be absolutely prevented. The majority of all lesions will heal within a few days and without any sequelae. Of clinical relevance are the (very) rare, pathophysiologically unclear and not reliably predictable cases of lesion progression to perforation (and fistula formation). Penetration of mucosal lesions into deeper wall layers has to be prevented. Chronic inflammation plays a key role in the pathophysiology of lesion progression and may also be maintained by the chemical stimulus of acidic gastroesophageal reflux.

For the purpose of this study, the definition of esophageal damage was extended once more. Ablation-induced (1) mucosal lesions of the distal third of the esophagus and (2) edema of the periesophageal space, as well as (3) food retention (an endoscopically detected result of impaired gastric motility) were regarded as structural damage (similar to our previous studies). (4) A neuropathic pattern of gastric myoelectrical activity (detected by electrogastrography [EGG]) was added to the definition and thought to represent a surrogate of thermal impairment of the vagal nerve plexus (functional damage). Quantitative EGG analysis following catheter ablation procedures has not been reported so far.

To adjust for known confounders of parasympathetic tone, e.g., comorbidity (e.g., diabetes mellitus) or medication (beta-blockers, opiates), EGG was recorded both before and after PVI. With that, each patient served as his/her own control. Two EGG patterns are used to assess and quantify neuropathic damage: (1) an increase in gastric electrical arrhythmia (absence of any regularized electrical activity) and (2) loss of the expected power amplification after food ingestion. To adjust for preexisting patterns, both parameters were compared with their appearance in the recording before PVI.

---

In addition to EGG recording, all patients had an endoscopy before and after PVI, endoscopic ultrasound after PVI, and esophageal temperature monitoring during PVI. Patients with both cryoenergy and RF-current ablation were included in the study. Nerve fibers may be damaged by freezing and by heat, and our studies intended to improve the understanding of any thermic ablation-induced damage of the vagal plexus.

Detailed qualitative and quantitative analysis of EGG parameters showed (new or deteriorating) neuropathic pattern in 32% of patients after PVI, 11% had preexisting alterations before PVI (probably due to comorbidity). Of all patients, 54% had any structural damage of the esophagus after PVI, 70% of the patients with vagal nerve damage had additional structural damage compared to 48% without vagal nerve damage. The overall number of any (structural and/or functional) esophageal damage was not different between the ablation protocols (cryoballoon and two RF protocols [30 Watts and 50 Watts]), and there was no difference with regard to vagal nerve impairment. Comparing both RF-protocols, mucosal lesions were more common with 30 Watts and periesophageal edema with 50 Watts.

Parameters of esophageal temperature monitoring were not helpful to differentiate patients with or without vagal nerve damage. Preexisting inflammation (e.g., esophagitis) was relevant for ablation-induced lesions (consistent with the results of our previous studies), and was associated with significantly more mucosal lesions and edema, and a trend towards more vagal nerve damage after PVI.

Symptoms of gastric hypomotility were found in more than half of the patients after PVI and were still present in every sixth patient at three months follow-up.

With the intensive workup by endoscopy, endoscopic ultrasound and EGG, damage of the esophagus and the periesophageal tissue was found in two-thirds of all patients after PVI irrespective of the thermal energy used (70% with cryoenergy, 50% with moderate-power-RF [30 Watts], and 86% with high-power-RF [50 Watts]), with mucosal lesions being rare (8%). Mucosal lesions are associated with the risk of lesion progression and more frequently found (surrogate parameter) compared to atrio-esophageal fistula, but represent just the “tip of the iceberg”. The EGG identified another 10% of the patients with ablation-induced periesophageal damage not detected by endoscopic and endosonographic methods. The overlap of the findings (vagal nerve damage and food retention) was incomplete, either due to a limited sensitivity of the diagnostic methods or different underlying pathophysiological mechanisms.

Ablation-induced vagal nerve damage may be clinically relevant. The unfavorable contribution on gastric motor function in three components (gastric hypomotility, impaired relaxation of the pylorus and incompetency of the lower esophageal sphincter) promotes gastroesophageal reflux with chronic inflammation of the lower third of the esophagus in close neighborhood of the left atrium. As a result, healing of thermal lesions is impaired, and the chemical stimulus and bacterial invasion may result in lesion progression into deeper wall layers. In addition, symptoms of gastric motility disorders are more than minor side-effects following major interventions and accessible for supportive treatment.

#### 3.2.4. Conclusion

The interventional treatment of atrial fibrillation is associated with damage to adjacent tissues and organs more frequently than previously assumed. Damage to the esophagus is of particular interest due to its poor predictability, the late onset of symptoms and the fatal prognosis of atrio-esophageal fistula. Thus, esophageal damage is the focus of this synopsis.

Atrial fibrillation itself is not associated with life-threatening events but prognostically relevant on long-term due to its complications (e.g., heart failure and stroke). Antiarrhythmic drugs have not shown to improve rhythm control, and catheter ablation is superior to drug-based therapies. Early and effective treatment of atrial fibrillation has shown to improve clinical endpoints and prognosis, and, therefore, should be considered. However, the risk of any invasive procedure (especially facing complications with prognostic relevance) must be considered in treatment planning and balanced with the favorable effects of the procedure.

Scientific studies for the prevention of (very rare) atrio-esophageal fistula have to use surrogate parameters, in detail thermally induced mucosal lesions of the esophagus. Our studies show a more sophisticated and complex view on (peri)esophageal damage following PVI with thermic ablation tools.

- (1) New **definition** of esophageal damage: Esophageal and periesophageal damage is common (with our expanded definition in two-thirds of patients) and independent of the thermal ablation energy used. However, there are differences in the manifestation of esophageal damage for the individual energy protocols, but the reason for these differences is not well understood. Our investigation discusses the different forms of thermally induced esophageal damage, their determinants and pathophysiological relevance.
- (2) The **probability to detect** (partially subtle) esophageal damage depends on the intensity of workup. Limiting the assessment to subjective symptoms (e.g., discomfort with

swallowing, heartburn) is misleading, the majority of the esophageal lesions remains asymptomatic, and the symptoms of full-blown atrio-esophageal fistula (after several weeks) are burdened with a very poor prognosis. Endoscopy following PVI is not performed in most electrophysiological centers and limited to the detection of mucosal lesions. Endoscopy underestimates the extent of esophageal and periesophageal damage by far. Damage of the periesophageal space is of unknown significance but not assessed at all, and with that, edema and injury of the tissue between left atrium and esophagus (including nerve fibers and vessels) is ignored.

Our studies contribute to a reappraisal of established parameters and risk factors of esophageal damage.

- (3) Esophageal temperature monitoring predicts an increased risk of esophageal lesions only when excessive temperature rise is observed and is not helpful for prevention. The complex analysis of the raw temperature data identified the calculated AUC to be a better predictive parameter for esophageal damage (RF-energy protocols), thereby better identifying patients at risk for lesion generation and streamlining endoscopic workup following PVI. The analyses were not successful to identify a comparable parameter for cryoablation.
- (4) Chronic inflammation of the lower esophageal third impairs healing of thermal esophageal lesions and may also promote the ablation-induced formation of such lesions. The high number of preexisting esophageal alterations indicating vulnerability, and their importance for thermal lesion formation may be a starting point for preventive steps.

In addition, extensive diagnostic workup identified manifestations of esophageal damage potentially contributing to esophageal lesion progression.

- (5) Systematic workup with endoscopic ultrasound confirmed that mucosal lesions represent just a minor number of esophageal damage. Mucosal injury with a different pathophysiology (e.g., instrumentally induced) is not associated with the risk of fistula formation, thereby highlighting the pathophysiological relevance of periesophageal alterations following catheter ablation.
- (6) Functional assessment of thermic impairment of the periesophageal vagal plexus identified patients with esophageal damage not assessed by endoscopy and endoscopic ultrasound. Vagal nerve damage and its sequelae (food retention and gastroesophageal reflux) may contribute to esophageal lesion progression as well.

**Pathophysiological concept**

Preexisting and ablation-induced esophageal injury is associated with esophageal and periesophageal alterations, these findings may represent potential precursors of esophageal perforation. All these contributing factors interact and merge into complex pathophysiological mechanisms. Inflammation, ischemia, and necrosis cause and promote progression of mucosal lesions into deeper wall layers. A better pathophysiological understanding (the extended diagnostic effort of the reported studies is thought to provide a contribution) and ongoing technical improvement may lead to strategies to avoid esophageal damage or to prevent lesion progression.

**Outlook**

The clinical relevance of the presented results has to be confirmed in interventional studies, but preexisting inflammation of the esophagus, ablation-induced periesophageal edema, food retention and impairment of the vagal nerve fibers may well play an important role in the complex pathophysiology of lesion progression. The presented investigations are (yet) not able to introduce strategies to prevent esophageal lesions into clinical routine but should expand the pathophysiological knowledge required.

Innovations in ablation technology and new concepts may lead to epicardial ablation on the left atrial posterior wall with the ablation tool turned away from the esophagus. Assessment of the tissue temperature in the periesophageal space is currently not available. However, infrared technology is capable to monitor the inner esophageal wall layers and overcomes the downside of intraluminal monitoring (distance of the thermocouples to the ablation spot).

Calculated parameters of esophageal temperature monitoring (e.g., AUC) provide an improved prediction of ablation-induced esophageal lesions. Preventive parameters helpful to avoid esophageal damage have not yet been identified. A prerequisite would be real-time assessment and display of calculated parameters predicting the prospective maximum temperature at an early stage (e.g., the change rate/steepness of the temperature curve). The algorithms have to be supported by artificial intelligence and, thus, may influence the ablation strategy and help to prevent esophageal lesions.

In addition, the established ablation indices (calculated from RF-power, duration and wall contact for each ablation point), intended to assess the effectiveness of an ablation lesion, need to be adjusted for the different energy settings in order to control ablation duration. The indices currently available are not suitable for high-power RF-protocols with short application time.

Technical improvements may enable the visualization of ablation lesion formation at the left atrial posterior wall, and on the one hand guide an individualized ablation strategy (e.g., linear lesions), on the other hand waive the assessment of transmuralty based on ablation indices. None of the ablation indices considers atrial wall thickness so far.

Avoiding (any) ablation in proximity to the esophagus will not always be possible (and may limit efficacy because of the importance of isolating the pulmonary veins and the posterior wall of the left atrium in severely diseased atria). The number of ablation lesions close to the esophagus may be reduced by individualized ablation strategies. For this purpose, reliable methods of substrate identification must be established.

Tissue-specific ablation energies may eliminate the problem of thermal esophageal damage. Initial reports on electroporation are promising. However, increased patient numbers and long-term follow-up must be awaited to assess new energy technologies. Atrial fibrillation ablation will be performed with thermal ablation tools for years to come, and with that, any effort to detect esophageal and periesophageal damage and to prevent progression remains to be relevant.

The prevention of atrio-esophageal fistula requires joint efforts of all institutions. Therapy reports are anecdotal. A mandatory registry may contribute to a better understanding of the pathophysiological mechanisms of lesion progression and thus prevent fatal outcomes.

## 4. Einleitung

Die kathetergestützte Behandlung erweist sich als effektive Methode zur Therapie des Vorhofflimmerns, und ist den medikamentösen Maßnahmen hinsichtlich der erzielten Arrhythmie-Freiheit überlegen.<sup>1-7</sup> Hiermit sind auch Einflüsse auf Morbidität, Verbesserung einer Herzinsuffizienz-Symptomatik,<sup>8-10</sup> Verbesserung der Lebensqualität,<sup>11-13</sup> und wahrscheinlich auch prognostische Faktoren verbunden.<sup>14,15</sup> Die Indikationsstellung und Durchführung der Prozedur müssen jedoch Unzulänglichkeiten der Verfahren berücksichtigen. Hierin sind insbesondere das Verpassen des Behandlungsziels (Arrhythmie-Rezidiv), proarrhythmische Effekte durch ablationsbedingte Veränderungen (die mitunter schlecht toleriert werden) und hieraus die Notwendigkeit zu invasiven Folgeprozeduren eingeschlossen.

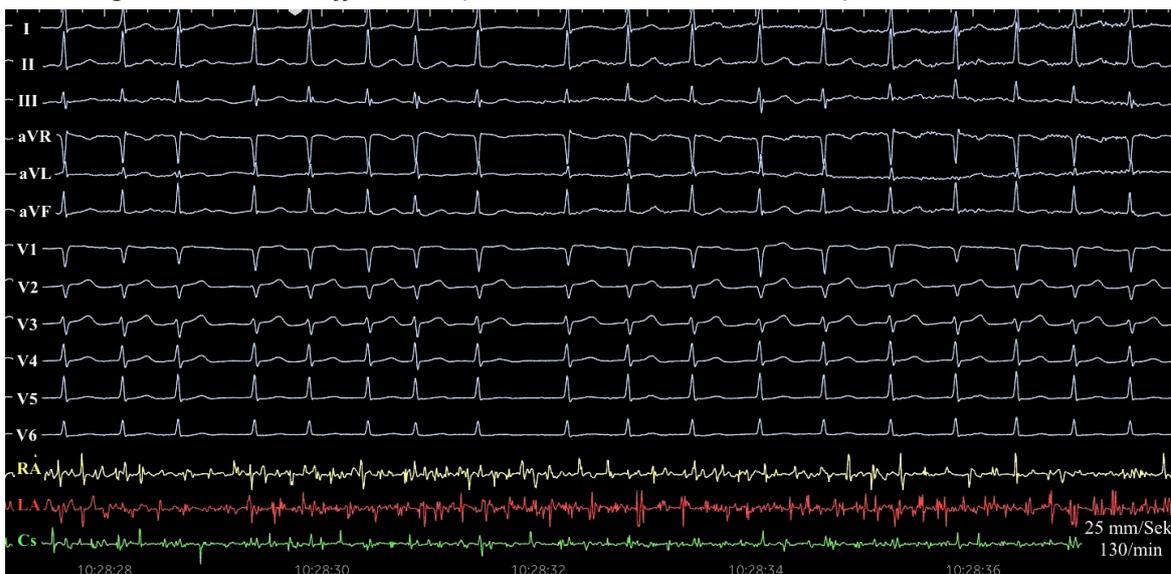
Die technischen Weiterentwicklungen der kathetergestützten Verfahren und der eingesetzten Werkzeuge dienen der Steigerung der Effektivität. Hiermit verbunden war und ist die Sorge, mit ausgedehnteren Ablationskonzepten und effektiveren Werkzeugen sicherheitsrelevante Nachteile in Kauf zu nehmen. Daher sollen die nachfolgenden Untersuchungen die Sicherheit des Verfahrens betrachten, speziell die Vermeidung oesophagealer Komplikationen.

Die atrio-oesophageale Fistel stellt die zweithäufigste Todesursache des Eingriffs dar,<sup>16-19</sup> und ist durch die zeitliche Latenz von bis zu mehreren Wochen (im Gegensatz zur häufigsten Ursache, der Perikardtamponade) diagnostisch und therapeutisch schwer zu erfassen. Damit müssen der Prävention und der frühzeitigen Detektion (im meist noch asymptomatischen Stadium) besondere Aufmerksamkeit gelten. Die folgenden Untersuchungen widmen sich der Identifikation der Determinanten für oesophageale und perioesophageale Schäden durch die Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns, sowie der Beschreibung möglicher Vermeidungsstrategien.

### 4.1. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine Rhythmusstörung der Herzvorhöfe, welche durch eine unkoordinierte elektrische Aktivierung mit resultierender ineffektiver mechanischer Funktion gekennzeichnet ist. Das Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) zeigt unregelmäßige Abstände der Herzaktionen.<sup>14</sup> (Abb. 1)

Abbildung 1: EKG mit Vorhofflimmern (mit drei endokardialen Kanälen)



Herzfrequenz 130/min. 12-Kanal Oberflächen-EKG. Zusätzlich sind in den unteren drei Kanälen endokardiale Ableitungen aus dem Koronarvenensinus (Cs [grün]), dem rechten Vorhof (RA [gelb]) und dem linken Vorhof (LA [rot]) dargestellt und illustrieren die ungeordnete elektrische Aktivierung der Vorhöfe.

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Sie betraf in Deutschland im Jahr 2017 1,8 Millionen Menschen, entsprechend 2,2% der Bevölkerung (Quelle: Deutsche Herzstiftung [www.herzstiftung.de]).<sup>20</sup> In den nächsten Jahren ist eine erhebliche Zunahme der Häufigkeit des Vorhofflimmerns zu erwarten, maßgeblich beeinflusst durch die alternde Gesellschaft sowie die Zunahme von Zivilisationserkrankungen und mit diesen gemeinsamen Risikofaktoren (erhöhte Blutdruckwerte, Übergewicht, schlafbezogene Atemstörungen, Alkoholkonsum).<sup>21-24</sup> Alleine in der Europäischen Union wird mit einem Anstieg von 8,8 Millionen im Jahr 2010 auf 17,9 Millionen Patienten im Jahr 2060 gerechnet. Während der Anteil vor dem 40. Lebensjahr weniger als 1% beträgt, sind 9% der 75- bis 79-Jährigen betroffen.<sup>23,25</sup> Vorhofflimmern stellt hierdurch ein großes medizinisches, gesellschaftliches und auch ökonomisches Problem dar.<sup>26</sup>

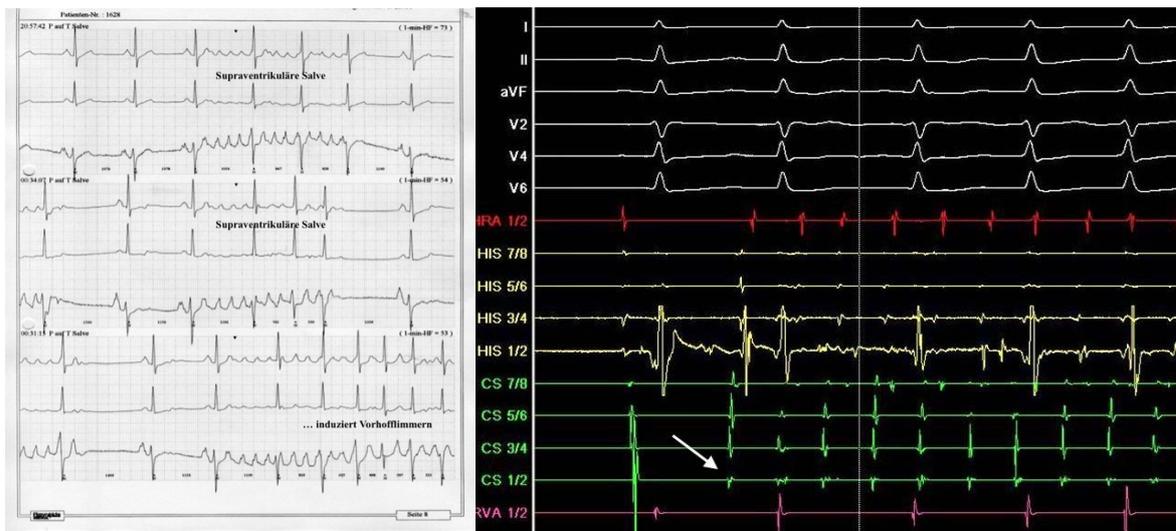
#### 4.1.1. Pathophysiologische Überlegungen zum Vorhofflimmern

Für die Entstehung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns liegen verschiedene pathophysiologische Vorstellungen vor, die auch die Entwicklung der Behandlungsstrategien beeinflusst haben. Die beim Vorhofflimmern nachweisbare Vergrößerung der Vorhöfe führte zum Konzept einer kritischen atrialen Masse für die Entstehung und Unterhaltung des Vorhofflimmerns. Hierin entwickelte Moe das Konzept der multiplen, nebeneinander bestehenden elektrischen Wellen („multiple wavelets“), das letztlich die pathophysiologische Grundlage für spätere chirurgische Behandlungskonzepte bildete.<sup>27,28</sup> Auf das Vorliegen einer führenden elektrischen

Aktivierung („mother wave“), die sich dann an elektrischen Hindernissen in vielfache Wellen aufbricht, wiesen Allesie und Jalife hin.<sup>29,30</sup>

Die Ausdehnung der atrialen Muskulatur in Bündeln auf die Pulmonalvenen sowie deren elektrische Verbindung zum linken Vorhof wurde bereits vor über 50 Jahren beschrieben. Erst durch die Arbeiten von Haissaguerre et al. konnte die besondere Bedeutung der fokalen Initiierung des Vorhofflimmerns aus den Pulmonalvenen demonstriert werden.<sup>31</sup> (Abb. 2)

**Abbildung 2: Fokale Induktion von Vorhofflimmern**



Links: Langzeit-EKG mit jeweils drei simultan registrierten EKG-Kanälen: In der ersten und zweiten Reihe finden sich supraventrikuläre Salven, die spontan terminieren. In der dritten Reihe induziert eine vergleichbare Salve Vorhofflimmern. Die enge zeitliche Kopplung an die vorausgehende Aktion (P-auf-T-Phänomen) wird als Ausdruck einer Initiierung aus den Pulmonalvenen (außerhalb des Vorhofmyokards) gedeutet.

Rechts: Fokale Induktion von Vorhofflimmern durch eine früh einfallende linksatriale Extrasystole (weißer Pfeil). Oberflächen-EKG (weiß), Katheter im rechten Vorhof (rot), am His-Bündel (gelb), im Koronarvenensinus (grün) und im rechten Ventrikel (lila).

Vorhofflimmern weist einen progredienten Verlauf auf, die Häufigkeit und Dauer der Ereignisse nehmen zu. Paroxysmales Vorhofflimmern schreitet in 5-15% pro Jahr in eine persistierende Form fort.<sup>32-34</sup> Grundlage dieser Progression sind strukturelle und elektrische Veränderungen, die im Tiermodell nachgewiesen wurden.<sup>35,36</sup> Risikofaktoren für eine Progression konnten identifiziert werden (wie z.B. arterieller Hypertonus), klären aber die Ursachen für die zellulären Vorgänge nicht vollständig.<sup>37-40</sup> Hieraus resultiert das Bemühen um einen frühzeitigen effektiven Behandlungsansatz des Vorhofflimmerns, um weiteres strukturelles und elektrisches Remodelling zu verhindern. Anatomisch sind mit fortschreitendem Verlauf eine zunehmende Fibrosierung und ultrastrukturelle Veränderungen speziell im linken Vorhof nachzuweisen, die unter idealen Bedingungen durch kardiale Magnet-Resonanz-Tomografie erfasst werden können.<sup>41-44</sup>

#### 4.1.2. Komplikationen des Vorhofflimmerns

Das Komplikationsrisiko des Vorhofflimmerns nimmt mit steigendem Alter zu, beträgt aber geschätzt 10% pro Jahr. In großen epidemiologischen Studien wurde eine Verdopplung der Mortalität festgestellt,<sup>22</sup> maßgeblich den Sekundärkomplikationen, im Vordergrund thromboembolischen Ereignissen und der Herzinsuffizienz, geschuldet.<sup>45-48</sup> Auch nach Adjustierung (z.B. bezüglich des Einflusses einer begleitenden koronaren Herzerkrankung) war Vorhofflimmern mit einer signifikant erhöhten Gesamtmortalität verbunden.<sup>49</sup> Eine Analyse des deutschen Vorhofflimmern-Netzwerkes (AFnet) ermittelte im ersten Jahr nach Diagnosestellung eine Mortalität von 6,2% für Männer und 5,5% für Frauen. 38% der Todesfälle hatten kardiovaskuläre Ursachen.<sup>50</sup>

Im Vordergrund der prognostisch bedeutsamen Komplikationen des Vorhofflimmerns steht der embolische Schlaganfall. Einzelne Untersuchungen gehen von einer ursächlichen Beteiligung des Vorhofflimmerns bei jedem vierten Patienten aus,<sup>51,52</sup> das durchschnittliche jährliche Schlaganfall-Risiko (über alle Altersgruppen) bei Vorhofflimmern beträgt 2%.<sup>53</sup> Damit ist Vorhofflimmern für 35.000 Schlaganfälle in jedem Jahr in Deutschland verantwortlich und bei einem Viertel der Patienten ist der Schlaganfall die Erstmanifestation der Rhythmusstörung.<sup>54-56</sup> Durch den Einsatz blutgerinnungshemmender Medikamente kann das Schlaganfall-Risiko um bis zu zwei Drittel und die Mortalität um ein Viertel reduziert werden.<sup>57-64</sup>

Neben den direkten medizinischen Auswirkungen entstehen durch die thromboembolischen Komplikationen relevante ökonomische Konsequenzen.<sup>65-67</sup> Für das Jahr 2004 wurden die direkten medizinischen Kosten der Schlaganfall-Versorgung für Deutschland mit 7,1 Milliarden Euro berechnet (lebenslange Gesamtkosten pro Fall 43.000 €).<sup>68</sup>

#### 4.2. Therapieansätze des Vorhofflimmerns

Die prognostische Bedeutung der Komorbiditäten beim Vorhofflimmern (Herzinsuffizienz, arterielle Verschlusskrankheit, chronisch-obstruktive Lungenkrankheit, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus) erfordert, dass der Behandlung der Grunderkrankung neben der (spezifischen) antiarrhythmischen Therapie eine entscheidende Bedeutung zukommt.<sup>50,69-71</sup>

Mit Blick auf die negativen Auswirkungen des Vorhofflimmerns müssten die Wiederherstellung und der Erhalt des Sinusrhythmus mit einem günstigen symptomatischen und prognostischen Einfluss verbunden sein.<sup>72,73</sup> In der größten Untersuchung hierzu, der AFFIRM-Studie, konnte ein Einfluss einer rhythmuskontrollierenden medikamentösen Therapie auf die Mortalität im Vergleich zu einer Frequenzkontrolle nicht festgestellt werden.<sup>74-76</sup> Nachanalysen zeigten, dass die antiarrhythmische Therapie nur in einem begrenzten Ausmaß in der Lage war, den Sinusrhythmus zu erhalten. In einer

Post-hoc-Analyse der AFFIRM-Studie und in der DIAMOND-Studie war das Vorliegen eines Sinusrhythmus mit prognostischen Vorteilen vergesellschaftet.<sup>77-79</sup> Sinusrhythmus nach 12 Monaten erklärte 81% des prognostisch günstigen Behandlungseffektes einer frühzeitig eingeleiteten Herzrhythmuskontrolle in der EAST-Afnet-4-Studie.<sup>80,81</sup>

Die medikamentös-antiarrhythmische Therapie erwies sich als nicht ausreichend effektiv, den Sinusrhythmus längerfristig zu erhalten, um die günstigen symptomatischen und prognostischen Auswirkungen der Beseitigung des Vorhofflimmerns ausschöpfen zu können. Alternativ könnten Patienten mit günstiger Prognose länger im Sinusrhythmus verblieben sein; diese Fragestellung konnten die Studien (ex post) nicht beantworten. Für Amiodaron konnte eine erhöhte Mortalität bei älteren Vorhofflimmern-Patienten mit erhaltener linksventrikulärer Funktion gezeigt werden.<sup>82</sup>

Unter dem Eindruck der unzureichenden Effektivität medikamentöser Behandlungsansätze des Vorhofflimmerns wurden interventionelle Verfahren entwickelt, zunächst herzchirurgische Eingriffe, nachfolgend interventionelle kathetergestützte Ansätze.

Die ersten Konzepte chirurgischer Therapieverfahren zur Behandlung des Vorhofflimmerns sahen eine Kompartimentalisierung des linken Vorhofes zur Reduktion der kritischen atrialen Masse vor. Die Linienführung diente der Unterbrechung der Vorhofflimmern-Wellen. Nach Ersteingriff im Jahr 1987 wurden das Verfahren und speziell die Linienführung mehrfach weiterentwickelt (Cox-Maze-Prozeduren I-III), zunächst als chirurgische Schnitt-Naht-Technik („Cut-and-Sew“).<sup>83-89</sup> Bis heute werden mit diesem Verfahren beeindruckende Ergebnisse bezüglich der Arrhythmie-Freiheit (> 90%, in Abwesenheit von Antiarrhythmika > 80%) berichtet. Die Invasivität des Verfahrens (Sternotomie, Einsatz der Herz-Lungen-Maschine) verhinderte eine weitergehende Verbreitung, speziell als „Stand-alone“-Maßnahme ohne begleitende kardiochirurgische Maßnahmen (aortokoronare Bypass- oder Herzklappenoperationen).<sup>90</sup>

Mit Einführung der Cox-Maze-Prozedur IV wurde die chirurgische Schnittführung durch Einsatz von Hochfrequenzstrom- (RF) und Cryoenergie ersetzt. Hierin war neben der Isolation der Lungenvenen auch die vollständige Isolation der linksatrialen Hinterwand enthalten.<sup>91-93</sup>

Die ersten katheterinterventionellen Ansätze waren auf die Imitation der chirurgischen Maze-Prozedur ausgerichtet.<sup>94,95</sup> Diese Prozeduren waren außerordentlich langwierig (bis zu 10 Stunden) und komplikationsbelastet. Die Erfolgsaussichten bezüglich der Anlage und der langfristigen Effektivität der ausgedehnten linearen Ablationsläsionen waren nicht zufriedenstellend.

### 4.3. Pulmonalvenenisolation (PVI)

Die besondere Rolle der Pulmonalvenen als Ort der auslösenden Trigger des Vorhofflimmerns und eine erfolgreiche fokale Ablation wurden zuerst aus der Arbeitsgruppe Haissaguerre berichtet.<sup>96</sup> Die gleiche Arbeitsgruppe publizierte die maßgebliche Arbeit zur Pulmonalvenen-assoziierten Triggerung des Vorhofflimmerns.<sup>31</sup> Die Katheterablation des Vorhofflimmerns beinhaltet heute als obligaten Eckstein die elektrische Isolation der Pulmonalvenen.<sup>15,97</sup> Diese kann mit verschiedenen Energiequellen erreicht werden, am weitesten verbreitet sind RF-Katheter, die durch Hitzeinduktion eine Nekrose erzeugen, und Cryoballon-Katheter, die durch Vaporisation Kälte erzeugen und so das anliegende Gewebe irreversibel schädigen.

Zur Isolation der Pulmonalvenen wird überwiegend ein RF-Ablationskatheter (Katheterspitze 3,5-4 mm) eingesetzt, wobei die einzelnen Ablationsläsionen Punkt-für-Punkt angelegt werden. (vgl. Kap. 7.1, Abb. 17) Die technischen Schwierigkeiten (lückenlose Ablationslinien in einem sich bewegenden Organ) sollten durch Weiterentwicklungen der Ablationswerkzeuge überwunden, die Effektivität und Sicherheit durch alternative Energiequellen verbessert werden. Unter den Ballongestützten Technologien hat sich insbesondere die Cryoenergie durchgesetzt.<sup>98-101</sup> Der Cryoballon (CB) erlaubt die elektrische Isolation mit einer einzelnen Kälteapplikation für 3-4 Minuten Dauer pro Pulmonalvene.<sup>102-104</sup> In der größten randomisierten Untersuchung zur Effektivität des Cryoballons im Vergleich zur RF-Ablation, der „Fire-and-Ice“-Studie, wurde eine Nicht-Unterlegenheit des Cryoballons nachgewiesen.<sup>105-107</sup>

Durch Identifikation der arrhythmogenen Eigenschaften des die Pulmonalvenen umgebenden antralen Gewebes und dessen Einbeziehung in die therapeutischen Bemühungen durch weiträumige Isolationslinien um die ipsilateralen Pulmonalvenen (WACA [wide antral circumferential ablation]), konnte eine weitere Verbesserung der Effektivität erreicht werden.<sup>108,109</sup>

Fibroseareale im linken Vorhof stellen ein Substrat für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns dar.<sup>110,111</sup> Niederamplitudige endokardiale elektrische Signale sind Surrogatmarker für atriale Fibrose.<sup>112</sup> Nicht zufriedenstellende Resultate der Arrhythmiefreiheit nach Ablation für das persistierende und langanhaltend persistierende Vorhofflimmern (letzterer Begriff wurde aufgrund der dichotomen Natur [< oder > 12 Monate] in den aktuellen Leitlinien verlassen<sup>14</sup>) führten zur Entwicklung von Konzepten zur Substratmodifikation des linken Vorhofes.<sup>113</sup> Hier wurden (in Anlehnung an chirurgische Behandlungsansätze der Cox-Maze-Prozeduren) lineare Ablationsläsionen angelegt. Diese dienten sowohl der Substratmodifikation als auch der Behandlung linksatrialer Fluttermechanismen.<sup>114</sup> Die Isolation der linkslateralen Hinterwand als Ort fibrotischer

atrialer Veränderungen und extrapulmonalvenöser Trigger zeigte in einigen Untersuchungen (bei persistierendem Vorhofflimmern) eine Verbesserung der hierdurch erzielten Arrhythmie-Freiheit im Vergleich zur alleinigen PVI.<sup>115-120</sup> Andere Studien konnten keinen Vorteil der Isolation der linksatrialen Hinterwand über die PVI hinausgehend nachweisen, ohne dass für diese Unterschiede eine Erklärung bereitgestellt werden kann.<sup>121-124</sup> Für das persistierende Vorhofflimmern liegen wenige Vergleichsdaten für die Hochfrequenzstrom- und die Cryoablation vor.<sup>125</sup>

#### 4.3.1. Therapieziele der Pulmonalvenenisolation

Zahlreiche vergleichende Untersuchungen zur Arrhythmiefreiheit nach Katheter-Eingriffen zeigten eine Überlegenheit der Intervention gegenüber einer medikamentös-antiarrhythmischen Therapie.<sup>1,2,4-6,48,126-130</sup> Dennoch konnte in den Studien kein eindeutiger prognostischer Nutzen erzielt werden, hingegen symptomatische Verbesserungen wie die Reduktion der Schlaganfallrate,<sup>131-133</sup> die Reduktion erneuter Krankenhausaufenthalte und eine Verbesserung der Lebensqualität.<sup>4,126,131,134-143</sup> Ein günstiger Einfluss einer Rhythmuskontrolle hinsichtlich der Vermeidung kognitiver Einschränkungen wird beschrieben.<sup>144-148</sup> Die Vorhofflimmern-Ablation führt zu einer Reduktion der Herzinsuffizienz-assoziierten Hospitalisationen, verbunden mit einer Verbesserung der kardialen Pumpfunktion nach Beseitigung des Vorhofflimmerns.<sup>8,9,149-157</sup>

Die PVI soll vornehmlich eine Verbesserung der Vorhofflimmern-assoziierten Symptome (meist nach ineffektiven Bemühungen mit medikamentösen Maßnahmen) erreichen.<sup>14,15</sup> In der CASA-AF-Studie zeigten sowohl der chirurgische als auch der interventionelle Behandlungsweg nach einem Jahr in Abwesenheit einer antiarrhythmischen Medikation eine Arrhythmiefreiheit (definiert als Freiheit von jeglichen Vorhofflimmern-Episoden > 30 Sekunden Dauer) von weniger als 30%. Demgegenüber war die Reduktion der Arrhythmielast (der prozentuale Zeitanteil im Vorhofflimmern, z.B. in einem Langzeit-EKG oder mit implantierbaren Monitorsystemen) mit 67-76% beeindruckend.<sup>158,159</sup>

Direkte Hinweise einer günstigen Beeinflussung der Gesamtmortalität durch die Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns erbrachte erstmals die CASTLE-AF-Studie für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, auch wenn keine Beseitigung des Vorhofflimmerns, sondern nur eine Reduktion der Arrhythmielast („AF-burden“) erzielt wurde.<sup>160</sup> Die CABANA-Studie konnte keine Reduktion der Mortalität (primärer Endpunkt dieser Studie) nachweisen, möglicherweise bedingt durch eine nahezu 30%ige Cross-over-Rate von der medikamentösen Therapie zur Katheterablation. Die modifizierte Analyse nach Behandlungsart („per protocol“, allerdings wissenschaftlich nicht statthaft und lediglich Hypothesen-generierend) konnte auch in dieser Studie eine

---

Mortalitätsreduktion durch die katheterinterventionelle Behandlung des Vorhofflimmerns nachweisen.<sup>161</sup>

Mit einer frühzeitigen und erfolgreichen katheterinterventionellen Behandlung soll auch die Entstehung von linksatrialen strukturellen und elektrischen Veränderungen verhindert werden.<sup>162,163</sup> Hinweise hierfür lieferte die ATTEST-Studie. In dieser Studie zeigte sich eine hohe Progressionsrate von paroxysmalem zu persistierendem Vorhofflimmern, und das Risiko, dass eine Katheterbehandlung des persistierenden Vorhofflimmerns erfolglos bleibt, nimmt für jeden zusätzlichen Monat des Bestehens um 5% zu.<sup>164,165</sup> Die Erfolgsaussichten des Eingriffs werden beeinflusst vom vorliegenden Vorhofflimmern-Typ mit deutlich günstigeren Ergebnissen beim paroxysmalen Vorhofflimmern im Vergleich zum persistierenden Vorhofflimmern.<sup>166</sup> Damit sollte die Indikation zur interventionellen Behandlung zu einem Zeitpunkt gestellt werden, zu dem die Häufigkeit und die Beschwerden der Rhythmusstörung möglicherweise noch wenig ausgeprägt sind und hierdurch eine zurückhaltende Bewertung eines invasiven und risikobelasteten Kathetereingriffs (seitens der Patienten) besteht. Die Sinnhaftigkeit einer frühzeitigen Therapie zur Vermeidung nachteiliger Folgen des Vorhofflimmerns wurde durch die EAST-Afnet-4-Studie bestätigt.<sup>3,80,143,167</sup>

#### 4.3.2. Komplikationen der Pulmonalvenenisolation

Mit der großen Anzahl an katheterinterventionellen Eingriffen zur Behandlung des Vorhofflimmerns sind auch seltene Komplikationen relevant. Nicht zuletzt muss jede Intervention zunächst die Belastungen (medikamentöse Vor- und Nachbehandlung, Krankenhausaufenthalt, Rekonvaleszenz) und möglicherweise Komplikationen, die durch einen mehrstündigen Eingriff entstehen, kompensieren, speziell, da diese zeitlich und ursächlich eng mit dem Eingriff assoziiert sind. Dieses muss bereits bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden, auch weil die behandelte Rhythmusstörung (Vorhofflimmern) nicht mit einer akuten vitalen Bedrohung belastet ist.

Die thermische Energieanwendung im linken Vorhof (bei der Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns) findet in Nachbarschaft zu anderen Organen, Nerven und Strukturen statt und erfolgt in einem sich ununterbrochen bewegenden Organ, welches durch Atmung und Patientenbewegung zusätzlichen Lageveränderungen unterworfen ist. Die Komplexität des Verfahrens macht nicht nur die Erfolgsaussichten, sondern auch die Vermeidung der Komplikationen von der Erfahrung des Untersuchers und des ausführenden Zentrums abhängig.<sup>168,169</sup>

Komplikationen der Katheterbehandlung treten bei 4-14% der Patienten auf, hiervon werden 2-3% als potenziell lebensbedrohliche Ereignisse bewertet.<sup>170,171</sup> Die Ermittlung der Komplikationshäufigkeit beinhaltet die Unsicherheit, dass diese sich überwiegend auf Fragebögen an behandelnde Zentren stützt, die freiwillig ausgefüllt wurden. Hierzu existieren zwei Erhebungen durch Cappato et al. für die Jahre 1995-2002 und 2003-2006.<sup>16,17</sup> In der ersten Analyse wurden schwerwiegende Komplikationen mit 6% angegeben, die erreichte Arrhythmiefreiheit mit 75%. Die erneute Analyse für die Jahre 2003-2006 ermittelte eine Arrhythmiefreiheit von 80% durch 1,3 Untersuchungen pro Patient, größere Komplikationen traten in 4,5% der Fälle auf. Die Nachanalyse der Komplikationen für den gesamten Zeitraum 1995-2006 an 32.569 Patienten ermittelte eine untersuchungsbedingte Mortalität von 1‰ (32 Patienten). Hiervon verstarben acht Patienten an einer Perikardtamponade, fünf Patienten an einem Schlaganfall und fünf Patienten an einer atrio-oesophagealen Fistel.<sup>18</sup>

Während Schlaganfälle oder Perikardtamponaden üblicherweise in unmittelbarem zeitlichem Zusammenhang mit dem Eingriff auftreten, werden die atrio-oesophagealen Fisteln erst nach einigen Wochen symptomatisch und entziehen sich daher einer rechtzeitigen Diagnosestellung. Eine Fistelbildung zum Bronchialsystem (atrio-bronchiale Fistel) ist sehr selten, aber meistens ebenfalls fatal.<sup>172</sup>

Eine Analyse anhand von US-amerikanischen Datenbanken aus den Jahren 2010-2015 ermittelte eine Mortalität in Höhe von 0,46% (und damit erheblich über den in Fragebogen-Surveys ermittelten 1‰). Zusätzlich konnte ein ansteigender Trend im Verlauf der untersuchten Jahre aufgezeichnet werden, möglicherweise durch die Ausweitung der ausführenden Zentren, aber auch durch die höhere Komorbidität der Patienten, die einer PVI zugeführt werden.<sup>173</sup>

### **1. Erfolglosigkeit und Rezidiv**

Die unzureichende Effektivität der interventionellen Bemühungen stellt unverändert das zahlenmäßig größte Problem der Behandlung dar.<sup>174-177</sup> Ursache des Wiederauftretens des Vorhofflimmerns können die nicht-erfolgreiche Isolation (z.B. durch epikardiale Konnektionen)<sup>178,179</sup> oder die Wiederherstellung der elektrischen Leitung aus den Pulmonalvenen sein. Trotz vollständiger Isolation während der initialen Untersuchung kam es in der GAP-AF-Studie innerhalb von drei Monaten bei 62% der Patienten zum Vorhofflimmern-Rezidiv, hiervon zu 89% aufgrund einer elektrischen Rekonnektion der Pulmonalvenen.<sup>97</sup> Daneben können strukturelle Veränderungen (mit hiermit verbundenen elektrischen Auswirkungen) innerhalb des linken und rechten Vorhofs verantwortlich sein.<sup>180-184</sup> Die Verhinderung der elektrischen Rekonnektion der Pulmonalvenen und die Notwendigkeit zu ergänzenden (über die PVI hinausgehenden) Ablationsmaßnahmen beim

persistierenden Vorhofflimmern führten zu ausgedehnteren Ablationseingriffen, die mit einem höheren Untersuchungsrisiko einhergehen können.<sup>117,118,185-190</sup> Trotz vielfältiger technischer Weiterentwicklungen (Wandkontaktanalyse, 3D-Bildgebung) und medizinischer Erfahrung wurden in der AATAC-Studie je nach berichtenden Zentrum Erfolgsquoten nach einer Prozedur zwischen 29 und 61% berichtet.<sup>140</sup>

## 2. Blutungskomplikationen

Kleinere Hämatome im Zugangsbereich (z.B. über den beiden Leistenvenen) treten häufig auf. Relevante Blutungsereignisse werden in bis zu 3% angegeben, und sind neben den großlumigen Gefäßzugängen auch der therapeutischen Blutgerinnungshemmung vor, während und nach dem Eingriff geschuldet.<sup>173,191,192</sup>

## 3. Pulmonalvenenstenosen

Pulmonalvenenstenosen können durch Ablationsläsionen in den Lungenvenen selbst entstehen. Während die initialen Bemühungen zur fokalen oder ostialen Ablation der pulmonalvenösen Trigger mit einer hohen Quote an PV-Stenosen verbunden waren, führen die weiträumigen linksatrialen Ablationsläsionen seltener zu Einengungen.<sup>193-195</sup> Dennoch wurden Stenosen für 12% der Pulmonalvenen und 32,5% der Patienten in einer Vergleichsanalyse für zwei RF-Studien (Publikationen 2015) berichtet.<sup>196</sup> Auch für die Cryoballon-PVI wurde über das Auftreten von PV-Stenosen berichtet.<sup>99,197,198</sup>

## 4. Perikarderguss

Perikardtamponaden stellen die häufigste tödliche Komplikation der Vorhofflimmern-Ablationen dar. Die Inzidenz einer Tamponade beträgt 1-2%.<sup>128,173</sup> Die Tamponade kann mechanisch (durch die transseptale Punktion oder die Katheterinstrumentierung z.B. des linken Vorhofohrs), aber auch durch Ablationsläsionen verursacht sein. Das frühzeitige Erkennen und erfolgreiche Behandeln einer Tamponade, ggfs. in Kooperation mit einem herzchirurgischen Zentrum, stellt eine grundlegende Bedingung der Durchführung von Vorhofflimmern-Ablationen dar.<sup>15</sup> Zusätzlich wurden späte Perikardergüsse (5/34.982 elektrophysiologische Prozeduren [0,014%] und 3/18.028 Vorhofflimmern-Prozeduren [0,017%]) berichtet.<sup>199</sup>

## 5. Schlaganfall

Vor jeder katheterinterventionellen Behandlung des Vorhofflimmerns muss ein Thrombus im linken Vorhof(ohr) durch transoesophageale Echokardiographie ausgeschlossen werden.<sup>200,201</sup> Kleinere Thromben können der Detektion entgehen. Da die PVI ein elektiver Eingriff ist, wird eine

vorausgehende Antikoagulation für 3-4 Wochen vor dem Eingriff empfohlen. Eine Unterbrechung der oralen Antikoagulation vor dem Eingriff ist ausdrücklich nicht mehr indiziert.<sup>191,202-205</sup>

Zusätzlich zum thrombogenen Risiko des Vorhofflimmerns kann die Instrumentation im linken Vorhof thrombotische Auflagerungen auf Kathetern, Schleusen, aber auch auf den Ablationsläsionen verursachen.<sup>206</sup>

Das Risiko, periprozedural einen Schlaganfall zu erleiden liegt bei < 1%,<sup>14,207</sup> hierdurch wird jedoch das Mortalitätsrisiko des Eingriffs um den Faktor 8-9 gesteigert.<sup>173</sup> Die ursächliche Entstehung und klinische Relevanz sogenannter klinisch „stiller“ Läsionen („asymptomatic cerebral events“ [ACE], synonym „silent cerebral lesions“ [SCL]) in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) nach Katheterablation des Vorhofflimmerns ist nicht abschließend geklärt.<sup>208,209</sup> Eine mögliche Assoziation zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion wird diskutiert.<sup>210,211</sup> Hiervon scheinen die verschiedenen Ablationstechnologien unterschiedlich betroffen zu sein, im MRT konnten stille Läsionen bei bis zu jedem fünften Patienten (je nach eingesetzter Technik von 1,7% bis zu 38%) nachgewiesen werden.<sup>212-215</sup>

Im langfristigen Verlauf ist das Schlaganfall-Risiko mit dem Absetzen der Antikoagulation unter dem Eindruck der (subjektiven) Arrhythmiefreiheit verknüpft. Metaanalysen zeigen eine späte Rezidivquote des Vorhofflimmerns von 4% pro Jahr nach dem ersten Jahr.<sup>216</sup> Vorhofflimmern-Episoden zwischen 6 Minuten und 6 Stunden, die einer Aufzeichnung im Langzeit-EKG entgehen können, verdoppeln das Schlaganfall-Risiko.<sup>217</sup> Die Quote asymptomatischer Vorhofflimmern-Ereignisse verdoppelt bis verdreifacht sich nach dem Kathetereingriff, möglicherweise durch den begleitenden Effekt der Ablation auf die vegetative Innervation des Herzens.<sup>218,219</sup>

Die Beeinträchtigung des parakardialen vegetativen Nervensystems ist mit Blick auf die Oesophagus-Komplikationen Gegenstand der wissenschaftlichen Untersuchung des perioesophagealen Vagus-Plexus (Kapitel 8.<sup>7220</sup>).

## 6. Phrenikuspareesen

Beschädigungen des Zwerchfellnerven können durch die enge räumliche Beziehung insbesondere zum Ostium der rechten oberen Pulmonalvene thermisch verursacht werden. Der Nerv verläuft anterior der Vene. Da die Cryoballon-Ablation auf eine Okklusion des Venenostiums durch den Ballon angewiesen ist, hat sich diese hinsichtlich des Risikos der Phrenikuspareesen gegenüber der RF-Ablation als unterlegen herausgestellt.<sup>221</sup> Durch eine kontinuierliche Überwachung der Funktion des Nerven (Ableiten des lokalen Zwerchfellpotentials [Compound Motor Action Potential]) konnte dieses Risiko vermindert,<sup>222</sup> jedoch nicht beseitigt werden. Erfreulicherweise kommt es in den

---

meisten Fällen binnen 3 bis 12 Monaten zu einer spontanen Restitution der Nervenfunktion und damit der Zwerchfellbeweglichkeit.<sup>223</sup>

### **7. Oesophagus-Schäden**

Ablationsinduziert verursachte Perforationen des Oesophagus und Fistelbildungen zu perikardialen und kardialen Räumen sind sehr selten, aber die zweithäufigste Ursache der Prozedur-assoziierten Mortalität und damit klinisch relevant.<sup>18,173,224</sup> Die sehr niedrige Inzidenz verhindert eine wissenschaftliche Analyse.

Demgegenüber sind Oesophagus-Schäden häufig und können als Vorstufen (Surrogat-Parameter) der Fisteln bewertet werden.<sup>225</sup> Für die konventionelle RF-Ablation wurden Mukosa-Läsionen der Speiseröhre bei 2,2-21% der Patienten (gepoolte Schätzung 11%), tiefere Schleimhaut-Ulzera bei 1,1-11% (gepoolt 5%) berichtet.<sup>226</sup>

Mit wachsender Erfahrung der Untersucher und der elektrophysiologischen Zentren ist die Inzidenz der vorgenannten Komplikationen (2.-6.) zurückgegangen.<sup>227</sup> Dieses gilt nicht für die Oesophagus-Schäden, die immer mehr in den Vordergrund treten.<sup>228</sup>

Die nachfolgenden wissenschaftlichen Untersuchungen betrachten Einflussgrößen und mögliche Vermeidungsstrategien dieser klinisch relevanten und schwerwiegenden Komplikation.

## 5. Oesophagus-Schäden durch thermische Effekte der Katheterablation

Zellen werden durch Kälteeinfluss bei 20-25°C elektrisch in den „Winterschlaf“ („dormant“) versetzt, erst Temperaturen zwischen -20°C und -50°C führen einen irreversiblen Zelltod herbei.<sup>229</sup> Sowohl beim Vorgang des „Einfrierens“ als auch beim Wiederauftauen (plötzliche Ausdehnung der Zellen) tritt ein irreversibler Zellschaden ein.<sup>230</sup>

Durch Hitzeinfluss beginnt der Zellschaden der Herzmuskelzellen bei 45°C und erreicht eine Irreversibilität bei 55°C.<sup>231-234</sup> Die Hitzeentwicklung durch den Hochfrequenzstrom entsteht als Widerstandserhitzung. Der Ort des Temperaturmaximums findet sich 1-2 mm subendothelial. Die Widerstandserhitzung („resistive heating“) erreicht eine Eindringtiefe von 3-4 mm und findet in den ersten fünf Sekunden des Energietransfers statt. Vom Ort der maximalen Hitzeentwicklung ausgehend breitet sich die Hitzeenergie durch Fortleitung aus („conductive heating“) und kann so Gewebetiefen von 6-9 mm erreichen.<sup>232,233,235,236</sup> Beide thermische Energieformen sind nicht gewebespezifisch und können daher auch Strukturen und Organe, die in der Nachbarschaft zur linksatrialen Wand liegen, beschädigen.<sup>237</sup>

### 5.1. Allgemeine Überlegungen

Beeinträchtigungen des Oesophagus durch die Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns ergeben sich aus der engen räumlichen Beziehung zwischen der linken Herzvorkammer und der Speiseröhre. (vgl. Kap. 5.5, Abb. 7 und Kap. 6.3.3, Abb. 16D) Die Distanz von der Hinterwand des linken Vorhofes zur Vorderwand der Speiseröhre beträgt stellenweise nur 2-5 mm. Die Kontaktfläche, in der diese enge räumliche Beziehung besteht, wurde mit einer Längsausdehnung von 58±14 mm und einer Breite von 13±6 mm beschrieben.<sup>238</sup> Die Wanddicke des Oesophagus beträgt 2,5±1 mm. Die linksatriale Hinterwand ist dünner als die Vorderwand (0,3-2,4 mm gegenüber 0,4-4,5 mm), die Wandstärke der linksatrialen Hinterwand nimmt von superior nach inferior zu (2,3-2,5 mm superior, 2,8-3,5 mm in der Mitte, 5,3-6,5 mm inferior, Spannweite 1,1-10,0 mm).<sup>239-245</sup> Die große Spannweite erschwert eine Standardisierung der Ablationsmaßnahmen.

Der thermische Einfluss der Ablationswerkzeuge soll eine transmurale Nekrose der atrialen Muskelzellen hervorrufen. Durch die fehlende Selektivität wirken die verwendeten Energieformen über die Wand des linken Vorhofes hinaus, letztlich eine „Unschärfe“ der eingesetzten Ablationswerkzeuge und Energien. Die thermischen Kollateraleffekte der Katheterablation (unabhängig, ob durch Hitze [z.B. Hochfrequenzstrom] oder durch Kälte [Cryoablation]) können sich bis in den Oesophagus ausdehnen. Das anatomisch näher gelegene perioesophageale Gewebe wird dabei zwangsläufig ebenfalls beeinträchtigt.

Damit unterscheiden sich Oesophagus-Läsionen, die durch linksatriale Ablationen entstehen, grundsätzlich von Oesophagus-Schäden durch lokale Einwirkung aus dem Oesophagus-Lumen (mechanische Perforation, Säuren- oder Laugen-Verätzung). Die ablationsinduzierte Gewebeschädigung im perioesophagealen Raum ermöglicht eine Progression der Läsion, ggfs. bis zur Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel.

Nach Umstellung der chirurgischen Behandlungsverfahren auf thermische Werkzeuge wurde erstmals über kollaterale Schäden am Oesophagus berichtet,<sup>246</sup> in der Leipziger Arbeitsgruppe drei atrio-oesophageale Fisteln (1,3%) der so behandelten Patienten.<sup>247</sup> Auch für die katheterinterventionellen Methoden wurde frühzeitig über atrio-oesophageale Fisteln berichtet.<sup>248</sup>

Faktoren, die eine thermische Beeinträchtigung des Oesophagus begünstigen können oder mit einem erhöhten Risiko einhergehen, wurden vielfach diskutiert. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass für einzelne Faktoren teilweise widersprüchliche Ergebnisse aus unterschiedlichen Untersuchungen vorliegen (z.B., ob ein erhöhter oder ein niedriger Body-Mass-Index [BMI] mit einem höheren Risiko für Oesophagus-Läsionen einhergehen). Dadurch werden Maßnahmen erschwert, die diese Risikofaktoren beeinflussen und Oesophagus-Schäden reduzieren sollen.

Exemplarisch wurden folgende Faktoren mit dem Entstehen einer Oesophagus-Läsion in Verbindung gebracht:<sup>189</sup>

- Allgemeinnarkose gegenüber Analgosedierung (fehlende Schmerzperzeption, reduzierter Schluckakt, eingeschränkte Motilität der Speiseröhre);<sup>249,250</sup>
- Vorhandensein eines mechanischen Widerlagers in der Speiseröhre (Magensonde, TEE-Sonde);<sup>251,252</sup>
- erhöhte Ablationsleistung, verlängerte Ablationszeit an einem Ort, hoher Wandkontakt des Ablationskatheters; Anzahl der Ablationen an der linksatrialen Hinterwand;<sup>189,190,253-258</sup>
- geringere Distanz zwischen linksatrialer Hinterwand und Oesophagus-Vorderwand,<sup>189,259</sup> z.B. durch einen dilatierten linken Vorhof oder eine Hiatushernie. Ayoub et al. stellten einen signifikanten Unterschied dieser Distanz bei Patienten mit versus ohne Oesophagus-Läsionen (2,47 mm vs. 4,1 mm) als einzigen unabhängigen Prädiktor fest.<sup>260</sup>
- Fehlen einer Oesophagus-Temperaturmessung, daneben aber auch Berichte über eine Zunahme der Oesophagus-Läsionen durch Einsatz einer Temperatursonde;<sup>261</sup>
- Überschreiten eines Temperaturlimits der Oesophagus-Temperaturmessung (mit Studien-daten in der gesamten Spannweite von 38,5°C bis 42,0°C für RF).<sup>262-267</sup> Analog hierzu existieren Hinweise für vermehrte Läsionen für Temperaturunterschreitungen unter 15°C bei Cryoablationen;<sup>268</sup>

- niedriger BMI, in einigen Studien aber auch ein hoher BMI;<sup>189,190,269,270</sup>
- gastro-oesophagealer Säurereflux.<sup>271,272</sup>

## 5.2. Klassifikation und Definitionen

Die weitere Betrachtung und die wissenschaftlichen Auswertungen erfordern eine Definition der jeweiligen Oesophagus-Schäden, die aus dem Konsensdokument der Fachgesellschaften zur Vorhofflimmern-Ablation entnommen sind.<sup>15</sup>

Eine **Oesophagus-Läsion** umfasst sowohl Erosion, Ulzeration der Schleimhaut, als auch die Perforation des Oesophagus, und bildet damit das gesamte Spektrum des Schweregrades der Läsionen ab.

Eine **atrio-oesophageale Fistel** ist definiert als Verbindung zwischen linkem Vorhof und dem Lumen des Oesophagus. Diese Diagnose wird gestützt durch Dokumentation einer Schleimhauterosion des Oesophagus, kombiniert mit Hinweisen für eine Fistelverbindung zum linken Vorhof, wie zum Beispiel Luftembolien, sonstige Embolien, oder dem direkten Nachweis des Fistelgangs bei chirurgischen Reparaturingriffen. Eine Computer-Tomographie (CT) oder Magnet-Resonanztomographie (MRT) stellen die häufigsten Methoden zur Diagnose einer atrio-oesophagealen Fistel dar.

**Magenmotilitätsstörungen:** Diese funktionellen Störungen werden als schwerwiegende Komplikation der Vorhofflimmern-Ablation betrachtet, wenn sie zur Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes oder zur Rehospitalisierung führen, Interventionen erfordern, oder in späteren Beeinträchtigungen wie Gewichtsverlust, Notwendigkeit spezieller Diäten, Diarrhoen resultieren. Daneben sind Motilitätsstörungen für unspezifische Beschwerden verantwortlich und können durch vermehrten Säurereflux zur Progression einer Oesophagus-Läsion beitragen. Der Nachweis und die Ausprägung der Motilitätsstörungen waren Gegenstand der Sepia-Studie dieser Arbeit. (Kap. 8.7<sup>220</sup>)

Verschiedene Schweregrade der direkten (mukosalen) Speiseröhren-Schäden werden hinsichtlich der Ausprägung und der daraus resultierenden Konsequenzen unterschieden. Seit 2012 wurde die Klassifikation nach Keshishian et al. verwendet:<sup>273</sup>

- Typ I: Erythem oder Farbveränderung der Speiseröhren-Schleimhaut, keine Gefäßbeteiligung. In der Maximalausprägung eine flache Läsion < 5 mm Durchmesser. Therapeutisch Säureschutz durch Protonenpumpen-Inhibitoren und lokale protektive Maßnahmen (zum Beispiel Sucralfat-Gel). Es besteht ein geringes Risiko einer Progression zur Fistel.

- Typ II: Ulcus der Speiseröhren-Schleimhaut, jedoch noch keine Ausdehnung über die Muscularis externa. Ebenfalls keine Gefäßbeteiligung. Diagnostisch wird hier eine Kontroll-Endoskopie empfohlen, therapeutisch die gleichen Maßnahmen wie beim Typ I. Das Risiko der weiteren Progression ist als mittelgradig einzustufen.
- Typ III: Ausprägung als tiefes Ulcus der Speiseröhren-Wand bis in die Muscularis externa oder darüberhinausgehend sowie Gefäßbeteiligung. Therapeutisch muss eine Nahrungskarenz verhängt, sowie in einer CT-Diagnostik die Tiefenausdehnung erfasst werden. Das Risiko einer weiteren Progression und Fistelentstehung ist hoch.

Eine weitergehende Differenzierung wurde in der Kansas-City-Klassifikation (KCC) vorgenommen, die auch in dieser Arbeit Anwendung findet.<sup>225</sup> Die Unterteilung, die in der St. George-Klassifikation vorgeschlagen wurde,<sup>274</sup> hat sich nicht allgemein durchgesetzt. Die Zuordnung der verschiedenen Schweregrade der drei Klassifikationen ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. (Tab. 1)

*Tabelle 1: Klassifikation der ablationsbedingten Oesophagus-Läsionen*

| Keshishian et al.<br>(Injury Classification) <sup>273</sup> |   | Yarlagadda et al.<br>(Kansas City Classification) <sup>225</sup> |  | Leung et al. (Modified<br>St. George-Score) <sup>274</sup> |  |
|---|---|--|--|--|--|
| I   | Erythem oder sonstige Verfärbungen der Oesophagus-Vorderwand; flache Ulzerationen ohne Gefäßbeteiligung < 5 mm Durchmesser.                       | 1  | Endoskopisches Ödem oder Erosion, keine Unterbrechung der Mukosa (Abb. 3)              | 1<br>2<br>3  | Erythem<br>Erosion < 5 mm<br>Erosion > 5 mm<br>Durchmesser |
| II  | Ulzeration der Oesophagus-Vorderwand, keine Ausdehnung in die Muscularis externa. Keine Gefäßbeteiligung oder thrombotisches Gerinnsel erkennbar. | 2a   | Oberflächliches Ulcus (endoskopisch), Ausdehnung ausschließlich in der Mukosa (Abb. 4) | 4a<br>4b   | Oberflächl. Ulcus<br>(a) ohne oder (b) mit Gerinnsel       |
| III   | Tiefe Ulzeration mit Ausdehnung in die Muscularis externa. Aufliegendes Gerinnsel und/oder Gefäßbeteiligung.                                      | 2b   | Tiefes Ulcus mit Ausdehnung bis in die Muscularis externa (Abb. 5)                     | 5a<br>5b   | Tiefes Ulcus<br>(a) ohne oder (b) mit Gerinnsel            |
|   |   | 3a   | Perforation ohne Fistelbildung zum linken Vorhof (CT-Diagnose) (Abb. 6)                | 6  | Oesophagus-Perforation oder atrio-oesophageale Fistel      |
|   |   | 3b   | Atrio-oesophageale Fistel  |  |  |

*Gegenüberstellung der verschiedenen Ausprägungen mukosaler Läsionen des Oesophagus induziert durch thermische Vorhofflimmern-Ablation in drei Klassifikationen.*

Abbildung 3: Oesophagus-Erosion und Erythem (KCC 1) nach PVI



Schleimhaut-Läsion (weißer Pfeil) an der Speiseröhren-Vorderwand in Höhe des linken Vorhofs.

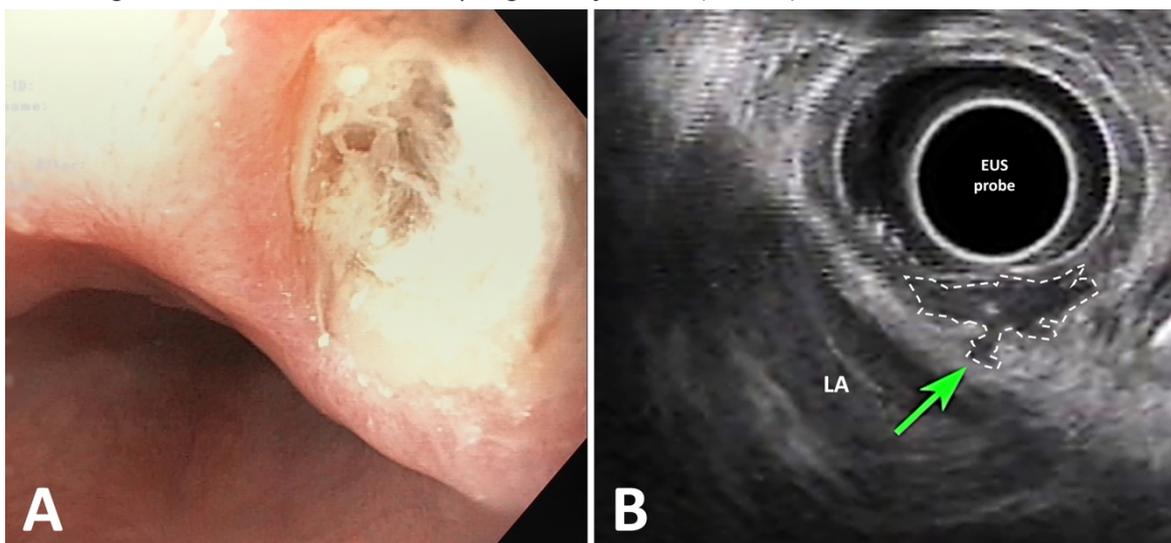
Abbildung 4: Flaches Oesophagus-Ulcus (KCC 2a) nach PVI



Abbildung 5: Tiefes Oesophagus-Ulcus (KCC 2b) nach PVI



Abbildung 6: Ablationsinduzierte Oesophagus-Perforation (KCC 3a)



Perforation der Oesophagus-Wand, dargestellt (A) in der Endoskopie und (B) in der Endosonographie (nach Ausschluss einer Fistel im vorausgehenden CT). EUS probe = endoskopische Ultraschallsonde. LA = linker Vorhof. Die unterbrochene Linie markiert das perioesophageale Wandödem, der grüne Pfeil die Perforationsstelle. Abbildung entnommen aus der Original-Publikation des Fallberichts (Kap. 8.6.5<sup>275</sup>).

### 5.3. Häufigkeit atrio-oesophagealer Fisteln

Thermische Nekrosen und Perforationen der Speiseröhre sind mit weniger als 1‰ sehr selten, aber unbehandelt mit einer hohen Mortalität verknüpft.<sup>17,276-279</sup> Eine Fistel kann die Speiseröhre mit dem linken Vorhof (als katastrophalste Form) oder die Speiseröhre mit dem Perikardsack verbinden. Die Häufigkeitsangaben sind nicht konsistent, beschrieben sind 0,10-0,25%,<sup>280</sup> 0,03% in einem US-amerikanischen Survey,<sup>276</sup> und in einer Erhebung in brasilianischen Zentren 0,113% (zehn betroffene Patienten).<sup>278</sup> Allen Berichten liegt trotz sehr großer Patienten- und Untersuchungszahlen durch die geringe Ereignisrate der Fehler kleiner Zahlen zu Grunde, sowie das Problem, dass diese Komplikation zu wenig berichtet und durch das zeitlich verzögerte Auftreten möglicherweise nicht erkannt wird.

### 5.4. Häufigkeit mukosaler Oesophagus-Läsionen

Im Gegensatz zu den sehr seltenen Fisteln sind Schleimhautveränderungen (Erosionen oder Ulzera) der Speiseröhre (verursacht durch eine Vorhofflimmern-Ablation mit thermischen Werkzeugen) häufig und werden bei systematischer Kontrolle mit 10-40% angegeben.<sup>280-283</sup> Die große Häufigkeit und pathophysiologische Überlegungen, dass diese Schleimhaut-Läsionen der Ausgangspunkt für die Entstehung einer atrio-oesophagealen Fistel sind, haben Anlass gegeben, dass Untersuchungen zu den Oesophagus-Schäden die Mukosa-Läsionen als Surrogat für das Risiko einer Fistelbildung nutzen.

***Progress einer mukosalen Läsion zur atrio-oesophagealen Fistel***

Die große Mehrzahl aller Schleimhaut-Läsionen heilt spontan ohne jegliche Maßnahmen aus. Die Zeitdauer der Abheilungsphase ist vom initialen Schweregrad der Läsion (Erosion, flaches oder tiefes Ulcus) abhängig. Je tiefer die Schleimhaut-Läsion reicht, desto höher ist das Risiko einer Perforation oder Fistelbildung.<sup>225,284</sup>

Nach Katheterablation mit gekühltem RF-Ablationskatheter wurden in einer Studie Läsionen bei 18% der Patienten beschrieben, hiervon zwei Drittel dem Typ I nach Keshishian et al.<sup>273</sup> und ein Drittel dem Typ II zuzuordnen.<sup>284</sup> Hieraus entstanden drei Perforationen (0,6% der Patienten) nach 15±28 Tagen. Diese entwickelten sich ausschließlich aus dem Typ II (10% der Patienten mit dieser initialen Läsionsausprägung).

Eine multizentrische Analyse stellte Oesophagus-Läsionen bei 15% der Patienten (n=570) fest.<sup>225</sup> Diese verteilten sich auf 36% Typ 1 nach der Kansas City-Klassifikation, 39% Typ 2a, sowie 25% Typ 2b. Im zeitlichen Verlauf gingen 4,2% aus Typ 2b in Typ 3 über, hierbei 3,5% in 3a (fünf Patienten) und 0,7% in 3b (ein Patient). Ein Patient aus dem Stadium 3a und der Patient aus dem Stadium 3b sind verstorben.

Eine Oesophagitis durch Säurereflux (gastro-oesophageale Refluxkrankheit) oder durch Infektionen (z.B. Soor-Oesophagitis) behindert durch die chronische Inflammation den Heilungsprozess einer mukosalen Oesophagus-Läsion. Eine vorbestehende Entzündung des Oesophagus erhöht die Vulnerabilität für thermische Läsionen und müsste bei der Untersuchungsplanung und Untersuchungsdurchführung berücksichtigt werden. Verbunden mit der Beschädigung tieferer Wand-schichten durch die Ablationsenergie kann eine Entzündung des unteren Oesophagus-Drittels (der Abschnitt, der beim gastro-oesophagealen Reflux betroffen ist und dem linken Vorhof benachbart liegt) das Fortschreiten einer Läsion zur Perforation und zur Fistelbildung begünstigen. Barbhaiya et al. fanden im Survey eine Reflux-Oesophagitis bei jedem vierten Patienten mit einer thermisch verursachten Oesophagus-Perforation.<sup>272</sup>

Allerdings sind die Einflussgrößen der Progression eines Oesophagus-Schadens (vorbestehende Vulnerabilität, chronisch entzündliche Reize durch ablationsinduzierten Reflux) ungenügend definiert und nicht vollständig verstanden. Die nachfolgenden Arbeiten sollen hierzu einen Beitrag leisten.<sup>220,267,285,286</sup>

### 5.5. Perioesophagealer Raum

Im Vordergrund der Erkennung/Diagnose einer Beeinträchtigung des Oesophagus durch die Katheterablation an der linksatrialen Hinterwand stehen Läsionen der Speiseröhren-Schleimhaut, die durch eine endoskopische Untersuchung zuverlässig erkannt bzw. ausgeschlossen werden können. Der Gewebeschaden durch die Katheterablation nimmt im linken Vorhof seinen Ausgang, daher müssen die Gewebeschichten zwischen linksatrialer Hinterwand und Speiseröhren-Lumen bei Nachweis einer Mukosa-Läsion obligat thermischen Einflüssen ausgesetzt gewesen sein. Der Temperaturgradient bewirkt daher, dass Schäden im „Zwischenraum“ entstanden sein können, ohne dass eine Mukosa-Läsion verursacht wurde. Der perioesophageale Raum entzieht sich mit herkömmlichen diagnostischen Methoden der Überwachung und ist somit in der Nachkontrolle nach PVI (Oesophagogastroskopie) nicht zu beurteilen. Auch hierzu sollen die durchgeführten eigenen Studien (Kap. 8.5-8.7<sup>220,285-287</sup>) einen Beitrag leisten.

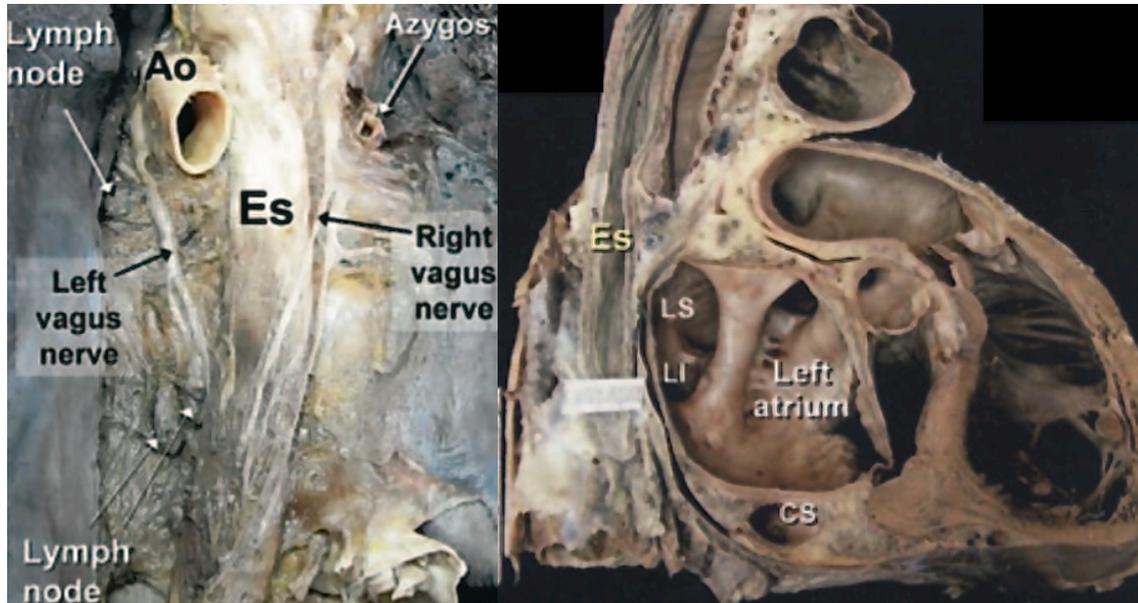
Zwischen Vorderwand des Oesophagus und Hinterwand des linken Vorhofes befindet sich eine unregelmäßig ausgeprägte Fettschicht, die neben oesophagealen Arterien (Gefäß-Diameter  $0,4 \pm 0,2$  mm) auch parasymphatische Nervenfasern des anterioren Plexus des linken Nervus vagus enthält.<sup>239,240,288</sup> (Abb. 7)

Die Oesophagus-Arterien können einerseits einen Kühlungseffekt ausüben (und so die Entstehung einer suffizienten Ablationsläsion an der linksatrialen Hinterwand erschweren, aber auch Schäden an Nachbarorganen abmildern/verhindern), andererseits können diese Arterien durch die thermische Ablationsenergie beschädigt werden mit der hieraus resultierenden Möglichkeit einer verzögert entstehenden Oesophagus-Nekrose.<sup>239</sup> Damit könnte die Progression einer oesophagealen Schleimhaut-Läsion bis zur Perforation und Fistelentstehung begünstigt werden.

Indirekte Beeinträchtigungen der Speiseröhre entstehen auch durch thermische Schädigungen des vagalen Nervenplexus an der Speiseröhren-Vorderwand,<sup>289,290</sup> und sind sowohl für die Hochfrequenzstrom- als auch für die Cryoablation beschrieben.<sup>105</sup> Die Vagus-Fasern kontrollieren die Speiseröhren- und Magenperistaltik, die Öffnung des Pylorus und den suffizienten Verschluss des unteren Oesophagus-Sphinkters sowie die Produktion der Magensäure in den Belegzellen.<sup>288,291,292</sup> Durch eine Nervenschädigung können daher Motilitätsstörungen der Speiseröhre und des Magens (Magenentleerungsstörungen und Pylorospasmus) entstehen.<sup>293,294</sup> Ein gastraler Saurereflux in die distale Speiseröhre wird bei bis zu 20% der Patienten angegeben und ist der Stase des Mageninhalts in Verbindung mit einer Insuffizienz des unteren Oesophagus-Sphinkters geschuldet.<sup>295-297</sup> Eine

Beeinträchtigung der Öffnung des Sphincter Oddi mit Aufstau der Gallenwege als Folge einer peri-oesophagealen Vagus-Schädigung wurde ebenfalls berichtet.<sup>298,299</sup>

Abbildung 7: Topographischer Situs: Oesophagus, Nervus vagus und linker Vorhof



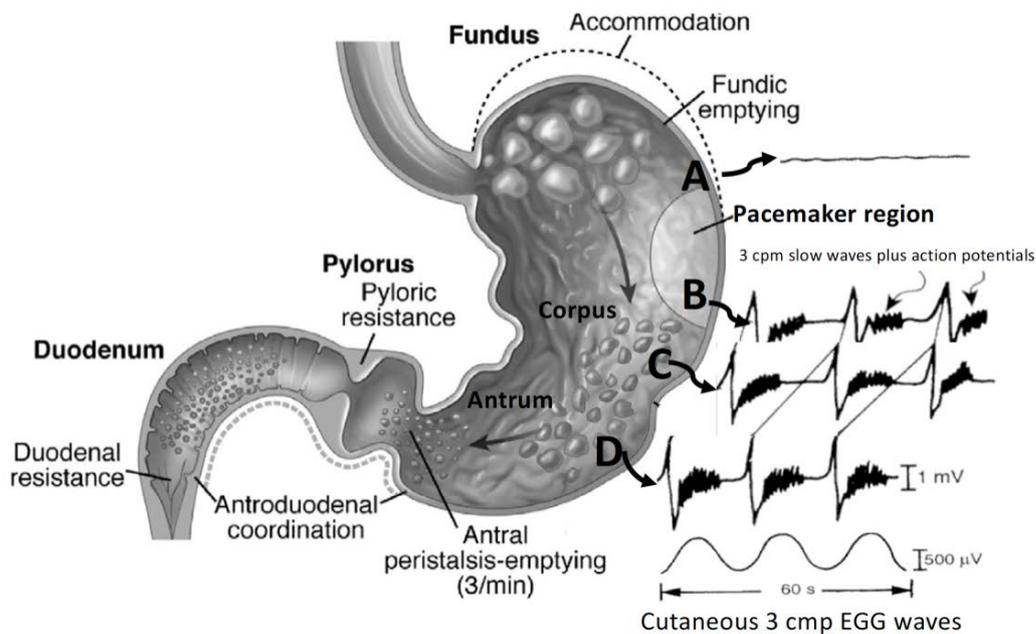
Anatomische Lagebeziehungen zwischen Oesophagus, linkem Vorhof und Verlauf der Vagus-Fasern. Links: Aufsicht, beide Vagus-Stämme (left/right vagus nerve) und der Nervenplexus liegen anterior des Oesophagus. Rechts: Seitenansicht, Hinterwand des linken Vorhofs (left atrium) und Vorderwand des Oesophagus sind in Kontakt. Abbildungen mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. Y. Ho.<sup>239</sup>

Abkürzungen: Es – Oesophagus; Ao – Aorta; LS – linke obere Pulmonalvene; LI – linke untere Pulmonalvene; Cs – Koronarvenensinus. Lymph node – Lymphknoten; Azygos – Vena azygos.

### 5.5.1. Physiologie der Magenmotilität

Die Magenperistaltik ist in einen interdigestiven motorischen Zyklus eingebettet. Es handelt sich um die zyklische Abfolge von motorischer Ruhe (Phase 1), irregulärer kontraktiver Aktivität (Phase 2) und regulärer propulsiver Aktivität (Phase 3). Die Zyklusdauer beträgt rund 100 Minuten, wovon auf Phase 3 (Aktivitätsfront genannt) 5-10 Minuten entfallen. Die Steuerung der Magenkontraktionen (Phase 3) erfolgt durch einen Magen-eigenen Schrittmacher, der unter parasymphatischer Kontrolle steht, mit einer Frequenz von 3 Aktionen pro Minute (cycles per minute [cpm]).<sup>300,301</sup> Der Schrittmacher ist an der großen Kurvatur zwischen Fundus und proximalem Corpus lokalisiert, die elektrischen Wellen schreiten langsam und kontinuierlich in Richtung Pylorus fort (sog. „slow-waves“).<sup>302</sup> (Abb. 8) Diese myoelektrischen Potentiale rufen die Magenkontraktionen hervor. Erreicht eine elektromechanische Welle den Pylorus, wird eine neue Welle im Magen-Schrittmacher generiert.<sup>303</sup> Im Unterschied zum Herzen besteht keine obligate elektromechanische Kopplung, nicht jede elektrische Welle löst eine Magenkontraktion aus.

Abbildung 8: Magen-Schrittmacher und aborale Propagation der elektrischen Wellen



Magen-Schrittmacherzentrum an der großen Kurvatur (Pacemaker region), die elektrischen Wellen (slow-waves) verlaufen aboral mit einer physiologischen Frequenz von 3/min (2,4-3,7).<sup>301</sup> Abbildung mit freundlicher Genehmigung durch Prof. Dr. H. Matthes (Berlin, Havelhoehe).

Eine abnormale myoelektrische Aktivität des Magens beinhaltet Dysrhythmien (zu langsame oder zu schnelle „slow-waves“), eine abnormale Fortleitung der „slow-waves“ und eine elektro-mechanische Entkopplung. Eine Verlangsamung der dominanten Frequenz (Bradygastrie [ $< 2,4$  cpm]) ist meist eine Frequenzreduktion des normalen Schrittmacherpotentials. Eine Beschleunigung (Tachygastrie [ $> 3,7$  cpm]) führt nicht zu vermehrten oder effektiveren Magenkontraktionen, sondern stellt vielmehr eine ineffektive Steigerung der Aktivität dar (frustrane Aktivität). Der Ursprung ist meist antral außerhalb des regulären Schrittmacherzentrums. Die Magenentleerung ist hierbei verzögert.<sup>304,305</sup> Analysen weisen darauf hin, dass bei einem Tachygastrie-Anteil  $> 25\%$  die antralen Kontraktionen vollständig ausbleiben.<sup>306,307</sup>

Neben der parasympathischen Kontrolle beeinflussen humorale Faktoren die Magenelektrik. Eine Hyperglykämie  $> 270$  mg/dl verzögert die Magenentleerung und verursacht Dysrhythmien (vornehmlich Tachygastrien).<sup>308</sup> Medikamente können Einfluss auf die Magenentleerung nehmen: Eine Verzögerung wird verursacht durch Opiate, trizyklische Antidepressiva, Kalzium-Antagonisten, Protonenpumpen-Inhibitoren, Alkohol und Nikotin. Eine Beschleunigung resultiert unter der Wirkung von Metoclopramid, Erythromycin und der Einnahme von Betablockern.<sup>308</sup>

### 5.5.2. Gastroparese und gastro-oesophagealer Reflux

Die Beeinträchtigung der perioesophagealen Vagus-Fasern kann zur Reduktion oder dem vollständigen Erliegen der Magenmotilität (Gastroparese) führen. Eine Gastroparese ist nach der „American Gastroenterological Association“ und des „American College of Gastroenterology“ definiert als „Syndrom der objektiv verzögerten Magenentleerung von festen Bestandteilen in der Abwesenheit einer mechanischen Obstruktion, verbunden mit den Kardinalsymptomen Übelkeit, Erbrechen, frühem Sättigungsgefühl, Aufstoßen, einem geblähten Gefühl und Oberbauch-Schmerzen“.<sup>308-310</sup> Nahrungsreste nach einer mindestens 12-stündigen Fastenperiode (z.B. über Nacht) werden als Zeichen einer gestörten Magenmotilität gedeutet.<sup>308</sup>

Die altersadjustierte Inzidenz der Gastroparese beträgt 6,3/100.000 Personenjahre. Werden typische Symptome und/oder eine szintigraphisch nachgewiesene Verzögerung der Magenentleerung zugrunde gelegt, ist eine Gastroparese bei Frauen häufiger als bei Männern (38,0 bzw. 9,6/100.000 Personen).<sup>311</sup> Die Prävalenz ist bei Diabetikern hoch (autonome Neuropathie, 30-50% der Patienten). Einfluss auf die Magenmotilität nehmen auch Schilddrüsenfunktionsstörungen und Einschränkungen der Nierenfunktion. Der Morbus Parkinson ist durch eine intestinale neuronale Störung gekennzeichnet.<sup>308,312</sup>

Der Mechanismus der Beeinträchtigung der perioesophagealen Vagus-Fasern durch die Vorhofflimmern-Ablation ist nur ungenügend verstanden. Denkbare Mechanismen beinhalten eine direkte Beschädigung der Nervenfasern durch die thermische Energie,<sup>313</sup> eine Kompression durch das Gewebeödem oder durch ein Mikrohämatom. Damit könnte eine gestörte Magenmotilität auch einen Hinweis auf den perioesophagealen Gewebeschaden durch die Katheterablation geben, der eine Komponente des Läsionsfortschreitens im Oesophagus (und der möglichen Entstehung einer Fistel) ist.<sup>282</sup> Motilitätsstörungen des Magens werden sowohl für die RF-Ablation als auch für die Cryoablation berichtet.<sup>314</sup>

Der Nervus vagus hat seinen Ursprung in der Medulla oblongata des Hirnstamms. Im Thorax verlaufen beide Vagus-Stämme entlang des Oesophagus und bilden den perioesophagealen Vagus-Plexus. (Abb. 7) Die Plexusfasern des linken N. vagus verlaufen anterior des Oesophagus und innervieren die Mehrzahl der abdominalen Organe und regulieren die Kontraktionen der intestinalen glatten Muskulatur.<sup>288,291,315</sup>

Symptomatische Beeinträchtigungen der Magenmotilität durch thermische Schädigung des perioesophagealen Vagus-Plexus werden mit einer großen Spannweite von 5% bis 74% der

Behandlungsfälle angegeben, maßgeblich beeinflusst von der unspezifischen und transienten Natur der Beschwerden und der unterschiedlichen Intensität der Erhebung.<sup>254,282,308,316-322</sup> In einer Kohorte von Knopp et al. wiesen 17% der Patienten nach PVI eine Gastroparese auf.<sup>323</sup> Als einziger unabhängiger Prädiktor einer Magenmotilitätsstörung nach PVI wurde ein niedriger BMI identifiziert. Nach Adjustierung ergab sich für den BMI eine Odds-ratio von 0,77 je BMI-Punkt.<sup>290</sup> Übereinstimmend wird beschrieben, dass die Beschwerden innerhalb weniger Stunden nach der Untersuchung auftreten.<sup>324,325</sup> In den meisten Fällen tritt eine Normalisierung binnen weniger Tage (max. vier Wochen) auf. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass Nervenfasern auch bei Temperaturen nahe dem Gefrierpunkt eine Veränderung des Aktionspotentials aufweisen, aber nicht notwendigerweise irreversiblen Schaden nehmen.<sup>326</sup>

Über die symptomatische Beeinträchtigung der Patienten hinaus liegt die besondere Bedeutung der gestörten Magenmotilität in der Verbindung mit einer ebenfalls entstehenden Insuffizienz des unteren Oesophagus-Sphinkters in der Zunahme des gastro-oesophagealen Reflux. Durch den ständigen Kontakt von Nahrungsbestandteilen, Magensäure und ggfs. Gallensäuren wird eine chronische Inflammation einer Oesophagus-Läsion aufrechterhalten, die hierdurch nicht abheilt und weiter fortschreitet. Auch wenn die Mehrzahl der funktionellen Magenmotilitätsstörungen nur für wenige Wochen anhält, könnte dieser Zeitraum ausreichen, eine Progression zur Fistelbildung zu begünstigen.

Motilitätsstörungen des Magens nach einer PVI werden nur ungenügend klinisch gewürdigt und erkannt, typische Symptome werden oft fehlgedeutet. Die pathophysiologischen Auswirkungen können ein Baustein der Fistelentstehung sein. Die Berücksichtigung funktioneller Parameter ermöglicht sowohl der endoskopische Nachweis des Vorliegens einer Gastroparese (Nahrungsrreste), als auch die Aufzeichnung der Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter (Elektrogastrographie [EGG]). Die nachfolgenden Studien (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>) erweitern die diagnostische Aufarbeitung um diese Gesichtspunkte, um ein besseres Verständnis der Läsionsentstehung und Läsionsprogression der Oesophagus-Schäden zu entwickeln.

## 5.6. Aspekte der Cryoablation-induzierten Speiseröhren-Schäden

Die bisherigen Ausführungen bezogen sich überwiegend auf Untersuchungen und Studien zur RF-Ablation des Vorhofflimmerns. In tierexperimentellen Untersuchungen konnte kein Unterschied bezüglich der Gesamthäufigkeit oesophagealer Schleimhaut-Läsionen zwischen Hochfrequenzstrom und Cryoenergie festgestellt werden, hingegen schon in der Ausprägung eines Ulcus, welches nach Cryoenergie seltener auftritt.<sup>327</sup> Dieses konnte auch für den Menschen bestätigt werden.<sup>101</sup>

Die Häufigkeit der endoskopisch detektierten Oesophagus-Läsionen nach Cryoballon-Ablation wird mit 17-22% beschrieben.<sup>319,328-330</sup>

Nachdem in den ersten Jahren der Anwendung der Cryoablation keine Berichte zu Oesophagus-Fisteln vorlagen, wurde 2012 erstmals eine atrio-oesophageale Fistel nach PVI mit einem Ballon der ersten Generation beschrieben, 2014 auch mit einem Ballon der zweiten Generation.<sup>98-100,331,332</sup> Fisteln nach Cryoablation entstanden nur bei sehr niedrigen Oesophagus-Temperaturen (deutlich < 10°C) nahe der linken unteren Pulmonalvene.<sup>333</sup> Untersuchungen zum Nutzen des Oesophagus-Temperaturmonitorings bei Cryoablation deuteten auf ein unteres Limit von 10-12°C zur Vermeidung eines Oesophagus-Schadens hin (70-100% Sensitivität und 92-100% Spezifität hinsichtlich der Vorhersage von Oesophagus-Läsionen bei endoskopischer Kontrolle innerhalb von 48 Stunden nach PVI).<sup>334,335</sup>

In zwei weiteren Studien wurden asymptomatische oesophageale Läsionen einschl. Magenmotilitätsstörungen (als Folge eines perioesophagealen Schadens) untersucht. Yoshiga et al. verglichen ein Protokoll mit 180+120 Sekunden Cryoapplikation mit einer einzelnen 180 Sekunden Applikation (pro Pulmonalvene). Trotz gleicher Ballon- und Oesophagus-Temperaturen fanden sich signifikant mehr Oesophagus-Schäden in der Gruppe mit zusätzlichem 120 Sek. Zyklus (27,3% versus 9%).<sup>336</sup> Cordes et al. verglichen 2x 180 Sek. mit 1x 180 Sek. (oder 120 Sekunden über den Zeitpunkt der PV-Isolation [Time-to-isolation] hinausgehend) und fanden ausgedehntere perioesophageale Ödeme in der Gruppe mit 2x 180 Sek. Cryoapplikation.<sup>337</sup>

Im Zeitraum von 2011 bis 2017 wurden elf Fälle atrio-oesophagealer Fisteln nach Cryoablation weltweit berichtet, in allen Fällen assoziiert mit der linken unteren PV. Die Häufigkeit scheint mit 1:10.000 deutlich unter der Inzidenz für RF-Ablation zu liegen.<sup>333,338</sup> Piccini et al. berichteten in einem Survey der Jahre 2009-2019 über 20 Oesophagus-Fisteln (hiervon 18 atrio-oesophageale Fisteln) bei 500.000 Cryoablationen, entsprechend einer Inzidenz von 0,004%. Alle Fisteln waren mit Applikationen an den linksseitigen PV assoziiert, die Mortalität betrug 69%.<sup>339</sup>

### 5.7. Differenzierung mechanischer Speiseröhren-Läsionen

Eine mechanische Oesophagus-Läsion unterliegt einer anderen Pathophysiologie und ist nicht mit einer Beschädigung der tieferen Wandschichten vergesellschaftet. Damit besteht ein geringeres Risiko einer Läsionsprogression, was sich auch auf die Notwendigkeit der Nachkontrollen und die erforderlichen therapeutischen Maßnahmen auswirkt. Ein Speiseröhren-Hämatom wird meist nicht durch die Ablationsbemühungen verursacht, sondern entsteht mechanisch z.B. durch das Einführen

---

der Sonde für die transoesophageale Echokardiographie<sup>340</sup> (zum Ausschuss linksatrialer Thromben oder zur Steuerung der transseptalen Punktion) oder die Platzierung der Oesophagus-Temperatursonde in zeitlichem Zusammenhang der Katheterablation.<sup>341</sup> Für den Einsatz der transoesophagealen Echokardiographie bei strukturellen kardialen Interventionen sind postprozedurale Oesophagus-Läsionen bei 86% der Patienten (43/50) beschrieben,<sup>252</sup> im kardiochirurgischen Patientengut (22.314 Patienten) führten hierdurch verursachte Verletzungen an Gaumen, Speiseröhre und Magen (17 Patienten [0,08%]) zu einer erhöhten Mortalität (sieben Patienten [0,03%]).<sup>342</sup>

Die Differenzierung, ob eine Erosion des Oesophagus bereits vor PVI bestanden hat oder durch die Ablationseffekte entstanden ist, kann endoskopisch schwierig sein. Ein perioesophageales Ödem kann mit einer bereits vorbestehenden Reflux-Oesophagitis assoziiert sein. Die korrekte ursächliche Zuordnung zur Ablation hat therapeutische Konsequenzen. Die nachfolgenden eigenen Studien (Kap. 8.4-8.7<sup>220,267,285,286</sup>) untersuchen daher auch den Stellenwert vorbestehender Oesophagus-Befunde für die Untersuchungsplanung, Untersuchungsdurchführung und die Bewertung der Endoskopie-Befunde nach PVI.

## 6. Problemstellung

### 6.1. Hinleitung zur Fragestellung

Die kathetergestützte Behandlung des Vorhofflimmerns stellt einen Eingriff mit erhöhtem Komplikationsrisiko dar, hierunter einige Vorkommnisse, die mit relevanter Morbidität und Mortalität verbunden sein können. Weiterentwicklungen der Ablationskonzepte sollten zur Steigerung der Effektivität beitragen, konnten jedoch die ungewollte Schädigung parakardialer Strukturen nicht beseitigen.

Die Rhythmusstörung selbst ist nicht mit einem vitalen Risiko verbunden. Daher muss das interventionelle Bemühen nicht nur die Effektivität der Behandlung, sondern auch die Sicherheit des Verfahrens berücksichtigen. Die Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft betonen die Sicherheitsaspekte der Behandlung des Vorhofflimmerns.<sup>14</sup>

Schleimhautveränderungen des Oesophagus nach Vorhofflimmern-Ablation stellen letztlich mögliche Vorstufen einer atrio-oesophagealen Fistel dar.<sup>280</sup> Auch wenn der Stellenwert der Screening-Oesophagoskopie nach PVI bei asymptomatischen Patienten umstritten bleibt, sind doch die meisten Oesophagus-Läsionen nicht durch subjektive Beschwerden des Patienten auffällig. Der Schweregrad der Veränderungen hat Auswirkungen auf die Nachbehandlung. Während eine Erosion selten zur Fistel fortschreitet, besteht beim Ulcus mit Gefäßbeteiligung ein mittelhohes Risiko.<sup>225</sup>

Die Pathophysiologie der Fistelentstehung nach Katheterablation ist nur ungenügend verstanden. Ungeklärt verbleibt, warum einzelne Oesophagus-Läsionen bis zur Fistelbildung fortschreiten. Ursächlich könnte neben direkten thermischen Schäden der Wand des Oesophagus auch eine Beschädigung der Gefäßarchitektur der Speiseröhre (im perioesophagealen Raum) mit fehlenden Reparaturmöglichkeiten und ischämischen Nekrosen verantwortlich sein.<sup>280,297,343,344</sup> Schäden an den perioesophagealen Vagus-Fasern können einen gastro-oesophagealen Reflux zur Folge haben, der zur Progression einer zunächst oberflächlichen Läsion beitragen kann.<sup>290</sup> Ein Reflux wird für bis zu 20% der Patienten nach PVI angegeben.<sup>295</sup> Motilitätsstörungen der Speiseröhre und des Magens sowie Magenentleerungsstörungen begünstigen den Säurereflux.<sup>282,293,294</sup> Der Stellenwert einer vorbestehenden Vulnerabilität des Oesophagus bleibt ebenfalls unklar und ist bislang klinisch unzureichend untersucht.<sup>280,345-348</sup>

Die Fistelverbindung des Oesophagus und zum linken Vorhof ist ein sehr seltenes Ereignis (0,3‰), sodass Analysen der Entstehungsursachen, denkbarer Vermeidungsstrategien und möglicher

Behandlungsansätze schwierig sind. Klinische Untersuchungen mit dem Endpunkt der Reduktion der Fistelbildung müssten fünf- bis sechsstellige Patientenzahlen einschließen. Trotz der geringen Ereignisrate hat diese Komplikation durch die hohe Morbidität und Mortalität eine besondere Relevanz. Ohne Intervention handelt es sich um eine tödliche Komplikation, auch mit großen chirurgischen Eingriffen verbleibt eine Mortalität von 40%. Die überlebenden Patienten weisen oft schwerwiegende und bleibende neurologische Schäden auf.<sup>343,349</sup>

Mit Blick auf die katastrophalen Auswirkungen einer atrio-oesophagealen Fistel muss im Vordergrund der Bemühungen die Vermeidung dieser Komplikation stehen. Untersuchungen müssen die häufigen (und zumeist harmlosen) Oesophagus-Läsionen als Surrogat für die seltenen (vital bedrohlichen) Fisteln annehmen, um wirkungsvoll nach präventiven Strategien zu suchen, auch wenn im Einzelfall die Vorhersage des Risikos einer Läsionsprogression schwierig sein kann. Auch die mit einer Oesophagus-Läsion oder einer Beeinträchtigung der Speiseröhren- und Magenmotilität verbundene Morbidität rechtfertigt die nachfolgenden Untersuchungen.

## 6.2. Konzepte zur Vermeidung oesophagealer Schäden

In der Bewertung eines medizinischen Verfahrens, das der Risikoerfassung und Komplikationsvermeidung dienen soll, müssen die hiermit verbundenen Untersuchungs- und Behandlungsrisiken (z.B. des Einbringens einer Temperatursonde oder der Durchführung einer Endoskopie) berücksichtigt und gegenüber einer sehr seltenen Komplikation (atrio-oesophageale Fistel) abgewogen werden.

Zwischen PVI und Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel besteht eine zeitliche Latenz von selten weniger als sechs (bis zu 40) Tagen. Die Symptomatik der Fistel ist atypisch für kardiale und oesophageale Krankheitsbilder und beinhaltet septikämie Zustände, unklare neurologische Ereignisse, nur selten obere gastrointestinale Blutungen. Diese nicht wegweisende Symptomatik führt neben dem zeitlichen Abstand zur Intervention zu einer verzögerten Diagnosestellung mit hieraus resultierenden fatalen Konsequenzen. Eine mittlere Verzögerung zwischen der Prozedur und dem Einsetzen erster Symptome von  $21 \pm 11$  (1-43) Tagen, und vom Symptombeginn bis zur Diagnosestellung von  $6 \pm 6$  (0-23) Tagen wurde in einem Survey des Jahres 2021 berichtet.<sup>224</sup>

Daher sollten Patienten innerhalb der ersten drei Monate nach katheterinterventionellen Eingriffen zur Behandlung des Vorhofflimmerns bei jeglichen Auffälligkeiten, wie zum Beispiel inadäquater Luftnot, fieberhaften Zuständen oder unklaren neurologischen Ereignissen mit dem betreuenden Ablationszentrum Kontakt aufnehmen. Trotz vielfältiger Bemühungen und Vermeidungsstrategien

kann in den multizentrischen Erhebungen über jeweils mehrjährige Intervalle keine bedeutsame Reduktion der Ereignisrate atrio-oesophagealer Fisteln festgestellt werden.<sup>16,17,276,278,280</sup>

Eine Fragebogen-gestützte Erhebung in 82 Vorhofflimmern-Ablationszentren in Frankreich ermittelte 33 Fälle mit atrio-oesophagealer Fistel. Die Inzidenz verblieb im Erhebungszeitraum unverändert (im Durchschnitt 0,026%). Die Anzahl der Vorhofflimmern-Ablationen stieg im Zeitraum von 2009 bis 2018 von 619 auf 22.681 jährlich. Weder die Einführung der Wandkontaktmessung (des Ablationskatheters) 2009/2010, noch der LET-Überwachung 2011/2012 hatten einen Einfluss auf die Inzidenz der atrio-oesophagealen Fisteln. 60% der Patienten mit Fistel verstarben (ohne chirurgische Therapie 93%).<sup>224</sup>

Maßnahmen zur Vermeidung von thermischen Beschädigungen des Oesophagus können ein geeignetes Monitoring (passive Komponente) und/oder die Modifikation der Ablationsbemühungen (aktive Komponente) beinhalten. Dabei hat sich bisher durch beide (aktive und passive) Varianten keine zufriedenstellende Reduktion der Oesophagus-Läsionen feststellen lassen. Weder die verschiedenen Modifikationen der Ablation (Energieform, Leistung, Wandkontakt), noch die Verwendung verschiedener Temperatur-Überwachungssysteme im Oesophagus (als einzige unmittelbar verfügbare Information über thermische Beeinträchtigungen des Oesophagus) haben zur Beseitigung von endoskopisch detektierten oesophagealen Läsionen (EDEL) oder atrio-oesophagealen Fisteln beitragen können. Keine klinische Studie betrachtete eine isolierte Vermeidungsstrategie, sodass meist die Reduktion der Ablationsleistung und eine LET-Überwachung umgesetzt wurden, obwohl Oesophagus-Schäden auch mit sehr wenigen Ablationsläsionen und nur minimalem LET-Anstieg berichtet wurden.<sup>228,350</sup>

Die hiermit verbundenen **Aspekte und pathophysiologischen Überlegungen der etablierten Strategien** sollen im Folgenden erläutert werden. Ergänzende und neue Ansätze zur Vermeidung oesophagealer Kollateralschäden sind danach Gegenstand der Untersuchungsreihe dieser Habilitationsschrift.

### 6.2.1. Ablationsplanung, Ablationsstrategie und präprozedurale Bildgebung

Im Unterschied zu „Single-Shot-Werkzeugen“ (z.B. der Cryoballon), die auf die Isolation der Pulmonalvenen begrenzt sind, können mit RF-Ablationskathetern ergänzende Ablationsmaßnahmen durchgeführt werden. Verschiedene Ablationskonzepte ermöglichen die Vermeidung ausgedehnter Läsionen an der linksatrialen Hinterwand (in Nachbarschaft des Oesophagus), beispielsweise durch Umfassen der Pulmonalvenen gemeinsam mit der Hinterwand des linken Vorhofs in einen großen Ablationskreis („Single-Ring“-Isolation anstelle separates Umfassen der

ipsilateralen Pulmonalvenen).<sup>351-353</sup> Eine Modifikation der Ablationsstrategie kann daher grundsätzlich zur Vermeidung von Oesophagus-Schäden beitragen.<sup>354</sup>

Anatomisch kann nicht vorhergesagt werden, welche Ablationsläsionen (und Linien) ein Risiko für den Oesophagus darstellen, auch weil der Oesophagus eine Eigenmotilität aufweist.<sup>355</sup> Die Position des Oesophagus ist variabel und kann bis zu mehrere Zentimeter in der lateralen Position differieren. Hierdurch wird der Stellenwert einer vorausgehenden Lokalisationsbildgebung (durch CT oder MRT) eingeschränkt.<sup>356-360</sup> Im Gegensatz hierzu fand eine aktuelle Untersuchung eine große Übereinstimmung der Oesophagus-Position zwischen präprozeduralem CT (max. 48 Stunden vor PVI) und PVI-Prozedur, sowie eine Lagestabilität während der Untersuchung selbst. Selbst im Vergleich zur Oesophagus-Position während einer Folgeprozedur konnte eine Lagekorrelation von 91±5% gefunden werden, nur 8% der Patienten wiesen eine eindeutig veränderte Position auf.<sup>361</sup> Ob zur prozeduralen Lagestabilität die in dieser Untersuchung eingesetzte Allgemeinnarkose beigetragen hat, kann nicht beantwortet werden.<sup>354</sup>

In mehreren Untersuchungen wurde eine Assoziation zwischen der im präprozeduralen CT (oder MRT) gemessenen atrio-oesophagealen Distanz und der Inzidenz thermischer Oesophagus-Schäden berichtet.<sup>362</sup> Neben der wenig standardisierten Messmethode im CT-Schnittbildverfahren bleiben Veränderungen dieser Distanz im zeitlichen Verlauf (zwischen Anfertigung des CT und der PVI-Prozedur), sowie der Einfluss der mechanischen Bewegung des Ablationswerkzeugs auf diese Distanz (Wandkontakt) unberücksichtigt. Hier könnte eine Bildgebung während der Prozedur durch Endosonographie oder mit intrakardialem Ultraschall eine Verbesserung der Distanzerfassung herbeiführen. Allerdings wären diese Maßnahmen mit einer zusätzlichen Instrumentation (mit eigenständigen Risiken) verbunden und sollten bis zur Klärung der Relevanz nur im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden.

40% der Patienten weisen anatomische Varianten des linken Vorhofs oder der Pulmonalvenen auf.<sup>242,363</sup> Daher hat die Schnittbildgebung für die Durchführung, Effektivität und Sicherheit der Prozedur über die Lagebeziehung des Oesophagus hinaus große Bedeutung. Daneben finden sich hierbei – oft als Zufallsbefunde – Pathologien extrakardialer Strukturen. Eine Untersuchung fand Auffälligkeiten bei 72% der Patienten (113/158), verteilt auf die Lunge (37%), das Mediastinum (18%) und die Leber (4%), hierunter auch entzündliche und malignitätsverdächtige Befunde.<sup>364</sup>

### 6.2.2. Alternative Katheter- und Energieformen

Alternative Katheter-Designs und andere Energieformen sollen effizienter, effektiver und sicherer sein, haben diesbezüglich aber enttäuscht. Die Verwendung von zirkulären RF-Ablationskathetern, die sowohl unipolare (von der kardialen Ablationselektrode zu einer kutanen Indifferenzelektrode) als auch bipolare Applikationen (zwischen zwei benachbarten Katheterelektroden) abgeben können, führte trotz geringer Einzelelektroden-Leistung (beim PVAC [Pulmonary Vein Ablation Catheter, Medtronic] bauartbedingt maximal 10 Watt pro Elektrode) und bipolarem Ablationsanteil zur Entstehung von Oesophagus-Läsionen.<sup>365</sup> Der hochfokussierte Ultraschall (HIFU) wird nicht mehr zur Katheterablation des Vorhofflimmerns eingesetzt, hierfür war auch eine erhöhte Anzahl der Oesophagus-Komplikationen verantwortlich.<sup>366,367</sup> Auch eine ballongestützte Laserenergie ist mit dem Problem thermischer Oesophagus-Schäden verbunden, wird allerdings weiterhin verwendet.<sup>368</sup>

Obwohl die ersten Erfahrungen mit der Cryoballon-Technologie (eingeführt 2007/2008)<sup>369</sup> darauf hindeuten schienen, dass mit dieser Energieform keine Oesophagus-Fisteln entstehen, wurden bei weiterer Verbreitung des Verfahrens (und größeren Untersuchungszahlen) erstmals 2012 auch hiermit Perforationen und Fisteln berichtet.<sup>331,332</sup>

### 6.2.3. Reduktion oder Steigerung der Ablationsleistung

#### **Leistungsreduktion**

Einflussgrößen der Läsionsentstehung mit Hochfrequenzstrom sind die Ablationsleistung, die Ablationszeit am einzelnen Ort und der Wandkontakt. Grenzwerte zum Schutz des Oesophagus sind ungenügend definiert. In Studien konnte durch Begrenzung der Ablationsenergie an der linksatrialen Hinterwand auf 25 Watt die Häufigkeit von Oesophagus-Läsionen reduziert,<sup>259,370,371</sup> sowie durch Begrenzung der Ablationszeit Oesophagus-Läsionen und Magenmotilitätsstörungen vermindert werden.<sup>372,373</sup> Mit steigendem Wandkontakt nimmt die Läsionsgröße zu.<sup>374</sup> Jegliche Begrenzungen der o.g. Einflussgrößen können im Umkehrschluss die Effektivität der PVI beeinträchtigen.

Das Konsensus-Dokument der Fachgesellschaften zur Katheterablation des Vorhofflimmerns empfiehlt eine Reduktion der Ablationsleistung an der linksatrialen Hinterwand zur Vermeidung von Oesophagus-Schäden (Klasse I Empfehlung).<sup>15</sup> Diese Maßnahmen haben sich jedoch als nicht ausreichend erwiesen. In einer Studie wurden 34% der Temperaturanstiege > 38,5°C durch RF-Ablation mit Leistungen < 20 Watt, und sogar 8% mit einer Leistung < 10 Watt hervorgerufen.<sup>262</sup>

Die perioesophagealen Vagus-Fasern liegen anatomisch näher zum Ablationsort als die Oesophagus-Wand selbst. Inwieweit eine Veränderung der Ablationskenngößen zur Reduktion der Beeinträchtigung des vagalen Nervenplexus beitragen kann, bleibt bislang ungeklärt.<sup>375</sup> Miyazaki et al. fanden in ihrer Untersuchung nach Leistungsreduktion in einer zweiten Studienkohorte keine Gastroparesen mehr.<sup>290</sup> Unsicherheiten resultieren aus der nicht-standardisierten Erfassung der Oesophagus- und Magenmotilitätsstörungen.

Unsere Studien (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>) sollen die Inzidenz der perioesophagealen Beeinträchtigungen charakterisieren und funktionelle Konsequenzen aufzeigen, die möglicherweise an der Pathophysiologie der Progression einer Oesophagus-Läsion beteiligt sind.

### ***Leistungssteigerung (High-Power)***

Im scheinbaren Gegensatz zu diesen Überlegungen steht das Konzept der Ablation mit hoher Leistung, die nur für einen kurzen Zeitraum appliziert wird (High-Power Short-Duration). Aus pathophysiologischen Überlegungen und in vitro Experimenten soll hiermit eine Verschiebung der Hitzeerzeugung zur Widerstands-Erhitzung („resistive heating“) gegenüber der Weiterleitungs-Erhitzung („conductive heating“) stattfinden, und hierdurch flachere Läsionen mit geringer Beschädigung des benachbarten Gewebes erzeugt werden.<sup>188,215,376-384</sup> Zudem soll eine höhere Läsionsqualität erreicht werden, da der Katheter nur noch für einen kürzeren Zeitraum stabil an einer Stelle (in einem sich ständig bewegenden Organ) gehalten werden muss.

In einem US-amerikanischen Survey war das Entstehen einer atrio-oesophagealen Fistel signifikant mit einer höheren angewendeten Leistung ( $58 \pm 13$  versus  $41 \pm 9$  W) vergesellschaftet.<sup>276</sup> Im kanadischen Survey der Jahre 2008-2014 konnte bei geringer Häufigkeit einer atrio-oesophagealen Fistel (0,07%) ebenfalls eine (nicht-signifikante) Assoziation der eingesetzten Ablationsleistung mit dem Auftreten einer Oesophagus-Läsion festgestellt werden ( $47 \pm 7$  W bei Vorliegen einer Läsion versus  $40 \pm 2$  W).<sup>385</sup> Andere Studien berichten von einer unveränderten Inzidenz der Oesophagus-Schäden mit High-Power (Short-Duration),<sup>386-390</sup> ebenso eine aktuelle Metaanalyse.<sup>391</sup>

Die Datenlage ist uneinheitlich, insbesondere konnten die pathophysiologischen Überlegungen aus in vitro Experimenten und Tiermodellen bisher nicht in die Ergebnisse klinischer Studien im Vergleich der High-Power-Protokolle mit Standard-Protokollen (Moderate-Power Moderate-Duration [25-40 Watt]) übersetzt werden. Dem Vergleich der verschiedenen Energieeinstellungen und deren Einfluss auf die Entstehung von Oesophagus-Läsionen sind verschiedene Untersuchungen dieser Arbeit (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>) gewidmet.

Abermals stehen die Sicherheitsaspekte der Maßnahmen den Effektivitätsüberlegungen der Katheterablation gegenüber. In der Nachbarschaft des Oesophagus war eine Ablation mit High-Power-Protokoll mit einer höheren Rate an elektrischen Rekonnektionen verbunden, wobei unklar bleibt (und in vivo auch nicht geklärt werden kann), ob hierfür die geringere Läsionstiefe verantwortlich war.<sup>392</sup> Die Wanddicke des linken Vorhofs hat sich als unabhängiger Prädiktor einer elektrischen Rekonnektion herausgestellt und stellt flachere Ablationsläsionen hinsichtlich der langfristigen Effektivität in Frage.<sup>393,394</sup>

### **Läsionsbegrenzung**

Eine Ablationsläsion muss transmural sein, um eine effektive Behandlung (elektrische Leitungsblockierung) herbeizuführen. Ein Echtzeit-Verfahren zur Beurteilung der Transmuralität existiert nicht. Surrogat-Parameter sind die Zeit an einem Ablationspunkt und der Impedanzabfall während Ablation.<sup>395,396</sup> Neben der Bestätigung der Effektivität würde der Nachweis einer transmuralen kardialen Läsion erlauben, auf die Fortsetzung des Energietransfers an dieser Stelle zu verzichten und so überflüssige weitere Hitzeerzeugung und Kollateralschäden zu vermeiden.

Mit der Einführung der dreidimensionalen elektroanatomischen Mappingsysteme wurden kalkulierte Indizes der Ablationsgüte entwickelt, z.B. das Force-Time-Integral (FTI),<sup>397,398</sup> der Ablation-Index (AI [Biosense Webster, Irvine, CA, USA]), der Lesion-Size-Index (LSI [Abbott, Chicago, IL, USA]). Hiermit soll der Einfluss der verschiedenen Parameter der Ablationsgüte (Leistung, Zeit, Wandkontakt) gewichtet und berücksichtigt werden. Die Leistung hat auf die Läsionsgenerierung einen größeren Einfluss als der Wandkontakt.<sup>399,400</sup> Allerdings sind Gewebeparameter (Gewebedicke und Zusammensetzung, Fettanteil) nicht messbar und fließen nicht ein. Die Ableitung dieser Indizes stammt notwendigerweise nicht aus klinischen Untersuchungen, sondern überwiegend aus in vitro Experimenten.<sup>399</sup>

In verschiedenen Studien wurden Zielwerte für die kalkulierten Indizes je nach Ablationsort (z.B. differenziert für die wandstärkere linksatriale Vorderwand und für die dünnwandige linksatriale Hinterwand) etabliert und deren Effektivität nachgewiesen.<sup>397,401-408</sup> An der linksatrialen Hinterwand werden LSI-Werte von 4,0 bis 4,5 als ausreichend für eine transmurale Läsion erachtet.<sup>386,388,399,402,409-415</sup>

Wolf et al. berichteten über eine geringe Rate oesophagealer Läsionen bei Steuerung der PVI mit Hilfe des Ablation-Index (1,2% nach 7 Tagen, kontrolliert durch Endoskopie).<sup>384</sup> Die klinischen Untersuchungen (und damit die Kenngrößen) erfolgten überwiegend mit Energieprotokollen < 40 Watt.

Der Lesion-Size-Index (LSI) folgt einer komplexen Formel (Abb. 9) mit mathematischen Konstanten ( $B_{0-5}$ ), Koeffizienten für Wandkontakt ( $F_{0-2}$ ), elektrischen Strom ( $I_{0-2}$ ), diffuser Wärmeentwicklung ( $k_0$ ) und Zeitwerten ( $\tau$ ).  $(1-k_0)$  berücksichtigt die resistive Wärmeentwicklung (3-5 Sekunden, Eindringtiefe bis 4 mm),  $k_0 \left( \frac{1-e^{-\tau/\tau_0}}{1-e^{-60/\tau_0}} \right)$  die konvektive Komponente ausgehend von der resistiven Hitzequelle (Eindringtiefe 6-9 mm). Sowohl für den Wandkontakt (Contact Force [F]), als auch für den Hochfrequenzstrom (I) besteht ein vorgegebenes 6-Sekunden Zeitfenster als Minimalzeit für eine Wertermittlung. Durch dieses Zeitminimum resultieren Einschränkungen, die eine Steuerung von RF-Ablationen mit hoher Ablationsleistung (für die eine Energieabgabe von wenigen Sekunden ausreicht) erschweren.<sup>380</sup> Die hieraus resultierenden Konsequenzen für oesophageale Schäden werden in den nachfolgenden Untersuchungen dieser Arbeit (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>) adressiert und diskutiert sowie entsprechender Handlungsbedarf aufgezeigt (Kap. 9.3.3).

Abbildung 9: Formel des Lesion-Size-Index (LSI [Abbott Ensite]<sup>403</sup>)

$$LSI = b_0 \left( 1 - e^{\frac{-F}{b_1}} + b_2 \right) \left( 1 - e^{\frac{-I^2}{b_3}} \right) \left( 1 - b_4 + \frac{b_4 \left( 1 - e^{\frac{-T}{b_5}} \right)}{1 - e^{\frac{-60}{b_5}}} \right)$$

Vergleichbares gilt für den Ablation-Index (AI), der von mathematischen Konstanten, dem Wandkontakt (CF), der Ablationsleistung ( $P = \text{power}$ ) und der Ablationszeit ( $d = \text{duration}$ ) beeinflusst wird. Das Force-Time-Integral (FTI) berücksichtigt nur Wandkontakt und Zeit und lässt die dominierende Größe Ablationsleistung außer Acht. (Abb. 10)

Abbildung 10: Formeln des Ablation-Index (Biosense Webster Carto) und Force-Time-Integral<sup>401</sup>

$$\text{Ablation Index} = \left( k * \int_0^t CF^a(\tau) P^b(\tau) d\tau \right)^c$$

$$\text{Force-Time Integral} = CF \times d$$

Inwieweit diese mathematischen Größen für die Steigerung der Sicherheit der Katheterablation geeignet sind, ist bisher nicht geklärt.

#### 6.2.4. Temperaturmessung im Oesophagus

Das Detektieren einer thermischen Beeinträchtigung des Oesophagus und der Nachweis bzw. Ausschluss einer thermischen Oesophagus-Läsion stehen im Vordergrund der diagnostischen und therapeutischen Bemühungen zur Vermeidung von Oesophagus-Schäden und Fistelbildungen. Die Mehrzahl der Oesophagus-Läsionen verursacht keine Beschwerden. Daher ist in Studien eine endoskopische Kontrolle sinnvoll. In der klinischen Routine wird die Indikationsstellung hierfür in der Mehrzahl der Zentren (trotz fehlender Daten, die dieses Vorgehen unterstützen) von Kenngrößen der Ablationsprozedur (Temperaturmessung im Oesophagus, Ausmaß der Ablationen in der Nähe des Oesophagus-Verlaufs) oder von subjektiven Beschwerden des Patienten abhängig gemacht.<sup>416</sup>

Die Messung der Temperatur im Oesophagus-Lumen ist die einzige in Echtzeit verfügbare Information über thermische Beeinträchtigungen durch die linksatriale Ablation, und sollte daher theoretisch geeignet sein, eine Läsionsentstehung zu vermeiden oder vorherzusagen.<sup>373</sup> Ein Temperaturanstieg im Lumen des Oesophagus beweist einen transmuralen thermischen Einfluss auf die Oesophagus-Wand. Gleichzeitig kann hiermit ein transmuraler thermischer Effekt auf die Vorhofwand vorausgesetzt werden, wobei unklar bleibt, ob Temperaturen im Myokard erreicht wurden, die eine irreversible Nekrose herbeiführen.<sup>392</sup> Im Konsensus-Dokument zur Katheterablation des Vorhofflimmerns erhält die intraluminale Oesophagus-Temperaturmessung eine Klasse IIA Empfehlung.<sup>15</sup>

Allerdings ist die Überwachung der luminalen Oesophagus-Temperatur (LET) aus verschiedenen Gründen in ihrer Aussagekraft eingeschränkt:

1. Pathophysiologisch relevant für die Entstehung von Oesophagus-Läsionen ist die Temperatur in der Oesophagus-Wand und nicht im Lumen. Die LET ist zwangsläufig niedriger (bei Hitze, und höher bei Kälteenergie) als die Gewebetemperaturen.<sup>417</sup>

Eine Untersuchung zum LET-Monitoring mit auf einen Ballon aufgebrachten Messelektroden (7 Thermocouple in je 2 mm Abstand) konnte oesophageale Ulzerationen nur bei LET > 49,6°C (für Hitzeenergie) bzw. < 1,3°C (für Kälteenergie) nachweisen.<sup>418,419</sup> Vergleichbare Temperaturen werden mit den in der klinischen Routine eingesetzten uni- oder multipolaren LET-Sonden nicht gemessen (bzw. nicht zugelassen). Im Tierexperiment fanden sich ausgeprägte räumliche Gradienten des Temperaturanstiegs (begrenzt auf einen sehr schmalen Bereich).<sup>251</sup> Durch Einsatz einer Infrarotsonde, die die Gewebetemperatur an der inneren Oberfläche des Oesophagus erfassen kann, wurden während PVI hohe Temperaturmesswerte festgestellt.<sup>420,421</sup> In einem kleinen Patientenkollektiv von 16 Patienten wurde bei zehn Patienten mindestens ein Ereignis

mit einer Temperatur  $> 40^{\circ}\text{C}$ , drei Ereignisse  $> 50^{\circ}\text{C}$  und ein Ereignis  $> 60^{\circ}\text{C}$  gemessen. Endoskopisch detektierte Läsionen im Oesophagus konnten nur bei Überschreiten von  $50^{\circ}\text{C}$  festgestellt werden.<sup>420</sup> Vergleichbare Analysen zur Cryoablation liegen nicht vor. Die hierfür eingesetzte Infrarot-Temperatursonde (Securus, Boston Scientific) ist aufgrund technischer Unzulänglichkeiten nicht mehr verfügbar.

Die große Differenz zwischen intraluminaler und intramuraler Temperatur konnte auch im Tierexperiment nachgewiesen werden. Sichtbare oesophageale Läsionen wurden bei einem endoluminalen Temperaturanstieg von nur  $2,2 \pm 2,1^{\circ}\text{C}$  festgestellt, der allerdings mit einem epi-oesophagealen Anstieg von  $10,2 \pm 6,5^{\circ}\text{C}$  verbunden war.<sup>422</sup>

2. Singuläre Temperatursensoren sind durch die Querausdehnung des Oesophagus nicht zuverlässig nahe am Ablationsort,<sup>228,423</sup> um eine Temperaturveränderung aufzuzeichnen, und müssen im Untersuchungsverlauf immer wieder umplatziert (der Position des atrialen Ablationskatheters angenähert) werden (Instrumentierungsrisiko, Verletzungen in der Speiseröhre, an der Nasenschleimhaut oder im Rachen).
3. Ungeschirmte Messelektroden können durch „Antennenwirkung“ für den unipolaren Hochfrequenzstrom selbst zu Oesophagus-Läsionen beitragen.<sup>261,424</sup>
4. Multipolare Sonden (z.B. die in den Untersuchungen dieser Arbeit durchgehend verwendete Sonde [S-Cath, Circa Scientific, LLC, Englewood, CO, USA]) überwachen mit Hilfe von 12 Elektroden den gesamten longitudinalen Bereich gegenüber der linksatrialen Hinterwand und bilden die Querausdehnung des Oesophagus durch eine Doppel-S-Form ab. Hierdurch konnte eine Zunahme der Detektionshäufigkeit von Temperaturanstiegen nachgewiesen werden.<sup>425,426</sup>

Auch mit multipolaren Sonden können bauartbedingt Distanzen zum Ablationsort und zum Ort der maximalen Temperaturerhöhung verbleiben. Ablationsläsionen mit einer Distanz von mehr als 20 mm vom Temperatursensor führten nicht mehr zu einem Temperaturanstieg  $\geq 2^{\circ}\text{C}$ . Die benachbarten Sensoren einer gemessenen Temperaturerhöhung von  $5,8^{\circ}\text{C}$  detektierten nur noch einen LET-Anstieg von  $< 1,5^{\circ}\text{C}$ .<sup>427</sup> Eine Studie fand keine Oesophagus-Temperaturen  $> 38,0^{\circ}\text{C}$ , sofern mechanisch eine Distanz zwischen Ablationsort und Temperatursonde von mehr als 20 mm hergestellt werden konnte.<sup>428</sup> Damit schließt das Ausbleiben eines Temperaturanstiegs im Monitoring nicht aus, dass ein thermischer Schaden eingetreten ist.<sup>429</sup>

5. Der Temperaturanstieg (mit RF, oder Abfall mit Cryoenergie) im Oesophagus-Lumen erfolgt mit zeitlicher Verzögerung („thermal latency“), nach Beendigung der Energieabgabe kommt es zu einem überschießenden weiteren Temperaturanstieg(-abfall). Das Maximum stellte sich in einer Untersuchung mit High-Power RF-Ablation nach 11-34 (18±5) Sekunden nach Beendigung der Energieabgabe ein.<sup>427</sup> Die Ablationsläsion „wächst“ nach Ende der Hochfrequenzstrom-Applikation.<sup>236,430,431</sup>

Die Möglichkeit, eine multipolare Temperatursonde am Ort zu belassen (im Unterschied zur notwendigen Repositionierung von unipolaren Sonden) stellt sicher, dass ein verzögerter Temperaturanstieg nicht verpasst wird. Hierdurch kann garantiert werden, dass weitere Stromapplikationen in dieser Region erst nach Normalisierung der Temperatur stattfinden, und so eine Stapelung der thermischen Schäden durch konsekutive Ablationsläsionen vermieden wird.<sup>380,432</sup>

Analysen zur räumlichen Ausdehnung der Temperaturanstiege und zeitlichen Komponente der Temperaturveränderungen mit Blick auf eine Vermeidung der Oesophagus-Schäden (bezugnehmend auf die unter 4. Und 5. Genannten Einschränkungen) sind Gegenstand der Studien dieser Arbeit (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>), einschl. der Entwicklung modifizierter (kalkulierter) Parameter, die diese systematischen Schwächen der Temperatur-Überwachung beheben sollen.

Trotz der weit verbreiteten Anwendung von Temperatursonden zur Überwachung der LET (und Steuerung der Ablation anhand der detektierten Maximalwerte) während der PVI konnte keine Reduktion der Oesophagus-Läsionen oder Fistelentstehung in den vergangenen Jahren erreicht werden.<sup>433</sup> Das Einbringen der Temperatursonde ist darüber hinaus mit einem eigenen Risiko vergesellschaftet, z.B. einer Schleimhaut-Läsion in der Nase, die unter therapeutischer Antikoagulation (Activated Clotting Time [ACT] > 300 Sekunden) zu profusen Blutungen, möglicherweise zum Untersuchungsabbruch führen kann.

In einem Survey der Jahre 2013 bis 2014 (190.000 Patienten) wurden Fisteln bei 0,016% der Patienten (n=31) beschrieben, obwohl 25/31 ein Temperaturmonitoring erhalten hatten. Von diesen 31 Patienten hatten 72% eine atrio-oesophageale Fistel (Mortalität 80%), 14% eine oesophago-perikardiale Fistel und 14% eine Oesophagus-Perforation ohne Fistelbildung (Mortalität 13%).<sup>272</sup> In den klinischen Studien der Vorhofflimmern-Ablationen mit LET-Monitoring im Zeitraum 2009-2020 (1.558 Patienten, hiervon 243 Cryoablationen und 1.315 RF-Ablationen einschl. High-Power-Protokolle) wurden insgesamt 209 Patienten mit mukosalen Oesophagus-Läsionen berichtet.<sup>434</sup>

Die bisherigen wissenschaftlichen Daten deuten darauf hin, dass die Temperaturmessung im Oesophagus alleine nicht ausreichend ist zur Fistelprävention und weitere Maßnahmen (bezüglich der Ablationsstrategie, des Nachweises eines Oesophagus-Schadens und konsequenter Nachbehandlung) erforderlich sind. Zwei Metaanalysen konnten keine relevante Assoziation zwischen dem Auftreten bzw. Vermeiden einer Oesophagus-Läsion nach PVI und dem Einsatz einer oesophagealen Temperatursonde finden.<sup>226,435</sup>

Die Überwachung des Zwischenraums zwischen linksatrialer Hinterwand und Oesophagus-Lumen bleibt beim LET-Monitoring ebenfalls unberücksichtigt. Schäden im perioesophagealen Gewebe können ohne jeglichen LET-Anstieg eintreten. Perioesophageale Gefäße versorgen die Oesophagus-Wand. Ein thermisch-induzierter Gefäßverschluss kann zu Nekrosen beitragen, umgekehrt geht vom Blutfluss in diesen Gefäßen eine Kühlung des umgebenden Gewebes aus, wodurch die Ausbildung einer transmuralen Ablationsläsion an der linksatrialen Hinterwand (aber auch eine Schädigung der Nachbarorgane) verhindert werden können.

Einschränkungen der Ablationseffektivität könnten auch resultieren, wenn das Überschreiten bzw. Unterschreiten von Temperaturgrenzwerten im Oesophagus-Lumen zu einer vorzeitigen Unterbrechung der Ablationsenergie Anlass geben.<sup>436-438</sup> Ein deutlicher LET-Anstieg könnte als Surrogat einer ausreichenden Ablationsläsion an der linksatrialen Hinterwand bewertet werden (da am Ablationsort die Temperatur notwendigerweise noch höher ist). Ob eine LET von 41°C zwangsläufig eine transmurale Myokarderhitzung > 55°C (und damit eine irreversible Nekrose der Herzmuskelzellen) vorhersagt, bleibt unklar.

Die Untersuchungen dieser Arbeit (Kap. 8.5-8.7<sup>220,285-287</sup>) widmen der anatomischen und funktionellen Betrachtung des perioesophagealen Raums als pathophysiologisch relevanter (jedoch in der klinischen Routine nicht berücksichtigter) Region einer Läsionsprogression einen zentralen Stellenwert.

### ***LET-Monitoring bei RF-Ablation***

Eine sichere Grenzwert-Definition für die LET ist nicht vorhanden. Auch wenn in einer frühen Studie keine Läsionen unterhalb 41°C beschrieben wurden,<sup>266</sup> und ex post statistisch signifikante Unterschiede der Temperaturen bei Vorliegen von Läsionen gegenüber der Läsionsfreiheit nachgewiesen werden konnten, sind die Unterschiede individuell zu gering, um die Untersuchung damit zu steuern (z.B. 40,9±0,92°C mit Läsionen versus 40,14±1,1°C ohne Läsionen).<sup>261</sup> Unklar bleibt ebenfalls, ob das Überschreiten eines absoluten Wertes (39°C oder 40°C) oder ein relativer Temperaturanstieg (um 1°C oder 2°C) ein Abbruchkriterium für die Ablation darstellen sollte, ohne hierdurch die Effektivität der Behandlung zu beeinträchtigen.<sup>263,284</sup> In Einzelfällen sind thermische

Perforationen des Oesophagus und Fisteln ohne jegliche (dokumentierte) oder mit nur minimalen ( $< 1^{\circ}\text{C}$ ) Veränderungen der Oesophagus-Temperatur beschrieben.<sup>276,439,440</sup>

Dieses wirft die Frage nach dem Zusatznutzen einer LET-Überwachung gegenüber der anatomischen Kenntnis des Oesophagus-Verlaufs (z.B. durch vorausgehendes CT) auf. Einzelne Studien konnten eine signifikante Reduktion der thermisch-induzierten Oesophagus-Ulzera durch LET-Monitoring nachweisen.<sup>262,441</sup> Andere Studien fanden keine geringeren Inzidenzen von Oesophagus-Läsionen durch den Einsatz des LET-Monitorings (einschl. des Abbruchs der Energieapplikation bei Erreichen einer Schwellentemperatur). Patienten ohne LET-Monitoring hatten in diesen Studien kein höheres Risiko, eine thermisch-induzierte Oesophagus-Läsion durch Unkenntnis eines Temperaturanstiegs zu entwickeln. Allerdings waren durch die Unterbrechung der Ablationsläsionen infolge dokumentierter LET-Anstiege auch keine negativen Auswirkungen auf die Effektivität der Behandlung (akutes Erreichen einer PVI) verbunden.<sup>260,263,264,442</sup> Im Unterschied hierzu berichteten einzelne Untersuchungen über eine Assoziation der LET-Erhöhungen zu einer Zunahme elektrischer Rekonnektionen der Pulmonalvenen.<sup>443</sup>

Eine Korrelation der LET zum Eintreten einer Beschädigung der Vagus-Nervenfasern (mit Gastroparese) konnte wiederholt nicht gefunden werden, die Untersuchungen hierzu sind spärlich und auf kleine Fallzahlen begrenzt.<sup>282,444</sup> Eine Untersuchung dieser Arbeit (Kap. 8.7<sup>220</sup>) beinhaltet die systematische Messung der LET und die Erfassung funktioneller Parameter eines perioesophagealen Vagus-Schadens.

#### ***LET-Monitoring bei High-Power Short-Duration Ablation (HPSD)***

Die Überlegungen zum Stellenwert des LET-Monitorings bei RF-Ablation werden bei HPSD-Energieprotokollen nochmals komplexer, da durch die geringere Eindringtiefe der kardialen Läsionsformation der Stellenwert der (räumlich entfernten) Messung im Oesophagus-Lumen umso mehr in Frage gestellt ist. Im Widerspruch hierzu war in einer Studie von Yavin et al. die maximale LET in der HPSD-Gruppe höher als bei konventioneller Leistung ( $39,2 \pm 2,2^{\circ}\text{C}$  versus  $38,1 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$ ), grundsätzlich nicht vereinbar mit der Hypothese, dass HPSD den Radius der konvektiven Gewebeerhitzung reduziert, doch am ehesten Folge einer zu langen Energieapplikation.<sup>445</sup>

Untersuchungen zur Thermodynamik im Schweineherzen zeigten eine ungünstigere Korrelation der gemessenen LET bei HPSD im Vergleich zu Standard-Protokollen. Der Temperaturanstieg betrug epi-oesophageal  $5,9 \pm 5,6^{\circ}\text{C}$  mit HPSD gegenüber  $2,2 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$  im Standard-Protokoll, und endoesophageal  $0,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  versus  $0,4 \pm 0,2^{\circ}\text{C}$  (beide Unterschiede signifikant). Die Verzögerung des

Temperaturanstiegs war bei HPSD größer ( $24,2 \pm 22,1$  Sek. versus  $13,0 \pm 11,0$  Sek. [ $p=0,023$ ]), ebenso die Differenz der maximalen epi-oesophagealen zur endo-oesophagealen Temperatur ( $5,1 \pm 5,3^\circ\text{C}$  versus  $1,7 \pm 2,0^\circ\text{C}$ ).<sup>422</sup> Eine große zeitliche Latenz des Temperaturanstiegs nach Abstellen der RF-Energie konnte für High-Power-Protokolle experimentell nachgewiesen werden.<sup>236</sup>

Der Einfluss der High-Power-Protokolle auf den perioesophagealen Raum und auf funktionelle Motilitätsstörungen (Gastroparese) ist in vivo bislang unzureichend untersucht und in zwei Untersuchungen dieser Arbeit (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>) eingeschlossen.

### ***LET-Monitoring bei Cryo-PVI***

Nachdem in klinischen Studien eine Assoziation sehr niedriger minimaler Oesophagus-Temperaturen (zum Teil bis zum Gefrierpunkt) mit Oesophagus-Läsionen gezeigt werden konnte,<sup>333</sup> wird heute eine minimale Oesophagus-Temperatur von  $15^\circ\text{C}$  als Abbruchkriterium empfohlen.<sup>268</sup> Auch die Zeitdauer und Häufigkeit der Kälteapplikationen nehmen Einfluss auf die Entstehung von Oesophagus-Läsionen. Zuletzt konnte die ICE-T-Studie im Trend eine Zunahme der Oesophagus-Schäden nach Applikation eines Bonus-Freeze (zusätzlicher Cryo-Zyklus nach Erreichen der PVI) zeigen.<sup>446</sup> Eine Reduktion oesophagealer Schäden durch den Einsatz (die Informationen) eines Temperaturmonitorings bei Cryoablationen wird berichtet.<sup>104,447</sup>

Eine weitere Besonderheit entsteht aus der Bauweise des Ablationswerkzeugs. Erlaubt die Punkt-für-Punkt RF-Ablation eine Dosierung des Wandkontakts in der Nähe des Oesophagus, wird dieser bei der Cryo-PVI unkontrolliert durch Rotation des Cryoballons (bzw. der Einführungsschleuse) ausgeübt und verkleinert hierdurch möglicherweise überproportional den Abstand zum Oesophagus.<sup>328</sup>

### 6.2.5. Kühlung und Verlagerung des Oesophagus

Eine Möglichkeit zur Vermeidung von Oesophagus-Läsionen könnte die direkte Beeinflussung aus dem Lumen des Oesophagus sein.

Eine mechanische Verlagerung des Oesophagus soll die Distanz bei Ablationen (z.B. nahe der infero-posterioren Zirkumferenz der linken unteren Pulmonalvene) vergrößern.<sup>448,449</sup> Dieses ist mithilfe der Ultraschallsonde der transoesophagealen Echokardiographie vorstellbar, in einer Untersuchung gelang hiermit eine Verlagerung um 4-9 cm mit einer Verminderung des Temperaturanstiegs von  $1,11^\circ\text{C}$  (Kontrollgruppe) auf  $0,11^\circ\text{C}$ .<sup>450</sup> Die mechanische Manipulation mithilfe eines Stylets erlaubte bei 25% der Patienten keine Verlagerung (0-1 cm), verbunden mit einem Temperaturanstieg unter Ablation bei 75% dieser Patienten. Konnte hingegen mit dem Stylet der

Oesophagus um mehr als 2 cm verlagert werden (20% der Patienten) wurde ein Temperaturanstieg nur noch bei 4% der Patienten festgestellt.<sup>448,451</sup>

Naturgemäß ist mit der mechanischen Verlagerung ein eigenständiges Verletzungsrisiko verbunden, in einer Studie mit Stilet immerhin für zwei Drittel der Patienten berichtet.<sup>452</sup> Auch eine Beschädigung der Gefäßarchitektur des Oesophagus (nachfolgendes Ischämierisiko der Oesophagus-Wand) ist denkbar.<sup>453</sup> Eine günstige Beeinflussung der Beeinträchtigung des Vagus-Plexus konnte mit diesen Maßnahmen nicht gezeigt werden.<sup>454</sup> Durch die erforderliche Instrumentation können diese mechanischen Verlagerungen nur unter Allgemeinnarkose ausgeführt werden.

Die Kühlung des Oesophagus über ein Ballonsystem von innen erfordert ebenfalls eine Allgemeinnarkose oder eine tiefe Sedierung. In der IMPACT-Studie wurde die oesophageale Lumentemperatur auf 4°C eingestellt. Eine Endoskopie sieben Tagen nach PVI zeigte eine signifikante Reduktion der Mukosa-Läsionen und einen Trend in der Reduktion der Gastroparese durch die aktive Kühlung im Oesophagus.<sup>274,455-458</sup> Ein protektiver Effekt bei der Cryoablation durch Erwärmung auf 42°C konnte nicht nachgewiesen werden.<sup>459</sup> Der Einfluss der Kühlung auf den perioesophagealen Raum ist ungeklärt.<sup>457</sup>

#### 6.2.6. Schmerzwahrnehmung während der Prozedur

Thermische Einflüsse auf die Speiseröhren-Wand sind stärker mit Missempfindungen verbunden als an der linksatrialen Wand. Eine Assoziation subjektiver Schmerzen zu Temperaturanstiegen im Oesophagus konnte demonstriert werden und entspricht der klinischen Wahrnehmung während diesen Prozeduren.<sup>460</sup> Die Ablationen führen bei thermischer Beeinträchtigung des Oesophagus zu Unruhe, vertiefter und beschleunigter Atmung und Blutdruckanstieg. In der erhaltenen Schmerzwahrnehmung besteht ein potenzieller Vorteil der Analgosedierung gegenüber der Narkose, um eine beginnende ungewollte Schädigung der Nachbarorgane (der Speiseröhre) frühzeitig zu erkennen.

Die PVI in Narkose wird demgegenüber durch eine deutliche Verbesserung der Katheterstabilität vereinfacht. Die fehlende Schmerzperzeption unter Narkose ist aber mit höheren Oesophagus-Temperaturen, einem rascheren Temperaturanstieg, und letztlich signifikant mit der Zunahme von Oesophagus-Läsionen verbunden.<sup>249,385,461,462</sup>

### 6.3. Detektion oesophagealer und perioesophagealer Schäden

Während die bisher beschriebenen Maßnahmen eine Vermeidung von Oesophagus-Schäden bewirken sollen, dienen die nachfolgenden Schritte der Detektion einer Läsion, um durch geeignete diagnostische und therapeutische Methoden den Schweregrad einzuschätzen, eine Abheilung zu begünstigen und eine Progression zu vermeiden.

#### 6.3.1. Erkennen einer Oesophagus-Läsion

Die Beschränkung der Kontrolluntersuchungen auf symptomatische Patienten ist – trotz weiter Verbreitung dieser Auffassung – bei mehrwöchigem asymptomatischem Verlauf bis zur Fistelentstehung (mit dann fataler Prognose) unzureichend. Der Stellenwert diagnostischer Maßnahmen für den Ausschluss (bzw. Nachweis) einer Oesophagus-Läsion hängt davon ab, wie die Relevanz in Relation zum hiermit verbundenen Aufwand (sowohl hinsichtlich des Untersuchungsrisikos als auch bezüglich des hierfür notwendigen logistischen, ökonomischen und personellen Aufwands) eingeschätzt wird.

#### ***Subjektive Beschwerden bei Vorliegen einer Oesophagus-Läsion***

Die große Mehrzahl der Oesophagus-Schäden verursacht keine Beschwerden (80%).<sup>463</sup> Daher darf aus einer Beschwerdefreiheit nicht der Ausschluss einer Beschädigung des Oesophagus abgeleitet werden. Zusätzlich sind mit einer Oesophagus-Läsion verbundene Beschwerden, wie z.B. Refluxsymptome, Brustschmerzen, epigastrische Missempfindungen, Schluckbeschwerden und Völlegefühl, unspezifisch und werden oft fehlinterpretiert.<sup>464</sup>

#### ***Oesophagogastroskopie nach PVI***

Die Oesophagoskopie nach PVI dient dem Nachweis bzw. Ausschluss mukosaler Läsionen und könnte zu medikamentösen Maßnahmen Anlass geben, die eine weitere Progression verhindern sollen. Thermische Oesophagus-Läsionen sind mit einem 6-fach erhöhten Perforationsrisiko verbunden,<sup>284</sup> und die Abwesenheit einer endoskopisch detektierten oesophagealen Läsion (EDEL) hat einen sehr guten negativ prädiktiven Wert bezüglich einer Fistelentstehung.<sup>225</sup> Die thermische Beeinträchtigung erfolgt in der Oesophagus-Wand von außen nach innen, die Läsionsprogression dann von innen (Schleimhaut-Läsion) nach außen (in tiefere Wandschichten). Da die Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel in den meisten Fällen mehr als eine Woche Zeit in Anspruch nimmt,<sup>224</sup> kann eine Oesophagogastroskopie in den ersten 24-72 Stunden nach der Ablation ohne erhöhtes Risiko einer Luftembolisation durch eine bereits ausgebildete Fistel (Gasinsufflation während der endoskopischen Untersuchung) durchgeführt werden.<sup>273</sup>

Zwischen 0% und 56% aller Patienten mit RF-Ablation (unterschiedliche Energieprotokolle), 0%-18% der mit Cryoablation und ca. 18% der mit einem Laserballon behandelten Patienten weisen in der Endoskopie thermische Veränderungen an der Oesophagus-Schleimhaut auf.<sup>251,262,335,465</sup>

Der optimale Zeitpunkt der Oesophagogastroskopie ist ungenügend definiert. Eine Endoskopie unmittelbar nach Abschluss der PVI (unter fortlaufender Sedierung) könnte beginnende Läsionen unterschätzen und dafür triviale Veränderungen überschätzen. Ein thermischer Schaden muss „reifen“, damit aus einem Gewebeödem eine Läsion entstehen kann. Damit ist die Endoskopie wenige Stunden nach PVI (am gleichen Tag) wenig spezifisch, um klinisch relevante Läsionen zu erfassen.<sup>434</sup> Eine Endoskopie nach sieben oder mehr Tagen wäre mit dem Risiko verbunden, dass sich eine bereits tiefe Läsion entwickelt hat und ein zusätzliches endoskopisches Risiko durch die Instrumentation oder Luftinsufflation entsteht. Werden die endoskopischen Untersuchungen nach mehreren Wochen ausgeführt, könnten die Läsionen bereits abgeheilt sein. Das ist ex post unproblematisch, hierdurch wurde aber das mit der Läsion verbundene Risiko einer Progression außer Acht gelassen. Eine Durchführung nach 24 bis 72 Stunden nach PVI scheint das geeignete Zeitfenster zu sein und wurde in den nachfolgend dargestellten Untersuchungen dieser Arbeit umgesetzt.

### ***Stellenwert einer ergänzenden Oesophagogastroskopie vor PVI***

Als vorbereitende Bildgebung wäre auch eine Oesophagoskopie vor der PVI denkbar. Diese könnte zwar ohne begleitende Röntgendurchleuchtung keine Informationen zur anatomischen Position des Oesophagus in Relation zum linken Vorhof geben, allerdings auf eine vorbestehende Oesophagus-Schädigung hinweisen. So könnte eine vorbestehende Reflux-Oesophagitis nicht nur eine Komponente der Läsionsprogression, sondern auch ein Hinweis auf ein erhöhtes Entstehungsrisiko sein.<sup>295</sup>

20-25% der Menschen in Deutschland leiden an einer gastro-oesophagealen Refluxkrankheit.<sup>466</sup> Das Vorliegen einer Oesophagitis (Abb. 11 und 12) ist mit einer höheren Inzidenz des Vorhofflimmerns verbunden,<sup>344,467-470</sup> wobei eine ursächliche Beziehung schwer nachzuweisen ist. Vielmehr teilen die Refluxkrankheit und das Vorhofflimmern gemeinsame Risikofaktoren, wie Herzinsuffizienz, Hypertonus, Übergewicht, Schlafapnoe-Syndrom.<sup>468,471-473</sup> Die erste Beschreibung einer Assoziation zwischen Refluxbeschwerden und Vorhofflimmern geht auf den hessischen Arzt Ludwig Roemheld (Roemheld-Syndrom) zurück.<sup>474</sup>

---

Die gastro-oesophageale Refluxkrankheit führt zur chronischen Inflammation im unteren Oesophagus-Drittel,<sup>475</sup> das dem linken Vorhof benachbart liegt. Das Vorliegen einer gastro-oesophagealen Refluxkrankheit ist mit einem erhöhten Risiko einer thermischen Beeinträchtigung des Oesophagus durch die Katheterablation verbunden.<sup>328</sup> Präventive Daten, die aus der Vorkenntnis einer erhöhten Vulnerabilität und des Nutzens einer Vorbehandlung resultieren, liegen nicht vor. Eine Reduktion des perioesophagealen Ödems bei Cryoablationen durch Vorbehandlung mit Protonenpumpen-Blockern wurde berichtet.<sup>271</sup> Die Untersuchungen der vorliegenden Arbeit (Kap. 8.5-8.7<sup>220,285-287</sup>) beziehen die Ergebnisse der präinterventionellen Endoskopie mit ein und beschreiben den Stellenwert einer vorbestehenden Vulnerabilität des Oesophagus für die Läsionsentstehung und Läsionsprogression.

Neben der Vulnerabilität des Oesophagus gegenüber thermischen Einflüssen liefert die vorbereitende Endoskopie zusätzliche Informationen. Mit Blick auf die strikte Antikoagulation während und nach PVI kommt dem Nachweis von Magenerosionen, Ulzera ventriculi et duodeni eine besondere Bedeutung für die Vermeidung von Blutungskomplikationen zu.

### ***Endosonographie***

Thermische Schäden des Oesophagus durch die Katheterablation im linken Vorhof betreffen die Wandschichten des Oesophagus von außen nach innen. Damit werden die Auswirkungen (die Häufigkeit und das Ausmaß der Schäden) zwangsläufig durch eine endoskopische Untersuchung unterschätzt, die ausschließlich mukosale Schäden nachweisen kann.

Eine Beschädigung des perioesophagealen Gewebes (perioesophageales Gewebeödem [Abb. 13]) durch die Ablationsenergie kann ohne jegliche sichtbare Affektion der Oesophagus-Schleimhaut vorliegen. Damit sind endoskopisch sichtbare Oesophagus-Läsionen nur ein (möglicherweise kleiner) Teil der gesamten Inzidenz oesophagealer und perioesophagealer Beeinträchtigungen. In einer Untersuchung konnten endosonographische Veränderungen in Abwesenheit von mukosalen Läsionen bei einem Viertel der Patienten nachgewiesen werden.<sup>476</sup>

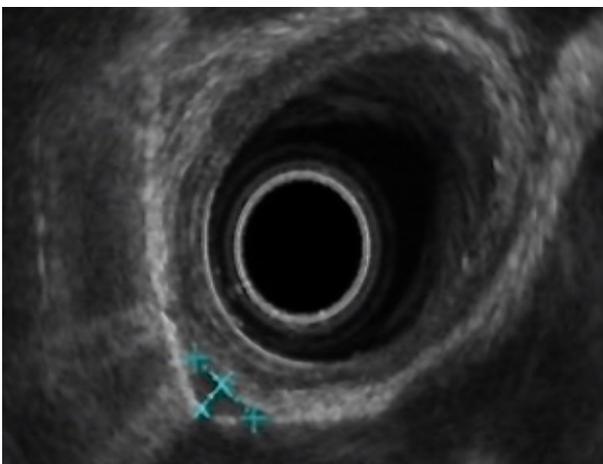
Abbildung 11: Reflux-Oesophagitis vor PVI



Abbildung 12: Soor-Oesophagitis vor PVI



Abbildung 13: Perioesophageales Ödem in der Endosonographie



Kreisrund in der Mitte des Bildes ist die endoskopische Ultraschallsonde zu sehen. Der linke Vorhof befindet sich am unteren Bildrand. Das Wandödem des Oesophagus ist mit blauen Kreuzen markiert.

Die unklare Pathophysiologie der Läsionsprogression und Fistelentstehung könnte einschließen, dass eine Beeinträchtigung des perioesophagealen Raums ein Risiko für eine Fistelentstehung darstellt. Die Ausweitung der Betrachtung der ablationsinduzierten Oesophagus-Schäden auf den perioesophagealen Raum, deren Stellenwert und pathophysiologische Relevanz sind zentraler Bestandteil der nachfolgenden Untersuchungen. (Kap. 8.5-8.7<sup>220,275,285-287</sup>)

### **MRT-Bildgebung**

Alternativ zur Endosonographie erlaubt eine MRT-Bildgebung (Late Gadolinium Enhancement [LGE]) eine Beurteilung der gesamten Wand des Oesophagus und des perioesophagealen Gewebes.<sup>477</sup> Eine Untersuchung von Marshly et al. fand LGE als Ausdruck eines Gewebeödems bei fast 40% der Patienten nach PVI.<sup>478</sup> In einer anderen Untersuchung war LGE bei 10/23 Patienten (43%) nachweisbar (nach RF und nach Cryoablation). In der Hälfte der Fälle waren die LGE-Anreicherungen in der anterioren Oesophagus-Wand transmural.<sup>463</sup>

Neben der Auswahl einer geeigneten Untersuchungsmethode für die Erfassung von Oesophagus-Veränderungen nach PVI muss auch die zeitliche Beziehung zur Ablationsprozedur Berücksichtigung finden. Endoskopische Untersuchungen nach PVI werden mit einer Spanne von intraprozeduraler Durchführung<sup>479</sup> bis zur Ausführung nach zwei Wochen beschrieben. Hiervon können das Ausmaß und die Häufigkeit der gefundenen Veränderungen beeinflusst sein.

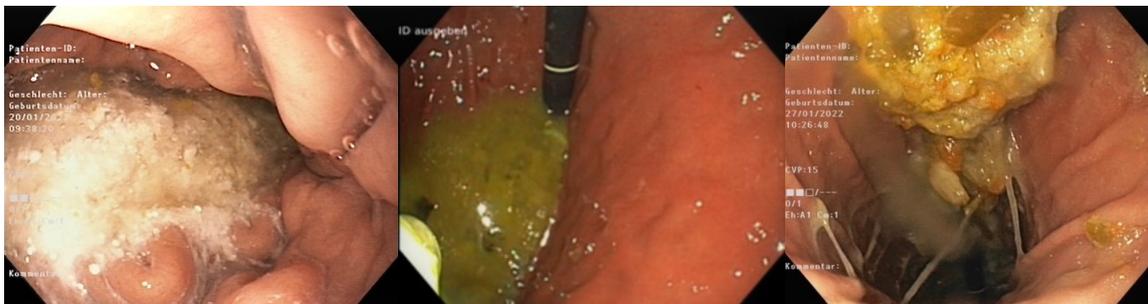
### 6.3.2. Erkennen funktioneller Störungen (perioesophageale Schäden)

Funktionelle Schäden können sich als eingeschränkte oder fehlende Motilität des Magens präsentieren und sind Folge einer thermischen Beschädigung der perioesophagealen Nervenfasern des N. vagus (sinister). Eine Gastroparese wird definiert als Hypomotilität des Magens, verbunden mit einer Nahrungsretention (nachgewiesen z.B. durch Endoskopie) nach einer Fastenperiode von mindestens 12 Stunden.<sup>308,309</sup>

Die Diagnostik der Beeinträchtigungen der perioesophagealen Vagus-Fasern stützt sich auf funktionelle Untersuchungen. Eine pH-Metrie zeigt eine signifikante Zunahme des gastro-oesophagealen Reflux nach PVI.<sup>259,270,480</sup> Endoskopisch kann sowohl eine eingeschränkte Oesophagus- und Magen-Motilität als auch der Nachweis von Restnahrung im Magen nach einer Fastennacht Hinweis auf eine Motilitätsstörung sein (nach Ausschluss eines mechanischen Passagehindernisses). (Abb. 14) Funktionelle Störungen können unabhängig von nachweisbaren Oesophagus-Läsionen sein.

In einer Untersuchung nach Cryo-PVI wurden Motilitätsstörungen bei jedem dritten Patienten gefunden, hiervon sieben (17,5%) mit Nahrungsretention. Nur bei zwei Patienten mit Gastroparese konnten auch Oesophagus-Läsionen nachgewiesen werden.<sup>329</sup>

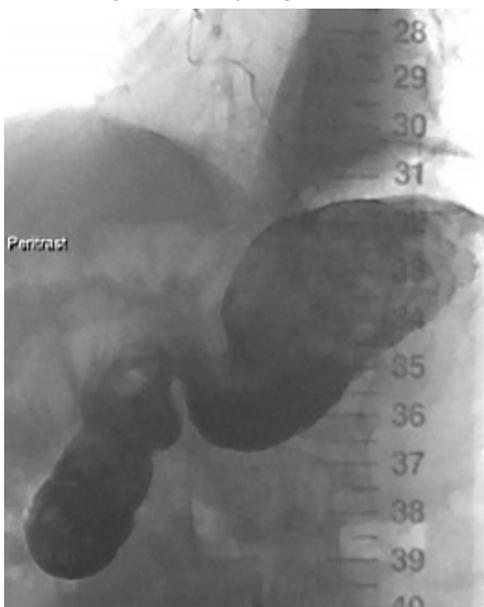
Abbildung 14: Nahrungsretention im Magen



Die Bilder zeigen Nahrungsreste im Magen bei drei verschiedenen Patienten nach PVI, jeweils die letzte Nahrungsaufnahme mind. 14 Stunden zurückliegend.

Ein verzögerter oder später Anstieg der  $^{13}\text{CO}_2$ -Exhalation im  $^{13}\text{C}$ -Azetat-Atemtest weist ebenfalls auf eine Motilitätsstörung hin.<sup>481,482</sup> Sonstige Magenentleerungstests sind szintigraphisch oder radiologisch (Bariumbreischluck) (Abb. 15) möglich. Die Magenentleerungsszintigraphie ist der Goldstandard in der Diagnosestellung einer Gastroparese, geht aber mit einer Strahlenbelastung und logistischem Aufwand einher.<sup>308,483</sup>

Abbildung 15: Oesophagus-Breischluck bei Gastroparese



Oesophagus-Breischluck, Aufnahme nach 30 Minuten. Vollständige Kontrastierung von Oesophagus (Lineal-Markierung 28-31), Magen und Duodenum, unverändert im Vergleich zur Akutaufnahme (nicht dargestellt).

Die elektrische Magenaktivierung kann durch Elektrogastrographie (EGG) untersucht werden (Kap. 7.4).<sup>484,485</sup> Eine verzögerte Magenentleerung konnte durch das EGG mit einer Spezifität von 80% und einer Sensitivität von 55-60% vorhergesagt werden.<sup>307</sup> Mehr als 50-70% der Patienten mit Gastroparese haben Auffälligkeiten im EGG.<sup>486-489</sup>

Die Untersuchung der Beeinträchtigung des perioesophagealen Vagus-Plexus durch die thermischen kardialen Ablationswerkzeuge und die hiermit verbundenen pathophysiologischen Überlegungen zur Läsionsprogression sind Gegenstand der Sepia-Studie (Kap. 8.7<sup>220</sup>) dieser Arbeit.

Die Entfernung der endokardialen Oberfläche der linksatrialen Hinterwand zum Vagus-Plexus wird mit  $4,1 \pm 1,4$  mm angegeben.<sup>288</sup> Die Nervenfasern können mit den derzeit verfügbaren Methoden der Bildgebung nicht zuverlässig visualisiert werden, die anatomische Lagebeziehung zum Oesophagus und Veränderungen mit der Bewegung des Oesophagus sind nicht vorherzusagen. Damit ist der Abstand von der linksatrialen Hinterwand zum Oesophagus kein Parameter, um die Distanz des Ablationsortes zu den vagalen Nervenfasern einschätzen zu können.<sup>290,299</sup>

Funktionelle Störungen durch Beeinträchtigung des Vagus-Plexus sind nach RF-Ablationen und nach Cryoablationen beschrieben.<sup>490</sup> Die Angaben zur Häufigkeit der gastrointestinalen Motilitätsstörungen variieren stark, als sehr seltenes Ereignis mit einer Inzidenz von 0,3%,<sup>294</sup> demgegenüber andere Berichte über eine Beeinträchtigung jedes zweiten Patienten.<sup>282</sup> Diese Differenzen können durch die funktionelle Natur der Störung, eine rasche Restitution, die unterschiedliche und unspezifische Ausprägung der Beschwerdesymptomatik (ggfs. fehlinterpretiert) und die unterschiedlichen Erfassungsmethoden erklärt werden.<sup>375</sup>

Das Beschwerdebild der gestörten Magenmotilität (Gastroparese) besteht aus unspezifischen Symptomen: allgemeines Völlegefühl, geblähtes Gefühl, Aufstoßen, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, frühes Sättigungsgefühl mit der Unmöglichkeit auch kleinere Mahlzeiten zu beenden.<sup>310,375,444</sup> Die Symptomatik ist fluktuierend und weist eine zeitliche Komponente der Ausprägung und Spontanheilung auf. Der Beginn der gastrointestinalen Symptomatik stellt sich binnen weniger Stunden nach der Katheterablation ein,<sup>491</sup> ebenso treten rasch Veränderungen der Magenelektrik (EGG) auf.<sup>484</sup> Diese funktionellen Störungen sind bei einem Drittel der Patienten noch nach drei Monaten nachweisbar und können bis zu zwölf Monate anhalten.<sup>282,293,294</sup>

Jacobs et al. berichteten über anhaltende Symptome bei 38% der Patienten nach einem Monat (hiervon drei Viertel mit Symptombeginn nach PVI), und immer noch bei 29% der Patienten nach drei Monaten.<sup>492</sup> Lakkireddy et al. fanden bei 9/27 eine abnormale Magenmotilität bereits vor PVI, nach PVI bei 20/27 neue Symptome einer gestörten Magenmotilität.<sup>282</sup> Miyazaki et al. beschrieben

in einer Kohorte von 535 Patienten mit RF-PVI nur 13 Patienten mit Gastroparese, hiervon 12 mit vollständiger Restitution innerhalb von vier Monaten. Der verbleibende Patient wies allerdings auch nach 28 Monaten immer noch Zeichen einer gestörten Motilität auf.<sup>290</sup> Ein Pylorospasmus kann therapierefraktär sein, hierzu sind Einzelfälle mit operativer Anlage einer oesophago-jejunalen Anastomose beschrieben.<sup>293,294,375</sup>

Die Beschädigung der perioesophagealen Nervenfasern durch die thermische Ablationsenergie kann auch eine Beeinträchtigung der Schmerzwahrnehmung beinhalten. Damit könnte neben der vagalen gastralen Beeinträchtigung (Magenstase, Reflux) eine verminderte Wahrnehmung einer Mediastinitis oder sogar einer Perforation resultieren,<sup>289</sup> und dadurch eine Läsionsprogression (zu spät erkannt werden).

### 6.3.3. Diagnose einer Oesophagus-Perforation und Fistelentstehung

Erste Symptome einer atrio-oesophagealen Fistel treten meist nach 2 bis 8 Wochen auf, Einzelfälle nach wenigen Tagen wurden berichtet.<sup>493,494</sup> Die atrio-oesophageale Fistel äußert sich klinisch in 83% mit Fieber, in 51% durch das Auftreten neurologischer Symptome, selten mit Zeichen einer oberen gastrointestinalen Blutung. Somit scheint im Vordergrund die Verschleppung aus der Speiseröhre (Luft, Keime) in den linken Vorhof zu stehen. Der umgekehrte Weg, der sich als obere gastrointestinale Blutung manifestieren könnte, ist ungewöhnlich, möglicherweise erklärt durch die intrathorakalen Druckverhältnisse (im Oesophagus höher als im linken Vorhof). Darüber hinaus scheint eine Einblutung in das Mediastinum (durch Nekrose der Vorhofwand) nur sehr selten aufzutreten.<sup>224,280,495-497</sup>

Ein brasilianischer Survey berichtete Fieber als initiales Symptom nach 16,5 (12-43) Tagen, sowie bei Fehlinterpretation der Ursache des Fiebers eine weitere Verzögerung bis zur Diagnosestellung von 7,8±3,3 Tagen.<sup>278</sup>

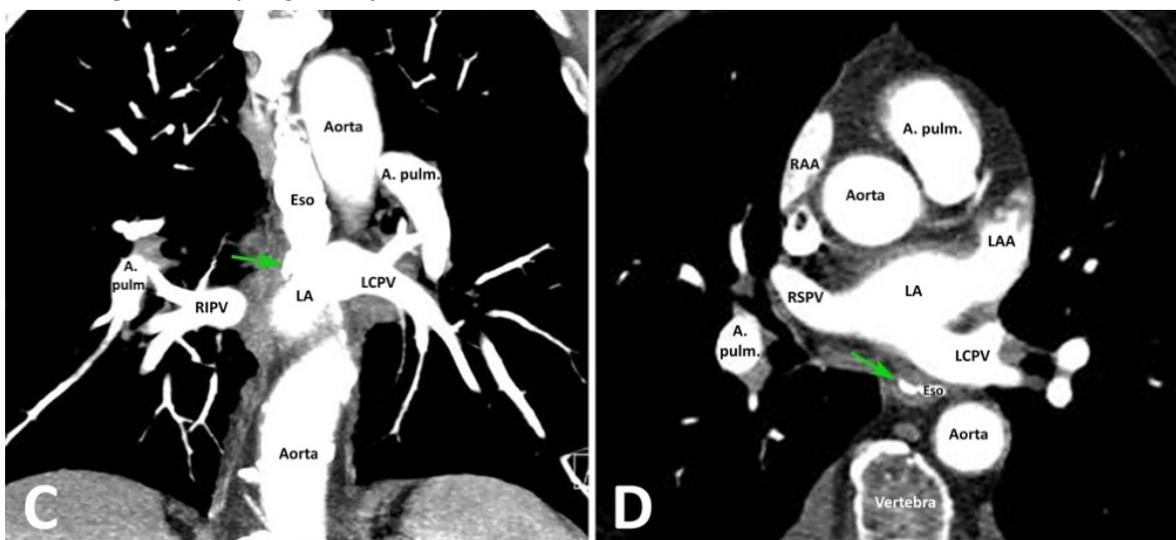
In einem anderen Survey wurde der Beginn der Symptome einer Perforation nach 19,3±12,6 (1-59) Tagen berichtet. Die stationäre Aufnahme erfolgte dann nach 22,5±11,1 (7-59) Tagen. Am Tag des Beschwerdebegins wurden nur 54% der Patienten stationär aufgenommen, von diesen überlebten 35% ohne schwere neurologische Schäden. Für die verbleibenden Patienten betrug die Verzögerung vom Symptombeginn zur stationären Aufnahme 5,8±4,8 (1-18) Tage; diese hatten signifikant häufiger Fieber (92% versus 38%) und neurologische Komplikationen (69% versus 15%).<sup>272</sup>

Goldstandard zum Nachweis (oder Ausschluss) einer Fistelbildung ist die CT-Diagnostik mit intravenösem und wasserlöslichem oralen Kontrastmittel.<sup>280,493,498</sup> (Abb. 16C und 16D) Eine

Oesophagoskopie wäre zu diesem Zeitpunkt mit einem erhöhten Risiko für Luftembolien verbunden. Dieses könnte durch Verwendung von CO<sub>2</sub> als Endoskopie-Gas reduziert werden. Die unkritische Durchführung einer Oesophagogastroskopie bei vermuteter Fistel führte bei einem Drittel der Patienten zu einer rapiden klinischen Verschlechterung während oder unmittelbar nach der Endoskopie (einschl. Todesfälle).<sup>279</sup>

Die Diagnosestellung und das Management einer atrio-oesophagealen Fistel beginnen damit, dass diese sehr seltene Komplikation auch viele Wochen nach der Katheterablation und trotz atypischer Klinik in Betracht gezogen wird.

Abbildung 16: Oesophagus-Perforation: Nachweis im CT-Thorax



Perforation des Oesophagus (grüner Pfeil), dargestellt in der Computertomographie (horizontale Rekonstruktion [C] und vertikale Schnittführung [D]). Abbildung entnommen aus dem Fallbericht (Kap. 8.6.5<sup>275</sup>). Der endoskopische und endosonographische Befund ([A] und [B]) sind in Abb. 6 dargestellt.

Abkürzungen: LA – linker Vorhof; LAA – linkes Vorhofohr; A. pulm – Arteria pulmonalis; Eso – Oesophagus; RIPV – rechte untere Pulmonalvene, RSPV – rechte obere Pulmonalvene; LCPV – linke gemeinsame Pulmonalvene.

#### 6.4. Therapie oesophagealer und perioesophagealer Schäden

Die therapeutischen Bemühungen sollen eine Progression einer zunächst harmlosen Läsion zu einer Perforation der Oesophagus-Wand (mit dann möglichem Anschluss an kardiale Strukturen, Fistelbildung) verhindern, sowie symptomatische Beeinträchtigungen, die mit den Oesophagus-Schäden verbunden sind, reduzieren.

##### 6.4.1. Mukosale Oesophagus-Läsionen

Unter Berücksichtigung der geringen Kosten, des hohen Sicherheitsprofils, der geringen zu erwartenden unerwünschten Nebenwirkungen und des möglichen Beitrags eines Säurereflux zur

Progression einer Oesophagus-Läsion wird von zahlreichen Arbeitsgruppen der Routine-Einsatz von Protonenpumpen-Inhibitoren und Sucralfat für bis zu sechs Wochen nach PVI empfohlen.<sup>225,271,281,283,337</sup> Dieses beruht auf der Vorstellung, dass der Reflux von Magensäure durch eine Inkompetenz des unteren Oesophagus-Sphinkters (vorbestehend und/oder durch die Ablation hervorgerufen) eine Progression der Oesophagus-Läsion begünstigt.<sup>251,370</sup> Randomisierte Daten hierfür liegen nicht vor.<sup>499</sup> Bei Speiseröhren-Läsionen im Zusammenhang eigenständiger gastro-intestinaler Erkrankungen konnte durch Protonenpumpen-Inhibitoren ein Größenprogress vermieden werden.<sup>466,500</sup>

Im Fall des Vorliegens einer ablationsinduzierten Oesophagus-Läsion wird vielfach die Protonenpumpen-Blockade in doppelter Standarddosis verabreicht und durch Sucralfat ergänzt, je nach Ausprägung und Tiefe der Läsion verbunden mit einer Vermeidung mechanischer und thermischer Belastungen durch Beschränkung auf flüssige lauwarmer Kost. Bei Vorliegen eines Ulcus der Speiseröhre sollte die Abheilung durch Kontrollendoskopie überprüft bzw. ein weiterer Progress ausgeschlossen werden.

#### 6.4.2. Gastroparese

Funktionelle Störungen der Magenmotilität heilen meist spontan unter Nahrungskarenz bzw. diätetischen Maßnahmen (keine blähenden Speisen) aus.<sup>315</sup> Oesophageale und gastrale Motilitätsstörungen können medikamentös durch prokinetische Maßnahmen, z.B. mit einer Erythromycin-Infusion und Metoclopramid, behandelt werden. Überbrückend kann eine symptomatische Besserung durch Dekompression (Einlegen einer Magensonde) erreicht werden. Hinsichtlich des Pylorospasmus hat sich in Einzelfällen die endoskopische Injektion von Botulinumtoxin als hilfreich erwiesen. In sehr seltenen Einzelfällen musste bei langanhaltendem therapieresistenten Pylorospasmus eine oesophago-jejunale Fistel angelegt werden.<sup>293,375</sup>

#### 6.4.3. Therapie einer atrio-oesophagealen Fistel

Bei Eintreten einer Fistelbildung ist ein invasives therapeutisches Vorgehen erforderlich. Interventionelle Ansätze haben sich als nicht genügend herausgestellt.<sup>280,366</sup> Lediglich anekdotisch finden sich einzelne Fälle einer endoskopischen erfolgreichen Behandlung, zum Beispiel durch die Implantation eines oesophagealen Stents verbunden mit langfristiger antibiotischer Therapie und Nahrungskarenz.<sup>501</sup> In der vorliegenden Arbeit wird auch über die endoskopische Sanierung einer Perforation (ohne Fistel) berichtet (Kap. 8.6.5<sup>275</sup>).

---

In der großen Mehrzahl aller Fälle ist ein komplexer chirurgischer Eingriff erforderlich, überwiegend mit Resektion des Oesophagus sowie Übernähen der Verbindung zum linken Vorhof und Patch-Überdeckung. Während in einer Untersuchung fünf von fünf Patienten mit interventioneller Therapie verstarben, konnten in der gleichen Arbeit vier von vier Patienten mit chirurgischen Maßnahmen überleben.<sup>349</sup>

Die Prognose der ausgebildeten atrio-oesophagealen Fistel ist fatal, unbehandelt besteht eine 100%ige Mortalität. Auch bei Behandlung mit großen chirurgischen Eingriffen versterben 34% der Patienten, ohne diese Eingriffe nach interventionellen Behandlungsverfahren 83%.<sup>343,502</sup> Die überlebenden Patienten weisen oft schwerwiegende und bleibende neurologische Schäden auf. Im US-amerikanischen Survey verstarben fünf von sechs Patienten,<sup>276</sup> im brasilianischen Survey sieben von zehn Patienten mit einer Fistel.<sup>278</sup>

### 6.5. Formulieren der Fragestellung

Die Studien dieser Habilitationsarbeit untersuchen Determinanten für oesophageale und peri-oesophageale Schäden durch die Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns mit thermischen Ablationswerkzeugen.

Ausgedehnte Untersuchungen des Oesophagus vor und nach Durchführung der Katheterablation sowie umfangreiche Nachanalysen der Messdaten sollen ein besseres pathophysiologisches Verständnis der Läsionsentstehung im Oesophagus und der Faktoren, die eine Läsionsprogression begünstigen, herbeiführen. Hieraus sollen Maßnahmen zur Verhinderung einer Speiseröhren-Läsion, in jedem Fall jedoch einer Fistelentstehung abgeleitet werden.

Im Einzelnen werden die Möglichkeiten der Überwachung des Oesophagus untersucht (intraluminale Temperatursonde). Eine bildgebende (Endoskopie, Endosonographie) und funktionelle Diagnostik (EGG) soll Einflussfaktoren und Risikokonstellationen identifizieren und hierdurch prozedurinterne Vermeidungsstrategien, angemessene Nachkontrollen und Behandlungsansätze aufzeigen.

## 7. Methodik: Technische Durchführung der Untersuchungen

Alle Patienten erhielten eine Katheterbehandlung des Vorhofflimmerns (PVI und ggfs. weitere Substrat-modifizierende Eingriffe) und eine Oesophagogastroskopie nach der PVI (nach 24-72 Stunden).

In Abhängigkeit vom Studienkonzept und der hieraus resultierenden Fragestellung wurden die Untersuchungen durch eine Oesophagogastroskopie vor der PVI, eine Endosonographie des unteren Oesophagus-Drittels nach PVI, und eine Registrierung der myoelektrischen Aktivität des Magens (EGG) vor und nach PVI ergänzt. Sofern es sich nicht direkt um die wissenschaftliche Fragestellung handelte, erhielten alle Patienten während der PVI ein Monitoring der LET.

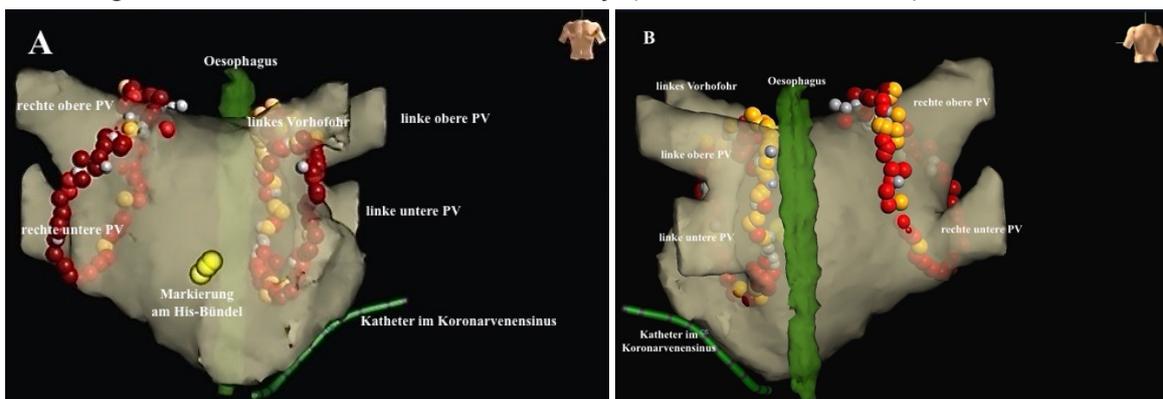
Die Untersuchungen und die technischen Bestandteile, die diesen Maßnahmen zugrunde liegen, werden im Folgenden näher beschrieben.

### 7.1. Pulmonalvenenisolation

Ein Cardio-CT (Somatom, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) wurde bei allen Patienten innerhalb der vorausgehenden Woche angefertigt, die Rohdaten im 3D-System (Abbott Verismo, Chicago, IL, USA) bearbeitet und ein dreidimensionales Modell des linken Vorhofs, der Pulmonalvenen und des Oesophagusverlaufs erstellt. (Abb. 17) Zusätzlich wurde im Modell das Volumen des linken Vorhofs ermittelt. Alle Patienten erhielten am Vortag der PVI eine transoesophageale Echokardiographie zum Ausschluss intrakardialer Thromben. Die Eingriffe erfolgten unter fortgesetzter (bzw. am Abend des Vortages pausierter) oraler Antikoagulation.

Die PVI wurde mit RF-Ablation (Erst- und Folgeeingriffe) oder mit Cryoballon-Technik (nur Ersteingriffe, beschränkt auf die Isolation der Pulmonalvenen) ausgeführt. Alle Untersuchungen wurden unter Analgosedierung mit Fentanyl (bis zu 0,10 mg), Midazolam (bis zu 5 mg) und Propofol-Perfusor (200-300 mg pro Stunde) geplant. Die Hämodynamik wurde mit nicht-invasiven Blutdruckmessungen (Oberarm-Manschette) überwacht, bei katecholaminpflichtigen Kreislaufverhältnissen wurde in wenigen Fällen eine invasive Überwachung über einen arteriellen Zugang in der rechten Leiste sichergestellt. Für die Überwachung der Spontanrespiration wurden die Sauerstoffsättigung (Fingersensor), die Atemfrequenz und über die Atemmaske der expiratorische CO<sub>2</sub>-Gehalt der Atemluft gemessen.

Abbildung 17: 3D-Rekonstruktion des linken Vorhofs (Ensight Verismo, Abbott)



Dreidimensionale Rekonstruktion aus den CT-Daten, Darstellung des linken Vorhofs, der Pulmonalvenen (PV) und des Oesophagus (grün) im elektroanatomischen Mappingsystem (Ensight NavX, Abbott). Ansicht von anterior (A) und von posterior (B), visualisiert durch den Torso in der rechten oberen Bildecke. Die orangen und roten Punkte markieren die Ablationsläsionen mit Hochfrequenzstrom.

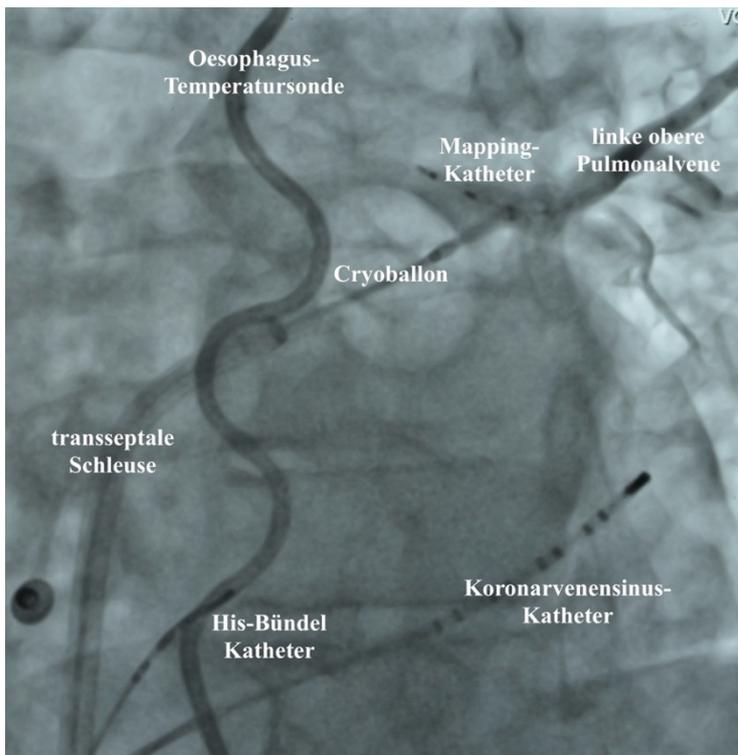
Die Untersuchungen erfolgten in einem spezialisierten Herzkatheterlabor mit elektro-physiologischer Ausstattung (bis Juni 2021 monoplane Röntgenanlage [Siemens Artis, Erlangen, Deutschland], ab Juli 2021 Hybrid-Operationssaal mit biplaner Röntgentechnik [Siemens Artis, Erlangen, Deutschland]). Nach venösem Zugang (V. jugularis interna rechts und V. femoralis rechts) wurden Elektrokatheter im Koronarvenensinus und am His-Bündel platziert. Die transeptale Punktion erfolgte mit Brockenbrough-Nadel (orientiert an den Elektrokathetern). Für die RF-Ablationen wurden zwei transeptale Schleusen in den linken Vorhof eingebracht (Abbott Agilis, Abbott SL1, Chicago, IL, USA), für die Cryoballon-PVI eine Schleuse (Medtronic FlexCath Advance, Minneapolis, MN, USA). Unmittelbar vor transeptaler Punktion wurden 3.000–5.000 IE Heparin (Bolus) verabreicht, nach Sondierung des linken Vorhofs die Heparindosis auf 100 IE/kg Körpergewicht erhöht und die Gerinnungszeit (Activated Clotting Time [ACT]) alle 15-20 Minuten kontrolliert (Ziel 300-350 Sekunden).

#### 7.1.1. Cryoballon-PVI

Zur Darstellung des Mündungsverhaltens und der Seitenast-Anatomie wurden die Pulmonalvenen selektiv mit einem Katheter sondiert und angiographisch in zwei Ebenen dargestellt. Die Cryoballon-Applikationen erfolgten ausschließlich mit dem „großen“ (28 mm Durchmesser) Cryoballon (Arctic Front Advance, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) der zweiten oder der vierten Generation. Die Isolation erfolgte in der Reihenfolge linke obere, linke untere, rechte untere (ggfs. mit rechter mittlerer) und rechte obere PV. (Abb. 18) Die elektrische Isolation der Pulmonalvenen wurde durch Ableitung der Pulmonalvenenpotentiale mit einem 10-poligen Spiralkatheter (Achieve, Medtronic) während der Cryoapplikationen erfasst. Die Applikationsdauer (maximal 240 Sekunden je Freeze-Zyklus) wurde auf die Zeit bis zur elektrischen PV-Isolation (Time-to-Isolation)

plus 120 Sekunden begrenzt und bei einem oesophagealen Temperaturabfall  $< 18^{\circ}\text{C}$  abgebrochen.<sup>503</sup> Die Applikationen an den rechtsseitigen Pulmonalvenen wurden unter kontinuierlicher Stimulation des N. phrenicus rechts (in die V. subclavia rechts vorgeschobener Elektrodenkatheter) mit Ableitung des myoelektrischen Potentials des Zwerchfells (Compound-Motor-Action-Potential [CMAP]) und Beobachten der mechanischen Zwerchfellbeweglichkeit ausgeführt, um frühzeitig eine Beeinträchtigung des Zwerchfellnerven (Phrenikusparese) zu bemerken.<sup>504</sup>

Abbildung 18: Cryo-PVI der linken oberen Pulmonalvene



### 7.1.2. Hochfrequenzstrom-PVI

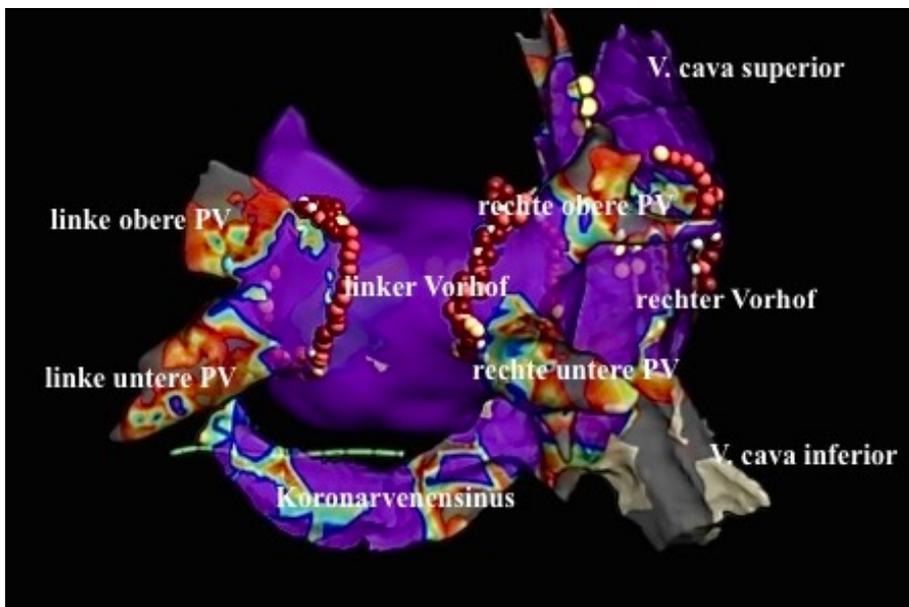
Die RF-Ablationen wurden ausnahmslos unterstützt durch dreidimensionale elektroanatomische Bildgebung (Ensite NavX bzw. Ensite X, Abbott, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Mittels Spiralkatheter (Advisor, Abbott) oder High-density-Mappingkatheter (HD-Grid, Abbott) wurde eine 3D-Hülle des linken Vorhofs und der einmündenden Pulmonalvenen erstellt. Alle Ablationen erfolgten mit einem offen-gekühlten Ablationskatheter mit Wandkontaktanalyse (Tacticath SE, Abbott, Chicago, IL, USA).

Die Prozeduren beinhalteten obligat die Herstellung einer elektrischen Isolation aller Pulmonalvenen (bzw. Re-Isolation bei Folgeeingriffen). Hierfür wurden entweder die ipsilateralen Pulmonalvenen mit zwei antralen Kreisen (jeweils um die linksseitigen [lateralen] bzw. die rechtsseitigen [septalen] PV) isoliert (Wide-Antral-Circumferential-Ablation [WACA]),<sup>108,109</sup> oder die

Pulmonalvenen gemeinsam mit der linksatrialen Hinterwand in einen Ablationskreis eingeschlossen (Single-Ring-Isolation).<sup>353</sup>

Über die PVI hinausgehende Ablationen (Linien oder Punkte) wurden bei dokumentierten atrialen Makroentry-Tachykardien (Vorhofflattern, im Vorfeld oder während der Prozedur dokumentiert bzw. induziert) angelegt. Zusätzlich erfolgte eine Substratmodifikation im linken Vorhof zur Isolation der Areale mit niederamplitudigen fraktionierten Potentialen und/oder mit elektrischer Leitungsverzögerung. Hierbei wurden endokardiale Signale  $> 0,5$  mV als normal bewertet, Signale  $< 0,05$  mV als Narbe und entsprechend farbkodiert dargestellt.<sup>112,505-509</sup> (Abb. 19)

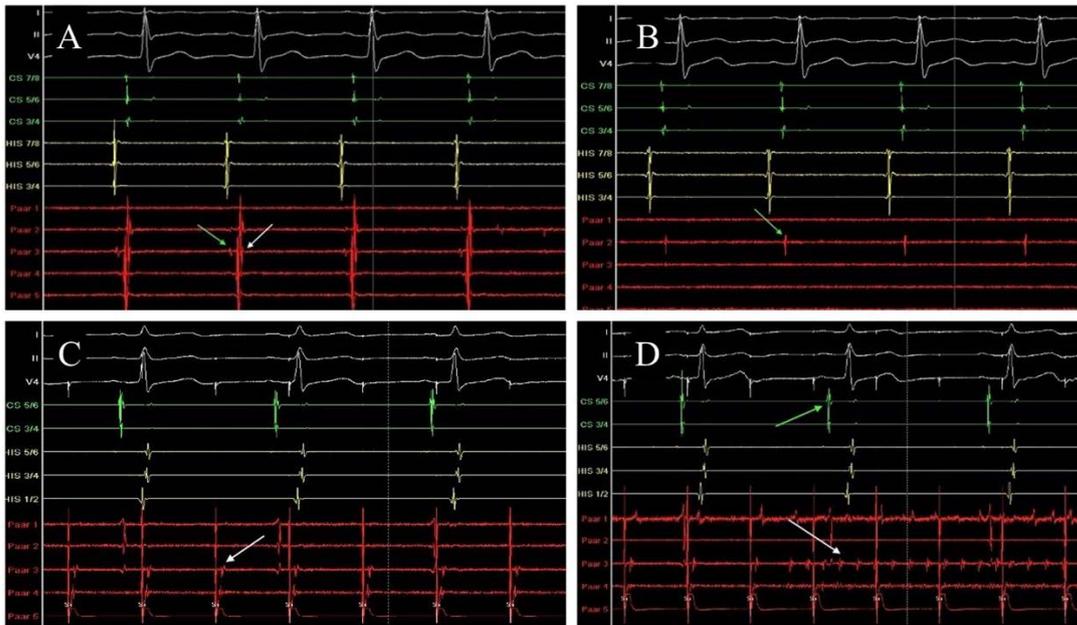
Abbildung 19: 3D-Voltage-Map beider Vorhöfe (Ensite NavX, Abbott)



*Biatriale Anatomie und Voltage (einschl. Koronarvenensinus, Pulmonalvenen [PV] und Hohlvenen). Ansicht von rechts-posterior-superior. Die Farbkodierung gibt die elektrische Voltage an (lila  $> 0,5$  mV, grau  $< 0,1$  mV), die Darstellung entspricht der Registrierung vor Ablation. Die (später) angelegten Ablationsläsionen sind durch rote und gelbe Punkte erkennbar.*

Als Ablationsprotokoll wurde an der linksatrialen Hinterwand (und damit in räumlicher Nähe zum Oesophagus) überwiegend eine moderate Leistung eingesetzt (25-30 Watt), wobei die Dauer der Applikationen von der angestrebten Läsionsgüte abhängig war (Ziel-LSI 4,0-4,5).<sup>399,403,409</sup> Alternativ wurde ein High-Power-Protokoll mit 50 Watt eingesetzt, hier war die Applikationsdauer auf maximal 13 Sekunden beschränkt (bei gleichem Ziel-LSI). An der linksatrialen Vorderwand war der angestrebte LSI  $> 5,0$ . Die Flussrate der offenen Katheterspülung war 17 ml/min. Als Wandkontakt wurde ein Wert zwischen 10 und 30 Gramm angestrebt. Endpunkt war stets die Isolation der Pulmonalvenen bzw. die bidirektionale elektrische Leitungsblockierung der angelegten Ablationslinien. (Abb. 20 und 21)

Abbildung 20: Elektrogramme einer PVI (mit PVAC-Katheter)



Elektrogramme des Oberflächen-EKGs (weiß), des Katheters im Koronarvenensinus (grün), am His-Bündel (C+D, gelb) oder im rechten Vorhof (A+B, gelb). Der Ablationskatheter (PVAC [rot]) liegt an/in der Pulmonalvene (PV).

A: Befund vor PVI. Sinusrhythmus, im PVAC Vorhofpotential (grüner Pfeil) und PV-Potential (weißer Pfeil). B-D: Befund nach PVI. B: Sinusrhythmus, Vorhofpotential (grüner Pfeil), kein nachfolgendes PV-Potential (Entranceblock). C: Sinusrhythmus, Stimulation in der Pulmonalvene (PV) mit lokaler Aktivierung (weißer Pfeil), keine Weiterleitung in den Vorhof (Exitblock). D: elektrisches Flimmern (weißer Pfeil) in der isolierten PV und Sinusrhythmus im Vorhof (Signal im Koronarvenensinus [grüner Pfeil]).

Alle Patienten wurden noch im Herzkatheterlabor echokardiographisch untersucht (Ausschluss eines Perikardergusses). Nach PVI wurden die Patienten für 36-48 Stunden auf einer telemetrisch ausgestatteten Monitorstation überwacht.

Abbildung 21: Elektrogramme einer PVI (mit konventioneller Punkt-für-Punkt RF-Ablation)



Isolation der linksseitigen Pulmonalvenen in Punkt-für-Punkt-Technik mit Hochfrequenzstrom. Elektrogramme des Oberflächen-EKGs (weiß), des Katheters im Koronarvenensinus (grün), am His-Bündel (gelb), Mapping-katheter in der linken oberen Pulmonalvene (rot).

A: Bei Vervollständigung des Ablationskreises tritt eine Beseitigung des PV-Signals (weißer Pfeil) auf. B: Nach Pulmonalvenenisolation dissoziierter Rhythmus in der Pulmonalvene (weißer Pfeil) ohne Einfluss auf den Sinusrhythmus, Fernfeldsignal des linken Vorhofs (Sinusrhythmus) in der Pulmonalvene (grüner Pfeil).

## 7.2. Gastroenterologische Diagnostik

Alle Patienten erhielten innerhalb von 24 bis 72 Stunden (am nächsten Werktag) nach der PVI eine Oesophagogastroskopie, um thermisch-induzierte Oesophagus-Läsionen und eine Nahrungsretention (als Ausdruck einer Magenmotilitätsstörung [nach einer mindestens 12-stündigen Fastenperiode]) zu dokumentieren oder auszuschließen. Die Einteilung der thermischen Oesophagus-Läsionen folgte der Kansas-City-Klassifikation.<sup>225</sup>

Weitere endoskopische Kontrolluntersuchungen erfolgten in Abhängigkeit des Befundes. Läsionen in der Ausprägung KCC 2 wurden zunächst nach weiteren 4 Tagen und dann in wöchentlichen Abständen bis zur Abheilung endoskopisch kontrolliert.

Ergänzende gastroenterologische Untersuchungen wurden gemäß der Studienkonzepte geplant und durchgeführt (mit schriftlichem Einverständnis der Patienten nach Aufklärung über die wissenschaftliche Fragestellung).

Beginnend 2018 ergänzten wir das Untersuchungsprogramm um eine präprozedurale Oesophagogastroskopie (innerhalb einer Woche vor der PVI). Hierdurch sollten vorbestehende oesophageale Läsionen, eine vorbestehende Vulnerabilität (Oesophagitis), blutungsgefährdende (Ulzera) und ggfs. malignitätsverdächtige Veränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt ausgeschlossen werden. Ebenfalls wurde überprüft, ob bereits vorbestehend Hinweise für eine gastrale Motilitätsstörung bestehen. Hiermit sollte ermöglicht werden, die postprozeduralen Veränderungen einordnen zu können (vorbestehend, mechanisch- oder ablationsbedingt). Bei relevanten Vorbefunden wurde die PVI (eine elektive Maßnahme) terminlich verschoben (um eine Vorbehandlung [Oesophagitis, Magenulzera] oder eine weitere Diagnostik [Malignitätsverdacht] zu ermöglichen). Seit 2021 erfolgte gemeinsam mit der postprozeduralen Endoskopie eine endoskopische Ultraschalluntersuchung, um die Aufmerksamkeit zusätzlich auf ablationsbedingte Veränderungen im perioesophagealen Raum zu lenken.

Die Oesophagogastroskopien wurden mit einem konventionellen Endoskop (GIF-Q165™, Olympus, Hamburg, Germany), die Endosonographien mit einem Sektor-Ultraschallkopf (GFUE-190, Olympus, Hamburg, Germany) ausgeführt. Die Untersucher der Endoskopie waren in Unkenntnis über die verwendete Technik der PVI (Kap. 7.1), der Besonderheiten der Ablationsprozedur und der Messungen der Oesophagus-Temperatur (Kap. 7.3).

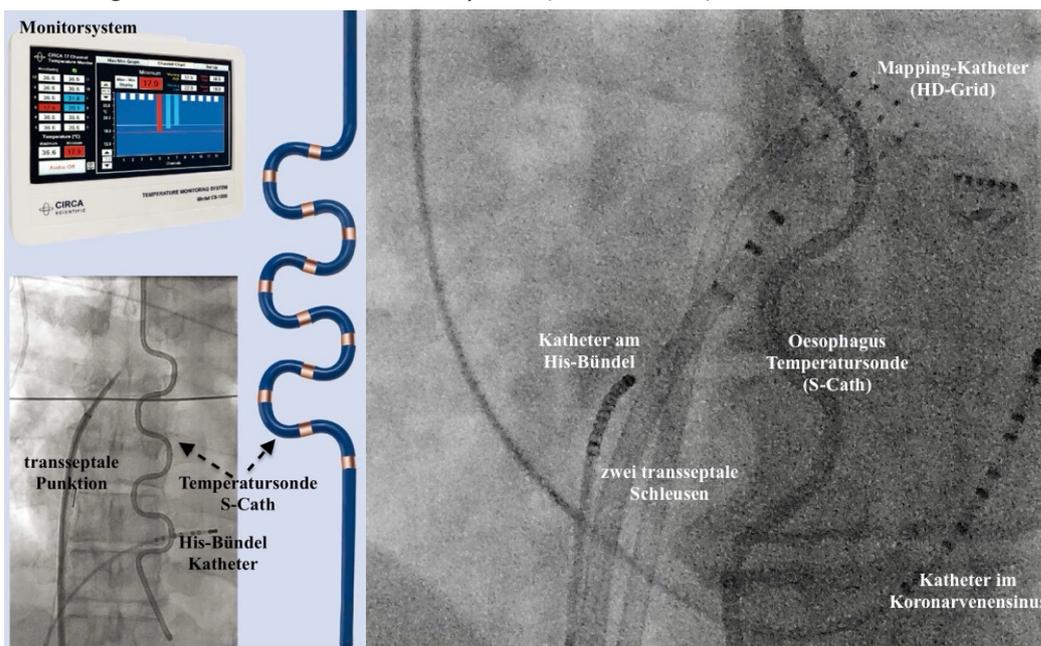
### 7.3. Temperaturmessung im Oesophagus (LET) und ergänzende Analysen

Alle Patienten mit Cryoballon-PVI und die überwiegende Anzahl der Patienten mit Hochfrequenzstrom-PVI erhielten eine Überwachung der LET durch Einbringen einer CE-zertifizierten multipolaren Sonde mit zwölf geschirmten Elektroden (S-Cath, Circa Scientific, LLC, Englewood, CO, USA). Die Messwerte werden einzeln für jede registrierende Elektrode (Thermocouple) an ein proprietäres Monitorsystem (Model CS-1000, Circa Scientific) weitergeleitet und dargestellt. (Abb. 22) Für die Überschreitung oder Unterschreitung von Temperaturgrenzwerten können jeweils zwei verschiedene Alarmstufen eingestellt werden (z.B. 40°C und 41°C für RF-Ablationen bzw. 18°C und 15°C für Cryo-PVI). Die Sonde zeichnet virtuell kontinuierlich (Intervall 47 ms = 21x pro Sekunde) die Temperatur auf, über die 12 Sensoren resultieren nahezu 1.000.000 Messwerte pro Stunde. Die Messwerte können über eine Schnittstelle ausgeleitet und offline analysiert werden, diese Berechnungen wurden erstmals durch unsere Arbeiten vorgenommen (Kap. 8.6-8.7<sup>220,286</sup>) und sind Grundlage der Weiterentwicklung zu präventiven Messparametern (Kap. 9.3.1).

Die Sonde wurde transnasal oder transoral in die Speiseröhre eingeführt und die Platzierung der Temperatursensoren in Höhe des linken Vorhofs fluoroskopisch kontrolliert. Nach Entfernen des Mandrins nimmt die Sonde eine Doppel-S-Form an. Die Sensoren sind jeweils 2,5 mm lang und im Durchschnitt 10 mm voneinander entfernt. Durch die Anzahl der Sensoren (12) ist die Registrierung in der gesamten Längsausdehnung des linken Vorhofs, durch die Doppel-S-Form in der seitlichen Ausdehnung des Oesophagus sichergestellt.

Für alle durch LET-Messung überwachten Patienten galten die gleichen Grenzwerte, die zur Unterbrechung der Energieabgabe des Ablationswerkzeugs führten. Für die RF-Ablationen wurde die Ablation bei Überschreiten von 41°C unterbrochen<sup>266</sup> (Ausnahme: IsoSave-Studie [Kap. 8.4<sup>267</sup>], dort 42°C unter vorausgehender stufenweiser Reduktion der Ablationsleistung als Studienkonzept), für die Cryoablation bei Unterschreiten von 18°C.<sup>268,334,503</sup> Die Fortsetzung der Ablationen erfolgte erst, wenn sich die Oesophagus-Temperatur wieder normalisiert hatte (< 38°C bzw. > 35°C).<sup>427</sup>

Abbildung 22: LET-Sonde und Monitorsystem (S-Cath, Circa)



Links: Oesophagus-Temperatur-Monitorsystem. Die Temperatursonde (S-Cath) nimmt nach Entfernung des Mandrins einen Doppel-S-Verlauf ein, sichtbar sind die 12 Messelemente (Thermocouple). Im Röntgenausschnitt (links unten) Darstellung der Messsonde während einer transseptalen Punktion. (aus der Produktbroschüre der Firma Circa-International, Inverness Drive, Englewood, CO, USA [Sept. 2017]). Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma Circa Scientific.

Rechts: Röntgen-Bildgebung in links-schräger Projektion (LAO) mit Oesophagus-Temperatursonde (S-Cath), zwei transseptalen Schleusen, Kathetern im Koronarvenensinus, am His-Bündel und in der linken oberen Pulmonalvene (HD-Grid Mapping-Katheter).

#### 7.4. Elektrogastrographie (EGG)

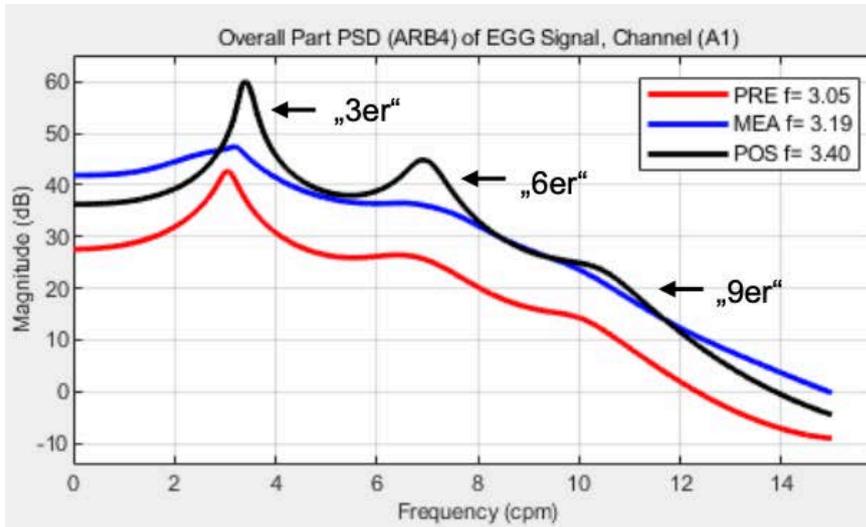
Die EGG zeichnet die myoelektrische Aktivität des Magens auf. Mit kutanen Elektroden im Verlauf des Magens werden sog. „slow-waves“ erfasst, die für die kontrollierte aborale Propagation der Magenkontraktionen verantwortlich sind. Hierbei führt nicht jede elektrische Welle zu einer Kontraktion.<sup>510</sup> Normale „slow-wave“-Frequenzen liegen um 3 cpm (0,015 bis 0,15 Hz). Nahrungsaufnahme führt zum Anstieg der Amplitude (normal: 100-400  $\mu$ V) des Potentials.<sup>301,302,511,512</sup>

Das EGG misst die dominante Frequenz und die Regularität der „slow-waves“, und quantifiziert den prozentualen Anteil abnormaler Rhythmen im Nüchtern- und im postprandialen Zustand. Zusätzlich wird der Amplitudenanstieg nach Nahrungsaufnahme erfasst.

Neben der dominanten Frequenz werden harmonische Oberfrequenzen registriert (Vielfache der dominanten Frequenz). (Abb. 23) Das EGG enthält zusätzlich Artefakte und elektrische Potentiale, die nicht dem Magen zugeordnet werden können: Respirationsartefakte (Frequenzspektrum 12-25 cpm), Herzaktionen (60-90 cpm), und selten „slow-waves“ des Dünndarms (9-12 cpm). Alle diese

Frequenzen können durch die Abweichungen vom Spektrum der Magenaktivität (0,5-9,0 cpm) durch Filtertechniken bereinigt werden.

Abbildung 23: Elektrogastrographie: Dominante Frequenz und Oberfrequenzen

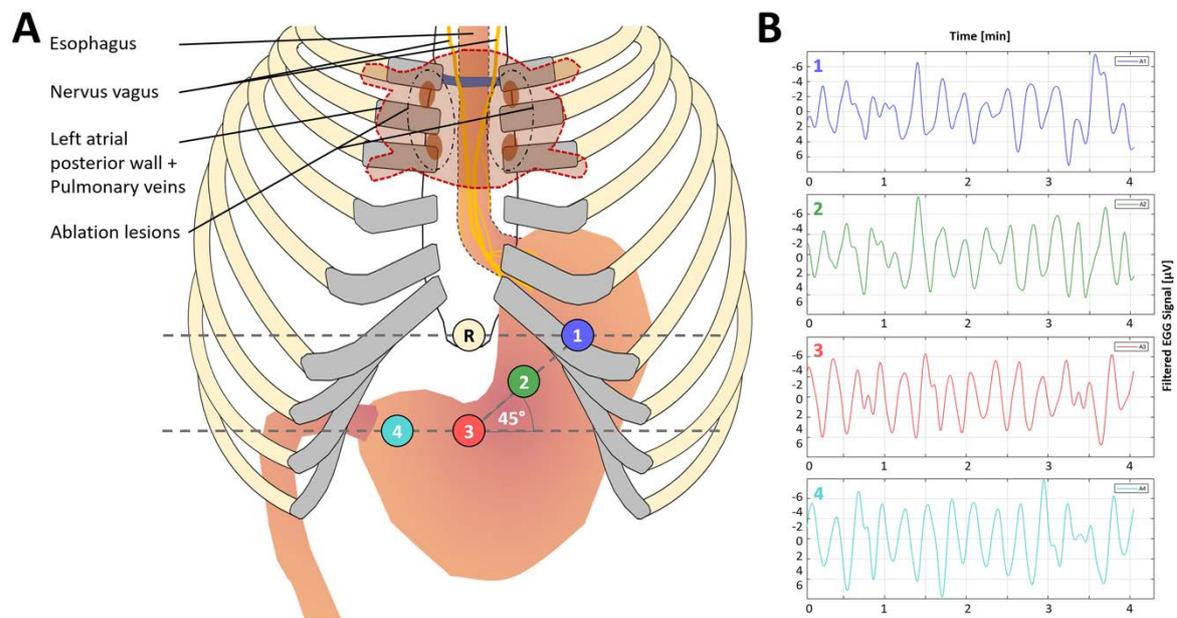


Zweidimensionale Fouriertransformation des Elektrogastrogramms (EGG). In der EGG-Analyse stellen sich neben der dominanten Frequenz („3er“, hier 3,2 cpm) die harmonischen Oberfrequenzen („6er“ und „9er“) dar. Auf der X-Achse wird die Frequenz, auf der Y-Achse die Leistung in dB (Magnitude) dargestellt, die dominante Frequenz weist die höchste Leistung auf. Rote Kurve: präprandiale Registrierung (PRE), schwarze Kurve: postprandiale Registrierung (POS). Die Aufzeichnung während der Mahlzeit (MEA) ist in der blauen Kurve wiedergegeben, geht aber nicht in die Analysen ein.

Beim Menschen wird eine Normogastrie („slow-wave“-Frequenzen zwischen 2,4 und 3,7 cpm) über mehr als 70% der Aufzeichnungszeit als normal definiert.<sup>510,512,513</sup> Ein abnormales EGG liegt vor, wenn Dysrhythmien (zu langsame [Bradygastrie, < 2,4 cpm] oder zu schnelle [Tachygastrie, > 3,7 cpm] dominante „slow-wave“ Frequenzen) über mehr als 30% der Aufzeichnungsdauer bestehen, sowie wenn die Nahrungsaufnahme nicht zu einem Amplitudenanstieg führt.<sup>484,510,514-517</sup>

Die Elektrogastrographien wurden mit der MP160WSW-Hardware (Rekorder und Analog-Digital-Konverter) und der AcqKnowledge-Software (Version 5.0.5, Biopac Systems, Aero Camina, Goleta, USA) mittels eines konventionellen Laptop-Computers aufgezeichnet. Die Analysen und Kalkulationen der Rohdaten wurden mit Matlab R2019a (Mathworks, Natick, MA, USA) und einer proprietären EGG DWPack-Software<sup>514,515</sup> ausgeführt.

Abbildung 24: Elektrogastrographie: Technische Durchführung und Aufzeichnung



Anlage der Hautelektroden für die EGG (links) und Rohdaten der gastralen elektrischen Aktivität (slow-waves, Frequenz ungefähr 3 cpm) (rechts). Die Elektrodenpositionen 1 bis 4 sind an anatomischen Landmarken der vermuteten Magenachse orientiert, wobei (1) dem Magen-Schrittmacherzentrum, (4) dem Pylorus nahe kommt. Die anatomische Lagebeziehung der linksatrialen Hinterwand zu den perioesophagealen Vagus-Fasern ist dargestellt. R – Referenzelektrode. Abbildung entnommen aus der Original-Publikation der Sepia-Studie (Kap. 8.<sup>7220</sup>).

Nach Vorbereiten der Haut mit einem Filz werden vier Silberchlorid-Elektroden über dem mutmaßlichen Verlauf des Magens orientiert an anatomischen Landmarken angebracht: eine Elektrode in der Mitte zwischen Xiphoid und Bauchnabel (Nr. 3), Nr. 4 hiervon fünf Zentimeter nach rechts (Region des Pylorus), Nr. 2 und Nr. 1 im 45° Winkel und mit jeweils 5 cm Abstand nach links oben.<sup>511,518</sup> (Abb. 24)

Der Patient liegt in seinem Bett mit leicht erhöhtem Oberkörper (30°). Patientenaktivitäten (Gespräch, Lesen, Bewegungen) während der Aufzeichnung sollen unterbleiben.

Nach einer initialen 10-minütigen Ruhephase wird für 20-30 Minuten das EGG im Nüchternzustand abgeleitet. Danach folgt die Nahrungsaufnahme (1 Graubrot, Butter, Marmelade, 1 Ei, 200 ml Tee; entsprechend 600 kcal, zusammengesetzt aus 30 Gramm Fett, 11 Gramm Eiweiß und 70 Gramm Kohlehydrate). Die Mahlzeit soll vollständig gegessen werden. Danach wird für weitere 30 Minuten das EGG in der postprandialen Phase aufgezeichnet.

Die unterschiedlichen Einflüsse medikamentöser Therapien<sup>308</sup> und der Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz)<sup>311,519</sup> auf den parasympathischen Tonus machten es erforderlich, jeden Patienten zur Kontrolle seiner selbst zu machen. Daher wurde das EGG zweimalig (jeweils innerhalb von 48 Stunden vor und nach PVI) aufgezeichnet und die Befunde verglichen.

Ein Einfluss der Analgosedierung (während der PVI) auf die EGG-Registrierung nach PVI ist grundsätzlich denkbar und Auswirkungen dieser Medikamente auf die Magenmotilität in der Intensivmedizin beschrieben.<sup>520-522</sup> Die von uns während der PVI verwendeten Medikamente (Fentanyl, Midazolam und Propofol) weisen Halbwertszeiten zwischen zwei und drei Stunden auf und wurden nach der Katheterablation nicht mehr verabreicht. Daher sollten die Veränderungen in der EGG am Folgetag nach PVI nicht mehr durch einen anhaltenden Medikamenteneffekt beeinflusst sein (zeitlicher Abstand > fünf Halbwertszeiten der Substanzen).

Ausgewertet wurden die Parameter der myogenen und der neurogenen Schädigung der Magenmotilität. Eine Beeinflussung des EGG durch thermische Beschädigung der perioesophagealen Vagus-Fasern würde zu einer neurogenen Störung führen. Da der Vagus-Nerv nicht direkt im Verlauf zwischen linkem Vorhof und Speiseröhre analysiert werden kann, muss die Veränderung der elektrischen Aktivität des Magens als Surrogat herangezogen werden.

Erwartet werden nach der Mahlzeit eine Stabilisierung des Frequenzspektrums (Abnahme der Dysrhythmie) und eine Zunahme der Signalamplitude (Zunahme der Power [bis zur Verdopplung]). Nimmt die Zeitdauer (in Prozent der Aufzeichnungsdauer), während der dominante Frequenzen nicht eindeutig zu identifizieren sind (gastrale Arrhythmie), nach Nahrungsaufnahme zu, wird dieses als Hinweis für eine neurogene Schädigung bewertet. Eine Arrhythmie-Zunahme > 30% ist verdächtig, > 50% beweisend für eine Schädigung. Ebenso weist das Ausbleiben des Leistungsanstiegs nach Nahrungsaufnahme auf einen neuropathischen Schaden hin. Hinweise für einen myogenen Schaden können aus den Messwerten für die „slow-wave“-Kopplung und aus den Instabilitätskoeffizienten (sowohl der Frequenz als auch der Power) abgeleitet werden.<sup>302,307, 510,512, 513</sup>

Der Einfluss der PVI wird anhand der Veränderung dieser Variablen zum Vorbefund (vor der Katheterablation) ermittelt.

Die Rohdaten müssen mathematisch aufbereitet werden (Fourieranalyse) und werden als Frequenz-Leistungsspektren über die Zeit dargestellt. (Abb. 25)

---

Die erhobenen Parameter der EGG-Analyse weisen Grenzwerte auf, die aus der publizierten Literatur entnommen wurden.<sup>512</sup> Die Bewertungen wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Harald Matthes (Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Berlin) entwickelt.

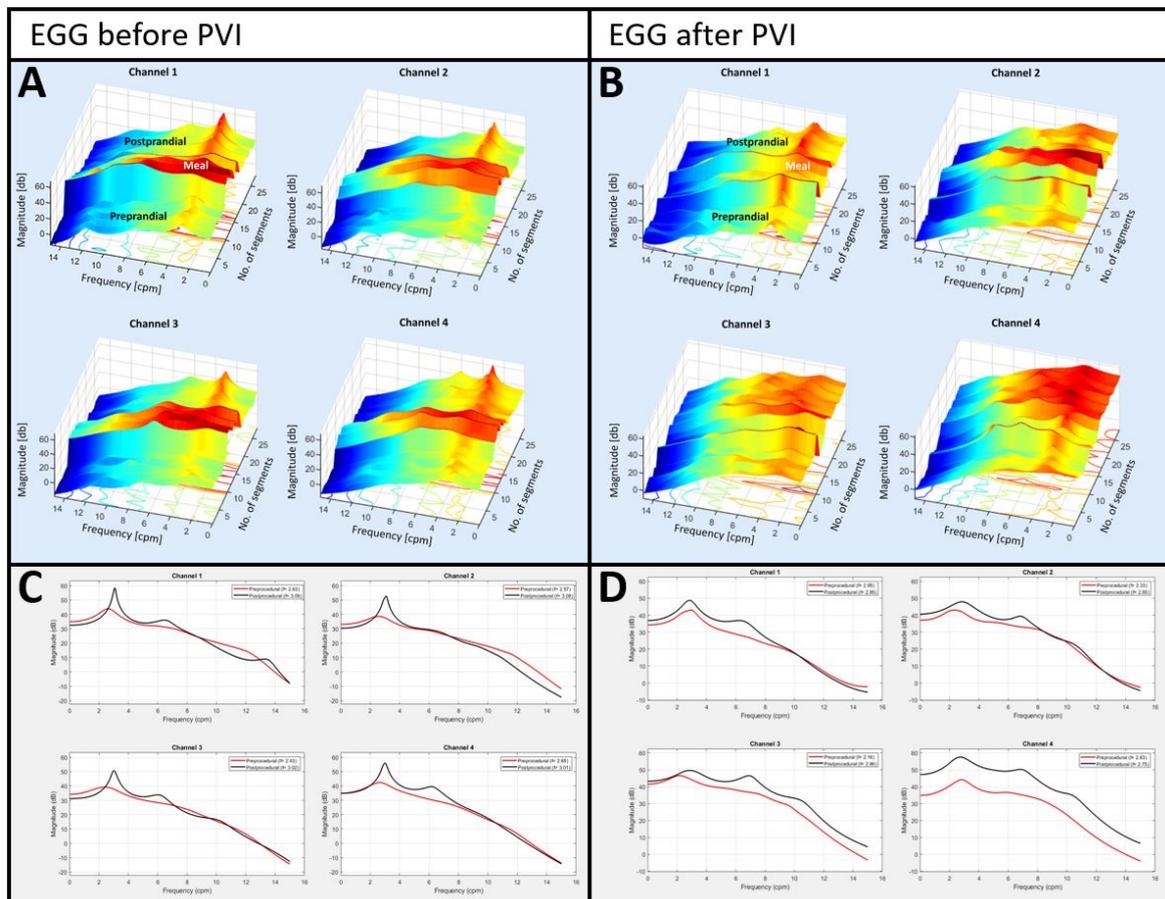
Auch wenn verschiedene Parameter der gastralen elektrischen Aktivität in einer pathophysiologischen Beziehung zueinander stehen, sind die Zusammenhänge vielschichtig und komplex. Ein automatisierter mathematischer Algorithmus konnte daher nicht abgeleitet werden, die Auswertung ist auf die ärztliche Befunderstellung angewiesen.

Die Bewertung der EGG-Veränderungen nach PVI (gegenüber der Registrierung vor PVI) setzt eine zeitliche Stabilität dieser Messparameter voraus. Fluktuationen spielen eine Rolle bei der Auswertung aller Methoden, die funktionelle Parameter erfassen sollen. Serielle EGG-Studien verschiedener (nicht-kardialer) Erkrankungen (z.B. der Parkinson-Krankheit) oder bei der Untersuchung prokinetischer Medikamente berichteten eine gute Reliabilität der Ergebnisse im kurz- bis mittelfristigen Zeitverlauf.<sup>510,523-528</sup>

Die EGG-Parameter werden auch durch individuelle Faktoren beeinflusst. Manche Personen weisen bereits im Nüchternzustand eine hohe elektrische Magenaktivität auf, andere entwickeln erst nach Nahrungszufuhr eine propulsive Aktivität.

Diese potenziellen Störgrößen sollten durch die intraindividuellen Vergleiche, die Beurteilung der Netto-Änderungen im EGG nach PVI (im Vergleich zur Registrierung vor PVI), sowie die Ableitung beider EGG-Registrierungen innerhalb von fünf Tagen (zeitliche Stabilität) und zur gleichen Tageszeit (morgens) so weit wie möglich minimiert werden.

Abbildung 25: Elektrogastrographie: Fourier-Transformation der Rohdaten und Analyse



Dargestellt sind links (A+C) die Aufzeichnungen vor PVI, rechts (B+D) nach PVI, oben (A+B) eine dreidimensionale Analyse (mit Frequenz [X], Leistung [Y] und Zeitachse/Zeitsegmente [Z]). Im unteren Abschnitt (C+D) sind die präprandiale (rote Linie) und die postprandiale (schwarze Linie) Phase zusammenfassend als zweidimensionales Frequenz-Leistungsspektrum wiedergegeben. Im 3D-Bild ist die Leistung farbkodiert. Abbildung entnommen aus der Original-Publikation der Sepia-Studie (Kap. 8.7<sup>220</sup>).

Die Mehrkanal-Aufzeichnung erlaubt die Differenzierung verschiedener Parameter eines neurogenen Schadens. Die EGG vor PVI zeigt eine Stabilisation der dominanten Frequenz und Leistungszunahme nach Nahrungsaufnahme (erkennbar am roten „Grat“). Nach der PVI zeigt sich ein verändertes postprandiales Bild. Kanal 1 zeigt eine regelrechte Antwort auf Nahrungsaufnahme. Demgegenüber zeichnen Kanal 3 und Kanal 4 eindeutig pathologische Resultate (neurogener Schaden) auf. Kanal 3 zeigt einen unzureichenden Leistungsanstieg (fehlende „rote Farbe“ nach der Mahlzeit), Kanal 4 dokumentiert zwar einen deutlichen Leistungsanstieg, allerdings das Fehlen einer Frequenzstabilisation (sehr breite rote Fläche). Das EGG ist eindeutig pathologisch im Sinne einer perioesophagealen Vagus-Schädigung durch die thermische Katheterablation im linken Vorhof.

#### 7.4.1. EGG-Parameter und Terminologie

Vorbestehende Motilitätsstörungen des Magens sollen von ablationsinduzierten Schäden am perioesophagealen Nervenplexus unterschieden werden.

Hierbei kann eine allgemeine (myopathische und neuropathische sowie Mischformen) Gastropathie von einem rein neuropathischen Schaden unterschieden werden. Letzterer wäre mit Veränderungen durch die PVI vereinbar.

1. Die **Dominante Frequenz (DF)** der „slow-waves“ ist die Frequenz der gastralen myoelektrischen Aktivität in Perioden pro Minute (cycles per minute [cpm]), die mit der dominanten Leistung vergesellschaftet ist. Die Frequenz liegt physiologisch bei 2,4 bis 3,7 cpm.
2. **Normogastrie** gibt den Anteil der „slow-waves“ mit einer Frequenz von 2,4 bis 3,7 cpm gegenüber den nicht-normogastrischen Anteilen (Tachygastrie > 3,7 bzw. Bradygastrie < 2,4 cpm) an. Hierbei wird ein Mittelwert aus allen vier Kanälen gebildet. Werte > 70% gelten als normal, Werte < 50% stellen eine pathologische Veränderung dar. **Dysrhythmie** gibt den Anteil tachygastrischer und bradygastrischer Phasen an der gesamten Aufzeichnungsdauer an.
3. Die **Dominante Power (Power-Spectrum [PS])** ist die Leistung (in Dezibel) der „slow-waves“ (dominante Frequenz) als Ausdruck der Kontraktilität. Zusätzlich soll dieser Parameter den erwarteten Anstieg der Leistung nach Nahrungsaufnahme beschreiben (**Power Increase**). Hierbei besteht eine Abhängigkeit vom Ausgangsbefund (Leistung vor Nahrungsaufnahme), wobei sehr niedrige oder sehr hohe Grundaktivitäten vorliegen können. In jedem Fall ist ein Anstieg der Leistung durch die funktionelle Belastung des Magens (Nahrungsaufnahme) zu erwarten. Ein Leistungsanstieg nach Nahrungszufuhr von > 1% ist normal. Eine unveränderte Leistung ( $\pm 1\%$ ) stellt eine leichte pathologische Veränderung dar. Ein Leistungsabfall von mehr als minus 1% steht für eine erhebliche pathologische Beeinträchtigung. Das Ausbleiben eines ausreichenden Leistungsanstiegs ist vereinbar mit einem neuropathischen Schaden (einer Beeinträchtigung der parasympathischen Innervation).
4. Der **Instabilitätskoeffizient der Dominanten Frequenz (IKDF)** drückt den Anteil der irregulären „slow-wave“-Muster aus. Hier wird die Standardabweichung durch den Mittelwert der dominanten Frequenz dividiert. Ein Instabilitäts-Anteil < 10% wird als normal bewertet. Werte > 30% sind Ausdruck einer erheblichen (myogenen) gastropathischen Schädigung.
5. Der **Instabilitätskoeffizient der Dominanten Power (IKDP)** betrachtet die Leistungsverteilung zwischen den irregulären und den normalen „slow-wave“-Mustern (Kalkulation der Leistung der dominanten Frequenz verglichen zur gesamten Leistung aller Frequenzen). Hier sind bereits geringe Abweichungen pathologisch. Werte der Leistung im instabilen Frequenzbereich zwischen 0-3% sind normal. Werte > 3%, > 8% und > 12% stellen verschiedene Abstufungen pathologischer Veränderungen dar.
6. **Slow-Wave-Coupling (SWC)**: Die Ableitung von mehreren EGG-Kanälen (in unserer Studie vier Kanäle) erlaubt die Beurteilung der Weiterleitung der gastralen myoelektrischen Wellen entlang der Magenachse. Diese sollte innerhalb von 0,2 cpm (von Elektrode zu Elektrode, ca. 3-5 cm Abstand) erfolgen. Der Anteil der Kopplung innerhalb von 0,2 cpm wird in Prozentwerten ausgedrückt, ohne dass das Ausmaß der Abweichung benannt wird (systematisch in der Auswertesoftware [EGG DWPack<sup>514</sup> in Matlab R2019a] hinterlegt). Alle Werte > 0,2 cpm sind

damit pathologisch. Einschränkend gilt, dass hierbei das quantitative Ausmaß der Beeinträchtigung aus technischen Gründen nicht berücksichtigt wird (das heißt, 0,21 cpm ist mathematisch ebenso „pathologisch“ wie 0,4 cpm). Die SWC stellt einen Mittelwert aus den verschiedenen Kombinationen der Kanäle dar, bei vier Kanälen resultieren sechs Kombinationsmöglichkeiten: K1-2, K1-3, K1-4, K2-3, K2-4, K3-4. Eine SWC innerhalb 0,2 cpm > 80% ist normal. Werte < 50% deuten auf eine erhebliche Störung der myoelektrischen Kopplung hin.

#### 7.4.2. Neuropathischer Score

Die PVI mit thermischen Werkzeugen kann zu einem Schaden der Vagus-Fasern führen. Damit können neuropathische Veränderungen der elektrischen Magenaktivität durch die Prozedur resultieren. Myopathische Beeinträchtigungen (direkt an der Magenmuskulatur selbst) als Folge der Ablation sind durch die räumliche Distanz (die über die Ausdehnung der thermischen Energie hinausgeht) unwahrscheinlich. Die Analyse ablationsinduzierter Schäden muss daher die neuropathischen Veränderungen bewerten, die in sich in der gastralen Arrhythmie (7.) und der Leistungszunahme nach Nahrungszufuhr (3.) ausdrücken. Im Gegensatz hierzu fließt die SWC (6.) nicht ein (Parameter eines myopathischen Schadens).

7. **(Gastrale) Arrhythmie:** Für die Beurteilung neuropathischer Veränderungen stellt der Anteil der Arrhythmie der „slow-waves“ den pathognomonischen Messwert dar. Dabei handelt es sich um Phasen ohne erkennbare dominante Frequenz (und nicht um die bradygastrischen oder tachygastrischen Phasen [Dysrhythmie], die bereits in der Instabilität der dominanten Frequenz [IKDF] bewertet werden). Die harmonischen Oberfrequenzen stellen keine Arrhythmien dar. Arrhythmie-Phasen können nur bewertet werden, wenn daneben keine Veränderung der SWC > 30% vorliegt. Bereits Arrhythmie-Werte > 1% sind pathologisch, Werte > 15% drücken schwerwiegende neuropathische Schäden aus. Eine postprandiale Zunahme der Arrhythmie (gegenüber dem präprandialen Anteil) um > 30% ist wahrscheinlich pathologisch, und > 50% sicher als pathologisch zu bewerten.

#### 7.4.3. EGG-Befund (Datenblatt)

Exemplarisch wird der EGG-Befund eines Patienten wiedergegeben, der aus der mathematischen Aufbereitung und Auswertung der Rohdaten (Fourier-Transformation [EGG DWPack in Matlab R2019a]) entsteht.

**Befund vor PVI**

| ID: 2021-30 | Dominante Frequenz |        |        |        | Dominante Frequenz (ØK1-K4) | Klassifizierung   |                   |                   |                   |        |        |  |
|-------------|--------------------|--------|--------|--------|-----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|--------|--|
|             | (K1)               | (K2)   | (K3)   | (K4)   |                             | Normogastrie (K1) | Normogastrie (K2) | Normogastrie (K3) | Normogastrie (K4) |        |        |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 2,62   | 2,42   | 2,62   | 2,63                        | 80,0%             | 60,0%             | 60,0%             | 80,0%             | 70,0%  | 7,5%   |  |
|             | postprandial       | 3,03   | 3,03   | 3,03   | 3,03                        | 100,0%            | 100,0%            | 100,0%            | 100,0%            | 100,0% | 0,0%   |  |
|             | post vs. prä       | 15,7%  | 25,4%  | 15,3%  | 6,2%                        | 15,7%             | 25,4%             | 15,3%             | 6,2%              | 15,2%  | 15,2%  |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 10,0%  | 30,0%  | 40,0%  | 10,0%                       | 10,0%             | 30,0%             | 40,0%             | 10,0%             | 22,5%  | 0,0%   |  |
|             | postprandial       | 0,0%   | 0,0%   | 0,0%   | 0,0%                        | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%   | 0,0%   |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 10,0%  | 0,0%   | 0,0%   | 0,0%                        | 10,0%             | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%   | 7,5%   |  |
|             | postprandial       | 0,0%   | 0,0%   | 0,0%   | 0,0%                        | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%              | 0,0%   | 0,0%   |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 63,7%  | 24,1%  | 18,9%  | 18,9%                       | 63,7%             | 24,1%             | 18,9%             | 18,9%             | 31,4%  | 5,9%   |  |
|             | postprandial       | 4,2%   | 4,2%   | 7,4%   | 7,9%                        | 4,2%              | 4,2%              | 7,4%              | 7,9%              | 5,9%   | 5,9%   |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 19,9%  | 19,4%  | 19,6%  | 19,3%                       | 19,9%             | 19,4%             | 19,6%             | 19,3%             | 19,5%  | 22,0%  |  |
|             | postprandial       | 21,9%  | 23,4%  | 21,9%  | 20,9%                       | 21,9%             | 23,4%             | 21,9%             | 20,9%             | 22,0%  | 22,0%  |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 54,7%  | 53,6%  | 52,4%  | 54,5%                       | 54,7%             | 53,6%             | 52,4%             | 54,5%             | 53,8%  | 55,2%  |  |
|             | postprandial       | 57,2%  | 52,3%  | 55,3%  | 56,0%                       | 57,2%             | 52,3%             | 55,3%             | 56,0%             | 55,2%  | 55,2%  |  |
| EGG vor PVI | präprandial        | 70,0%  | 50,0%  | 80,0%  | 70,0%                       | 70,0%             | 50,0%             | 80,0%             | 70,0%             | 60,0%  | 80,0%  |  |
|             | postprandial       | 100,0% | 100,0% | 100,0% | 100,0%                      | 100,0%            | 100,0%            | 100,0%            | 100,0%            | 100,0% | 100,0% |  |

präprandial

postprandial

Befund nach PVI

| ID: 2021-30  | Dominante Frequenz                  |                                     |                                     |                | Dominante Leistung |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------|-------|-------|-------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------|----------------|-------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|  | (K1)                                | (K2)                                | (K3)                                | (K4)           | (K1)               | (K2)  | (K3)  | (K4)  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 2,81                                | 2,28                                | 2,75                                | 2,61           | 42,31              | 41,71 | 44,17 | 43,48 |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 2,90                                | 2,82                                | 3,56                                | 3,27           | 49,10              | 47,54 | 49,52 | 56,71 |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| post vs. prä   | 3,4%                                | 23,8%                               | 36,7%                               | 25,3%          | 16,0%              | 14,0% | 12,1% | 30,4% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klassifizierung Normogastrie (K1)</th> <th>Klassifizierung Normogastrie (K2)</th> <th>Klassifizierung Normogastrie (K3)</th> <th>Klassifizierung Normogastrie (K4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100,0%</td> <td>50,0%</td> <td>20,0%</td> <td>80,0%</td> </tr> <tr> <td>100,0%</td> <td>100,0%</td> <td>66,7%</td> <td>83,3%</td> </tr> <tr> <td>62,5%</td> <td>87,5%</td> <td>80,0%</td> <td>87,5%</td> </tr> </tbody> </table>   |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Klassifizierung Normogastrie (K1)   | Klassifizierung Normogastrie (K2)   | Klassifizierung Normogastrie (K3)   | Klassifizierung Normogastrie (K4)   | 100,0%         | 50,0%          | 20,0% | 80,0% | 100,0% | 100,0% | 66,7% | 83,3% | 62,5%  | 87,5% | 80,0% | 87,5% |       |       |       |       |
| Klassifizierung Normogastrie (K1)  | Klassifizierung Normogastrie (K2)   | Klassifizierung Normogastrie (K3)   | Klassifizierung Normogastrie (K4)   |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 100,0%   | 50,0%                               | 20,0%                               | 80,0%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 100,0%   | 100,0%                              | 66,7%                               | 83,3%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 62,5%  | 87,5%                               | 80,0%                               | 87,5%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 100,0%                              | 50,0%                               | 20,0%                               | 80,0%          | 0,0%               | 50,0% | 70,0% | 10,0% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 100,0%                              | 100,0%                              | 66,7%                               | 83,3%          | 0,0%               | 0,0%  | 16,7% | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 32,5%                               | 4,2%                                | 0,0%                                | 0,0%           | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klassifizierung Tachygastrie (K1)</th> <th>Klassifizierung Tachygastrie (K2)</th> <th>Klassifizierung Tachygastrie (K3)</th> <th>Klassifizierung Tachygastrie (K4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>10,0%</td> <td>10,0%</td> </tr> <tr> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>16,7%</td> <td>16,7%</td> </tr> <tr> <td>5,0%</td> <td>8,3%</td> <td>10,0%</td> <td>5,0%</td> </tr> </tbody> </table>   |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Klassifizierung Tachygastrie (K1)   | Klassifizierung Tachygastrie (K2)   | Klassifizierung Tachygastrie (K3)   | Klassifizierung Tachygastrie (K4)   | 0,0%           | 0,0%           | 10,0% | 10,0% | 0,0%   | 0,0%   | 16,7% | 16,7% | 5,0%   | 8,3%  | 10,0% | 5,0%  |       |       |       |       |
| Klassifizierung Tachygastrie (K1)  | Klassifizierung Tachygastrie (K2)   | Klassifizierung Tachygastrie (K3)   | Klassifizierung Tachygastrie (K4)   |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 0,0%   | 0,0%                                | 10,0%                               | 10,0%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 0,0%   | 0,0%                                | 16,7%                               | 16,7%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 5,0%   | 8,3%                                | 10,0%                               | 5,0%                                |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 0,0%                                | 0,0%                                | 10,0%                               | 10,0%          | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 0,0%                                | 0,0%                                | 16,7%                               | 16,7%          | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%           | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klassifizierung Arrhythmie (K1)</th> <th>Klassifizierung Arrhythmie (K2)</th> <th>Klassifizierung Arrhythmie (K3)</th> <th>Klassifizierung Arrhythmie (K4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> </tr> <tr> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> <td>0,0%</td> </tr> </tbody> </table>  |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Klassifizierung Arrhythmie (K1)     | Klassifizierung Arrhythmie (K2)     | Klassifizierung Arrhythmie (K3)     | Klassifizierung Arrhythmie (K4)     | 0,0%           | 0,0%           | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%   | 0,0%   | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%   | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |       |       |       |       |
| Klassifizierung Arrhythmie (K1)  | Klassifizierung Arrhythmie (K2)     | Klassifizierung Arrhythmie (K3)     | Klassifizierung Arrhythmie (K4)     |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 0,0%   | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 0,0%   | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 0,0%   | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%           | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%           | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%                                | 0,0%           | 0,0%               | 0,0%  | 0,0%  | 0,0%  |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Instabilität Leistung (K1)</th> <th>Instabilität Leistung (K2)</th> <th>Instabilität Leistung (K3)</th> <th>Instabilität Leistung (K4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>9,4%</td> <td>21,9%</td> <td>40,1%</td> <td>42,3%</td> </tr> <tr> <td>8,5%</td> <td>14,9%</td> <td>55,4%</td> <td>59,7%</td> </tr> <tr> <td>-54,4%</td> <td>-2,1%</td> <td>21,3%</td> <td>23,4%</td> </tr> <tr> <td>4,3%</td> <td>10,6%</td> <td>48,1%</td> <td>51,8%</td> </tr> </tbody> </table>                                       |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Instabilität Leistung (K1)          | Instabilität Leistung (K2)          | Instabilität Leistung (K3)          | Instabilität Leistung (K4)          | 9,4%           | 21,9%          | 40,1% | 42,3% | 8,5%   | 14,9%  | 55,4% | 59,7% | -54,4% | -2,1% | 21,3% | 23,4% | 4,3%  | 10,6% | 48,1% | 51,8% |
| Instabilität Leistung (K1)   | Instabilität Leistung (K2)          | Instabilität Leistung (K3)          | Instabilität Leistung (K4)          |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 9,4%   | 21,9%                               | 40,1%                               | 42,3%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 8,5%   | 14,9%                               | 55,4%                               | 59,7%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| -54,4%   | -2,1%                               | 21,3%                               | 23,4%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 4,3%   | 10,6%                               | 48,1%                               | 51,8%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 9,4%                                | 21,9%                               | 40,1%                               | 42,3%          | 28,4%              | 28,4% | 28,4% | 34,6% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 8,5%                                | 14,9%                               | 55,4%                               | 59,7%          | 28,4%              | 28,4% | 28,4% | 34,6% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 28,4%                               | 28,4%                               | 28,4%                               | 34,6%          | 28,4%              | 28,4% | 28,4% | 34,6% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klassifizierung Instabilität (K1)</th> <th>Klassifizierung Instabilität (K2)</th> <th>Klassifizierung Instabilität (K3)</th> <th>Klassifizierung Instabilität (K4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>21,2%</td> <td>17,4%</td> <td>16,9%</td> <td>18,1%</td> </tr> <tr> <td>19,1%</td> <td>17,6%</td> <td>16,2%</td> <td>17,2%</td> </tr> <tr> <td>-54,4%</td> <td>-2,1%</td> <td>21,3%</td> <td>23,4%</td> </tr> <tr> <td>4,3%</td> <td>10,6%</td> <td>48,1%</td> <td>51,8%</td> </tr> </tbody> </table>         |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Klassifizierung Instabilität (K1)   | Klassifizierung Instabilität (K2)   | Klassifizierung Instabilität (K3)   | Klassifizierung Instabilität (K4)   | 21,2%          | 17,4%          | 16,9% | 18,1% | 19,1%  | 17,6%  | 16,2% | 17,2% | -54,4% | -2,1% | 21,3% | 23,4% | 4,3%  | 10,6% | 48,1% | 51,8% |
| Klassifizierung Instabilität (K1)  | Klassifizierung Instabilität (K2)   | Klassifizierung Instabilität (K3)   | Klassifizierung Instabilität (K4)   |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 21,2%  | 17,4%                               | 16,9%                               | 18,1%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 19,1%  | 17,6%                               | 16,2%                               | 17,2%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| -54,4%   | -2,1%                               | 21,3%                               | 23,4%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 4,3%   | 10,6%                               | 48,1%                               | 51,8%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 21,2%                               | 17,4%                               | 16,9%                               | 18,1%          | 18,4%              | 18,4% | 18,4% | 17,5% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 19,1%                               | 17,6%                               | 16,2%                               | 17,2%          | 17,5%              | 17,5% | 17,5% | 17,5% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 18,4%                               | 17,5%                               | 17,5%                               | 17,5%          | 17,5%              | 17,5% | 17,5% | 17,5% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Klassifizierung Leistung Tachy (K1)</th> <th>Klassifizierung Leistung Tachy (K2)</th> <th>Klassifizierung Leistung Tachy (K3)</th> <th>Klassifizierung Leistung Tachy (K4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>51,4%</td> <td>56,7%</td> <td>57,1%</td> <td>57,3%</td> </tr> <tr> <td>55,7%</td> <td>58,2%</td> <td>60,9%</td> <td>60,1%</td> </tr> <tr> <td>55,6%</td> <td>55,6%</td> <td>55,6%</td> <td>55,6%</td> </tr> <tr> <td>58,7%</td> <td>58,7%</td> <td>58,7%</td> <td>58,7%</td> </tr> </tbody> </table> |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Klassifizierung Leistung Tachy (K1) | Klassifizierung Leistung Tachy (K2) | Klassifizierung Leistung Tachy (K3) | Klassifizierung Leistung Tachy (K4) | 51,4%          | 56,7%          | 57,1% | 57,3% | 55,7%  | 58,2%  | 60,9% | 60,1% | 55,6%  | 55,6% | 55,6% | 55,6% | 58,7% | 58,7% | 58,7% | 58,7% |
| Klassifizierung Leistung Tachy (K1)  | Klassifizierung Leistung Tachy (K2) | Klassifizierung Leistung Tachy (K3) | Klassifizierung Leistung Tachy (K4) |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 51,4%  | 56,7%                               | 57,1%                               | 57,3%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 55,7%  | 58,2%                               | 60,9%                               | 60,1%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 55,6%  | 55,6%                               | 55,6%                               | 55,6%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 58,7%  | 58,7%                               | 58,7%                               | 58,7%                               |                |                    |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 51,4%                               | 56,7%                               | 57,1%                               | 57,3%          | 55,6%              | 55,6% | 55,6% | 55,6% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 55,7%                               | 58,2%                               | 60,9%                               | 60,1%          | 58,7%              | 58,7% | 58,7% | 58,7% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 55,6%                               | 55,6%                               | 55,6%                               | 55,6%          | 58,7%              | 58,7% | 58,7% | 58,7% |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kopplung K1-K2</th> <th>Kopplung K1-K3</th> <th>Kopplung K1-K4</th> <th>Kopplung K2-K3</th> <th>Kopplung K2-K4</th> <th>Kopplung K3-K4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50,0%</td> <td>20,0%</td> <td>70,0%</td> <td>50,0%</td> <td>60,0%</td> <td>40,0%</td> </tr> <tr> <td>100,0%</td> <td>66,7%</td> <td>66,7%</td> <td>50,0%</td> <td>66,7%</td> <td>66,7%</td> </tr> </tbody> </table>  |                                     |                                     |                                     |                |                    |       |       |       | Kopplung K1-K2                      | Kopplung K1-K3                      | Kopplung K1-K4                      | Kopplung K2-K3                      | Kopplung K2-K4 | Kopplung K3-K4 | 50,0% | 20,0% | 70,0%  | 50,0%  | 60,0% | 40,0% | 100,0% | 66,7% | 66,7% | 50,0% | 66,7% | 66,7% |       |       |
| Kopplung K1-K2   | Kopplung K1-K3                      | Kopplung K1-K4                      | Kopplung K2-K3                      | Kopplung K2-K4 | Kopplung K3-K4     |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 50,0%  | 20,0%                               | 70,0%                               | 50,0%                               | 60,0%          | 40,0%              |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| 100,0%   | 66,7%                               | 66,7%                               | 50,0%                               | 66,7%          | 66,7%              |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| präprandial  | 50,0%                               | 20,0%                               | 70,0%                               | 50,0%          | 60,0%              |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| postprandial   | 100,0%                              | 66,7%                               | 66,7%                               | 50,0%          | 66,7%              |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |
| EGG nach PVI   | 66,7%                               | 66,7%                               | 66,7%                               | 66,7%          | 66,7%              |       |       |       |                                     |                                     |                                     |                                     |                |                |       |       |        |        |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |

## 8. Publikationen und Diskussion der Studienergebnisse

### 8.1. Gesamtkonzept

Atrio-oesophageale Fisteln sind sehr selten (1:3.000), aber aufgrund der dramatischen klinischen Auswirkungen (unbehandelte Mortalität 100%) auch als Einzelereignis relevant. Die hohe Zahl der Katheterprozeduren zur Behandlung des Vorhofflimmerns (in Deutschland jährlich mehr als 60.000 Eingriffe) führt zu einer relevanten Ereignisrate. (Quellen: Deutscher Herzbericht 2021, Leistungszahlen Herzkatheterlabore 2018 [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie])<sup>529</sup>

Die asymptomatische und klinisch verzögerte mehrwöchige Entwicklung machen eine Symptombasierte rechtzeitige Behandlung nahezu unmöglich. Studien mit dem Endpunkt der Vermeidung von Fisteln sind nicht durchführbar; durch die geringe Ereignisrate müssten mehrere 10.000 Patienten (für den Nachweis einer Halbierung der Ereignisrate von 0,1% auf 0,05% mehr als 94.000 Patienten) eingeschlossen werden.

Mukosale Oesophagus-Läsionen sind nach PVI häufig (bis zu 40%, unabhängig von der verwendeten Ablationsenergie) und in der Mehrzahl sind diese ebenfalls asymptomatisch.<sup>225,280</sup> Eine thermisch-induzierte mukosale Oesophagus-Läsion setzt eine Gewebeschädigung der tieferen Gewebeschichten voraus. Ort der Katheterablation ist die linksatriale Hinterwand, die thermische Energie (bei Hochfrequenzstrom durch Widerstandserhitzung des Gewebes [„resistive heating“] induziert) wird passiv weitergeleitet („conductive heating“).<sup>233</sup> Das Gewebe zwischen linksatrialer Hinterwand und Speiseröhre weist dabei höhere Temperaturen auf als die tieferen Oesophagus-Wandschichten, und diese wiederum höhere als die Mukosa (Temperaturgradient mit zunehmender Entfernung vom Ablationsort). Damit sind ablationsinduzierte Schleimhaut-Läsionen des Oesophagus möglicherweise Vorstufen einer atrio-oesophagealen Fistel.<sup>225,284,495</sup>

Vordringliches Ziel der Behandlung muss die Vermeidung, und, sofern das nicht gelingt, die rechtzeitige Detektion einer Oesophagus-Läsion nach PVI sein. Nur durch strikte Überwachung und Behandlung kann bei Läsionsprogression ein fataler Verlauf abgewendet werden. Aufgrund der pathophysiologischen Entstehungsmechanismen und der großen Anzahl der Mukosa-Läsionen nach PVI können diese als Surrogat-Parameter des Risikos einer Fistelentstehung herangezogen werden.

Die Pathophysiologie der Progression einer Oesophagus-Läsion ist ungenügend verstanden. Eine sehr geringe Anzahl der Oesophagus-Läsionen schreitet zur Perforation der Oesophagus-Wand

(und Fistelbildung zu kardialen Strukturen) fort, die Mehrzahl der Mukosa-Schäden heilt ohne jegliche Beachtung (Kenntnis) oder Intervention folgenlos ab. Hierbei kann (bislang) nicht zuverlässig zugeordnet werden, welche Läsionen mit einem Progressionsrisiko einhergehen (und welche nicht).

Daher sollen in den nachfolgenden Untersuchungen Determinanten der oesophagealen Komplikationen der Katheterablation des Vorhofflimmerns betrachtet werden. Durch ausgedehnte prä- und postprozedurale diagnostische Untersuchungen, die weit über das Ausmaß der klinischen Routine hinausgehen, soll ein verbessertes Verständnis der pathophysiologischen Prozesse erreicht und mögliche Vermeidungs- oder Behandlungsstrategien abgeleitet werden.

Die vorliegenden Untersuchungen zur Identifikation von Einflussgrößen für die Entstehung einer Oesophagus-Läsion durch die Vorhofflimmern-Ablation beinhalten

- eine differenzierte Auswertung und Bewertung der intraluminal gemessenen Oesophagus-Temperaturen,
- die Erfassung von Oesophagus-Schäden (vor und nach PVI), die auch Hinweise auf eine vorbestehende Vulnerabilität der Oesophagus-Wand geben,
- sowie morphologische und funktionelle Beeinträchtigungen der Oesophagus- und Magenmotilität, die der bildgebenden Diagnostik entgehen können.

Die angewendeten Verfahren werden in den meisten elektrophysiologischen Zentren nicht oder nicht umfänglich eingesetzt. Intention der nachfolgenden Studien ist der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn und weniger die Erarbeitung von Handlungsanweisungen und klinischen Empfehlungen.

## 8.2. Verzeichnis der Publikationen der Kumulativschrift

Die angefertigten Untersuchungen sind in folgenden Publikationen wiedergegeben (Tab. 2, Anhang im Kap. 13). Zusätzlich sind in der Tabelle zwei nicht-publizierte Analysen des Oesophagus-Temperaturmonitorings (Kap. 8.6.7 und 8.6.8) benannt.

*Tabelle 2: Verzeichnis der Publikationen der Kumulativ-Habilitationsschrift*

| Kapitel (8)<br>Anhang (13)     | Titel – Autor<br>Journal – DOI  |
|--------------------------------|---|
| 8.3.<br>13.1                   | <b>Esophageal lesions following pulmonary vein isolation with a new duty-cycled phased radiofrequency ablation catheter</b><br>D. Grosse Meininghaus, O. Al-Taie, H. Zünckel, W. Fischbach, T. Deist, J.C. Geller<br>Eur Heart J (2011). DOI: 10.1093/eurheartj/her324 (Abstract)   |
| 8.3.<br>13.2                   | <b>Oesophagusläsionen nach Pulmonalvenenisolation mit phasenverschobener Radiofrequenzablation (PVAC): Ist ein Temperaturmonitoring erforderlich?</b><br>D. Große Meininghaus, H. Zünckel, T. Deist, J.C. Geller<br>Clin Res Cardiol (2012). DOI: 10.1007/s00392-012-0505-6 (Abstract)  |
| 8.3.<br>13.3                   | <b>100 Pulmonalvenenisolationen mit PVAC-Katheter – Erfahrungen eines Einzelzentrums</b><br>D. Große Meininghaus, H. Zünckel<br>Herzschr Elektrophys (2013). DOI: 10.1007/s00399-013-0289-z (Abstract)  |
| 8.4.<br>13.4                   | <b>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</b><br>D. Grosse Meininghaus, K. Blembel, C. Waniek, J. Kruells-Muench, H. Ernst, et al.<br>Heart Rhythm (2021). DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.02.003 |
| 8.5.<br>13.5                   | <b>Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation</b><br>D. Grosse Meininghaus, R. Freund, L. Heimbäecher, T. Kleemann, et al.<br>Clin Res Cardiol (2022). DOI: 10.1007/s00392-022-02050-x   |
| 8.5.<br>13.6                   | <b>Impact of preprocedural upper gastrointestinal endoscopy for pulmonary vein isolation – A single-center experience of 400 patients</b><br>D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann<br>Eur Heart J (2022). DOI: 10.1093/eurheartj/ehab849.029 (Abstract)   |
| 8.6.<br>13.7                   | <b>Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation</b><br>D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann, J.C. Geller<br>J Cardiovasc Electrophysiol (2022). DOI: 10.1111/jce.15509  |
| 8.6.5.<br>13.8                 | <b>Asymptomatic esophageal perforation following high-power short-duration pulmonary vein isolation – A case of conservative cure</b><br>D. Grosse Meininghaus, R. Freund, A. Kushnir, B. Koerber, J.C. Geller, T. Kleemann<br>HeartRhythm Case Reports (2022). DOI: 10.1016/j.hrcr.2022.07.005   |
| 8.7.<br>13.9                   | <b>Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrigraphy: The Side Effects of Pulmonary vein Isolation in Atrial fibrillation (SEPIA) study</b><br>D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann, J.C. Geller, H. Matthes<br>J Cardiovasc Electrophysiol (2023). DOI: 10.1111/jce.15820  |
| <b>Nicht publizierte Daten</b> |   |
| 8.6.7                          | Präventives Oesophagus-Temperaturmonitoring   |
| 8.6.8                          | LET-Analysen für die Cryoballon-PVI   |

### 8.3. Oesophagus-Läsionen mit PVAC-Katheter

Neben den Cryoballon-Ablationskathetern als sog. „Single-Shot-Devices“, die mit einer einzigen Applikation die Isolation einer Pulmonalvene ermöglichen, werden auch Hochfrequenzstrom-Katheter mit zirkulärer Anordnung der Ablationselektroden eingesetzt. Der PVAC (Pulmonary Vein Ablation Catheter) besteht aus 10 Elektroden, die sowohl unipolare RF-Applikationen (von der Katheterelektrode zur Indifferenzelektrode auf der Haut, der übliche Energietransfer während RF-Ablationen), als auch bipolare Ablationen (mit „Heat“ und „Sink“ der Energie in zwei benachbarten Katheterelektroden) erlauben. Die maximale Leistung für jede Einzelelektrode beträgt 10 Watt (in Summe bei Aktivierung aller Elektroden 100 Watt). Der Anteil unipolaren zu bipolaren Hochfrequenzstrom kann in Stufen eingestellt werden (1:1 bis 1:4).<sup>530-536</sup> Gerade durch den bipolaren Ablationsanteil soll eine geringere Eindringtiefe sichergestellt werden, sodass Kollateralschäden tieferer Schichten (im engeren Sinne des Oesophagus) vermieden werden. Demgegenüber erlaubt die vorgegebene fixe Katheterform nicht, die Leistung in Nachbarschaft des Oesophagus anzupassen (zu reduzieren) oder den Wandkontakt zu dosieren, allerdings können einzelne Elektroden „ausgeschaltet werden“.

Die Untersuchung von 70 Patienten mit PVAC-PVI im Jahr 2011 konnte bei zwei Patienten (3%) thermische Oesophagus-Läsionen nachweisen (Endoskopie am dritten Tag erfolgt). Eine Temperaturüberwachung des Oesophagus wurde nicht eingesetzt wegen der oben dargestellten theoretisch geringeren Eindringtiefe der Ablationsenergie.<sup>537</sup> Der anatomische Verlauf des Oesophagus wurde mit Bariumpaste kontrastiert (Abb. 26) und der unipolare Ablationsanteil (mit größerer Eindringtiefe) an der Hinterwand in der Nähe des Oesophagus (Distanz < 6 mm) gegenüber dem bipolaren Anteil reduziert.<sup>365</sup> Mit dem Barium-Beschlag an der Oesophagus-Wand konnten während der Vorhofflimmern-Ablation die Lage, die laterale Ausdehnung und Bewegungen des Oesophagus (ohne Instrumentation), sowie auch thermische Einwirkungen auf die Oesophagus-Wand (sichtbare Kontraktionen) erkannt werden.<sup>538</sup>

Eine zweite Untersuchung fand bei endoskopischer Kontrolle thermische Oesophagus-Läsionen bei zwei von 100 Patienten, die abermals ohne Oesophagus-Temperaturmonitoring mit PVAC behandelt wurden.<sup>539</sup> Die systematische Analyse von 100 PVAC-Prozeduren der Jahre 2011-2013 konnte ebenfalls nur bei 3% oberflächliche Oesophagus-Läsionen dokumentieren.<sup>540</sup>

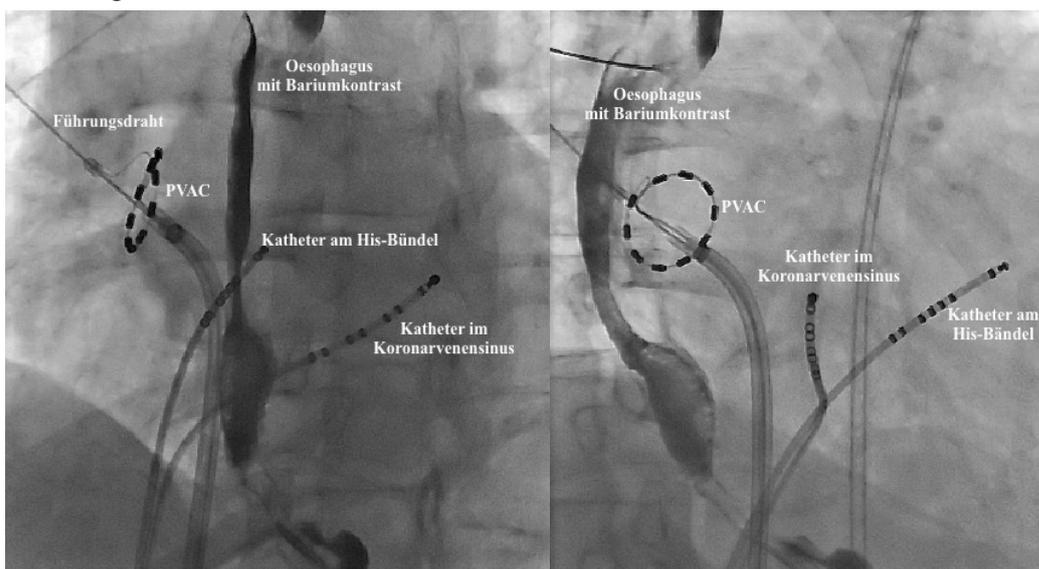
Allen drei Untersuchungen ist gemeinsam, dass auf ein Temperaturmonitoring des Oesophagus bewusst verzichtet wurde. Anpassungen der Ablationsleistung (unipolarer Ablationsanteil) wurden lediglich mit Rücksicht auf die anatomische Nähe zum Oesophagus vorgenommen. Eine systematische Wiederholung der Endoskopie (Verlaufskontrolle der thermischen Läsionen) fand nicht

statt, die klinische Kontrolle konnte schwerwiegende Komplikationen (z.B. das Entstehen einer atrio-oesophagealen Fistel) ausschließen. Eine Beurteilung der Effekte auf tiefere Wandschichten (unabhängig vom Vorliegen oder dem Ausschluss einer Mukosa-Läsion) war nicht vorgesehen und alleine mit Endoskopie nicht möglich.

Die geringe Anzahl der Patienten mit Mukosa-Läsionen (2-3%) trotz fehlender Informationen zu den Oesophagus-Temperaturen wurde der geringen Ablationsleistung zugeschrieben. Bedenken zur Langzeiteffektivität der mit PVAC erzeugten Ablationsläsionen (aufgrund pathophysiologischer Überlegungen zur niedrigen Ablationsleistung und fehlender Informationen zum Wandkontakt), und Berichte über eine erhöhte Anzahl asymptomatischer zerebraler Läsionen (detektiert im Schädel-MRT) haben die weitere Verbreitung dieses Katheters eingeschränkt, auch wenn dieser immer noch verfügbar und in einigen Zentren im Einsatz ist.<sup>209,213,214</sup> Die Kontrastierung des Oesophagus mit Bariumpaste<sup>541</sup> wird nur selten angewendet, da Bedenken über eine mögliche Aspiration der Paste in Rückenlage unter Analgosedierung (mit theoretischen Überlegungen zum Risiko pulmonaler Infektionen) geäußert wurden.<sup>542</sup>

Die diskutierte ursächliche Verknüpfung einer sehr niedrigen Ablationsleistung mit einer geringen Anzahl an Oesophagus-Läsionen gab Anlass zu den Überlegungen zur Temperatur-gesteuerten Leistungsreduktion als Möglichkeit zur Vermeidung von Mukosa-Läsionen in der IsoSave-Studie (Kap. 8.4<sup>267</sup>).

Abbildung 26: Pulmonalvenenisolation mit PVAC



Röntgenanatomie in links-schräger (linkes Bild) und rechts-schräger (rechtes Bild) Projektion. Der Oesophagus ist mit Bariumpaste kontrastiert. PVAC-Katheter am Ostium der rechten oberen Pulmonalvene, der Führungsdraht verläuft in der Vene. Elektrophysiologie-Katheter am His-Bündel und im Koronarvenensinus.

## 8.4. Temperatur-gesteuerte Reduktion der Ablationsleistung

*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*<sup>267</sup>

### 8.4.1. Hinleitung

Trotz fehlender wissenschaftlicher Evidenz für den Nutzen einer Temperaturmessung im Oesophagus stellt deren Überwachung die einzige in Echtzeit während der Untersuchung verfügbare Methode dar, Hinweise über eine thermische Beeinträchtigung des Oesophagus zu erhalten. Die Leitlinien empfehlen ein LET-Monitoring und eine Reduktion der Ablationsleistung an der linksatrialen Hinterwand zur Vermeidung von Oesophagus-Schäden.<sup>15</sup> Eine LET-gesteuerte Reduktion der Ablationsleistung müsste zu einer Reduktion der Zahl der Oesophagus-Läsionen beitragen.

Die publizierten Daten beantworten diese Frage nicht. In zahlreichen Studien wurde eine fixe Reduktion der Leistung an der linksatrialen Hinterwand (zum Teil unabhängig von LET-Messwerten) umgesetzt.<sup>262-264,266,371</sup> (vgl. Kap. 6.2.3; 6.2.4; 7.3) Gleichzeitig waren Temperaturanstiege im Oesophagus Anlass zu einer Unterbrechung der RF-Ablation, und hierdurch könnte möglicherweise die Effektivität der Behandlung beeinträchtigt werden.<sup>319</sup> Drittens wurden endoskopische Kontrollen selten systematisch und überwiegend Symptom-getriggert oder abhängig vom Überschreiten eines LET-Grenzwerts durchgeführt. Verschiedene Modelle der Temperatursonden erschweren die Vergleichbarkeit der Daten (uni- und multipolare Sonden, ungeschirmte und geschirmte Temperatursensoren).<sup>439</sup>

Zusätzlich erlaubt eine postprozedurale Oesophagoskopie im Einzelfall nicht, zwischen vorbestehenden, mechanisch-induzierten und ablationsbedingten Schleimhaut-Läsionen zu unterscheiden.<sup>252</sup> Eine Endoskopie vor PVI könnte über die Genese der Oesophagus-Läsionen hinaus Informationen für die Untersuchungsplanung und Untersuchungsdurchführung liefern: Erosionen und Ulzerationen des Magens beeinflussen die PVI nicht direkt, nehmen allerdings auf die peri-prozedurale und postprozedurale Antikoagulation Einfluss; malignitätsverdächtige Befunde sollten vor der PVI einer Abklärung zugeführt werden.<sup>323</sup>

Diese Gesichtspunkte wurden in einer (ersten) randomisierten Studie untersucht, in der PVI-Patienten in zwei Gruppen (mit bzw. ohne Oesophagus-Temperaturmonitoring einschl. hieraus resultierender Anpassungen der RF-Ablationsleistung) zugeteilt wurden.

#### 8.4.2. Hypothese

Die **ISOSAVE**-Studie („Die Isolierte Oesophagus-Temperatursonde führt zu zusätzlicher Sicherheit bei der Ablation von Vorhofflimmern durch Reduktion von neuen Oesophagus-Läsionen“) sollte den Nutzen einer Temperaturmessung im Oesophagus-Lumen zur Vermeidung ablationsinduzierter Mukosa-Läsionen untersuchen, wobei das Überschreiten vordefinierter LET-Grenzwerte zu einer schrittweisen und weitgehenden Reduktion der Ablationsleistung an der linksatrialen Hinterwand führte.

Darüber hinaus sollte der Stellenwert einer systematischen Endoskopie nach PVI zur vollständigen Erfassung thermisch-induzierter Oesophagus-Läsionen bewertet werden. Zusätzlich wurde der Stellenwert einer präprozeduralen Oesophagoskopie bezüglich oesophagealer Vorbefunde (Vulnerabilität des Oesophagus durch Inflammation, vorbestehende und mechanische Läsionen) und hiermit erhobener Zufallsbefunde (malignitätsverdächtige Befunde, Magenzulzera) für die Untersuchungsplanung betrachtet.

Abschließend sollte der Nutzen eines Temperaturmonitorings mit dem hiermit verbundenen Instrumentierungsrisiko (durch das Einführen einer Temperatursonde) abgewogen werden.

#### 8.4.3. Abstract<sup>267</sup>

**Background** Endoscopically detected esophageal lesions (EDEL) are common following pulmonary vein isolation (PVI) and may progress to atrio-esophageal fistula (AEF).

**Objective** To study (1) the benefit of luminal esophageal temperature (LET) monitoring and (2) the impact of esophagogastroduodenoscopy (EGD) to detect EDEL and define preexisting lesions. The primary endpoint was the number of ablation-induced lesions.

**Methods** Patients with atrial fibrillation were randomized to PVI with (LET[+]) and without (LET[-]) LET-monitoring. All patients underwent EGD before and after PVI. Ablation power at the left atrial (LA) posterior wall was limited to 25W in all, and titrated to a minimum of 10W guided by esophageal temperature in the LET[+] group.

**Results** 86 patients (67±10 years, 57% male) were included, 44 in the LET[+] and 42 in the LET[-] group. PVI was achieved in all, additional linear LA lesions were done in 50%.

Eight patients developed EDEL, six in the LET[+] and two in LET[-] group (p: n.s.). Whereas LET < 41°C did not differentiate with regard to EDEL formation, temperature overshooting > 42°C was associated with a higher risk for new EDEL.

Two-thirds of the patients showed incidental findings (esophagitis, gastric ulcer) on preprocedural EGD, eight esophageal lesions were preexisting. Four patients in the LET[+] group developed epistaxis following insertion of the probe.

**Conclusion** Monitoring of the luminal esophageal temperature does not prevent ablation-induced esophageal lesions. Patients without temperature surveillance were not at higher risk, but temperatures  $\geq 42^{\circ}\text{C}$  were associated with increased likelihood of mucosal lesions.

#### 8.4.4. Zusammenfassung

Oesophageale Läsionen stellen möglicherweise eine Vorstufe schwerwiegenderer Komplikationen (Perforation und Fistelbildung des Oesophagus zu kardialen Strukturen) dar.<sup>225,284</sup> Patienten mit RF-Ablation des Vorhofflimmerns wurden randomisiert in eine Gruppe mit LET-Monitoring und eine Gruppe ohne Überwachung. (Abb. 27)

Während in der nicht LET-überwachten Gruppe die Leistung an der linksatrialen Hinterwand (in Nachbarschaft zum Oesophagus) konstant auf 25 Watt reduziert wurde, folgte die Reduktion in der LET-überwachten Gruppe einem differenzierten Schema mit Leistungsreduktion ab einer LET von  $39^{\circ}\text{C}$  bis auf 10 Watt bei Oesophagus-Temperaturen von  $41\text{-}42^{\circ}\text{C}$  (Leistungsabbruch  $> 42^{\circ}\text{C}$ ).

Die statistische Annahme einer Reduktion der Anzahl der Oesophagus-Läsionen durch die Temperatur-gesteuerte Leistungsreduktion auf ein Drittel (im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne LET-Monitoring) führte zu einer Fahlzahlkalkulation von 84 Patienten. Die Patienten wurden binnen 24 bis 72 Stunden endoskopisch untersucht, um thermisch-induzierte Oesophagus-Läsionen zu detektieren.

Trotz dieser weitgehenden Leistungsreduktion konnte auch in der Gruppe mit LET-Monitoring der prozedurale Endpunkt (PVI) für alle Patienten (und alle Venen) akut erreicht werden. Nach drei Monaten konnten keine Unterschiede in der mittelfristigen Effektivität zwischen beiden Behandlungsgruppen gefunden werden.

Abbildung 27: IsoSave: Flowchart und primärer Endpunkt

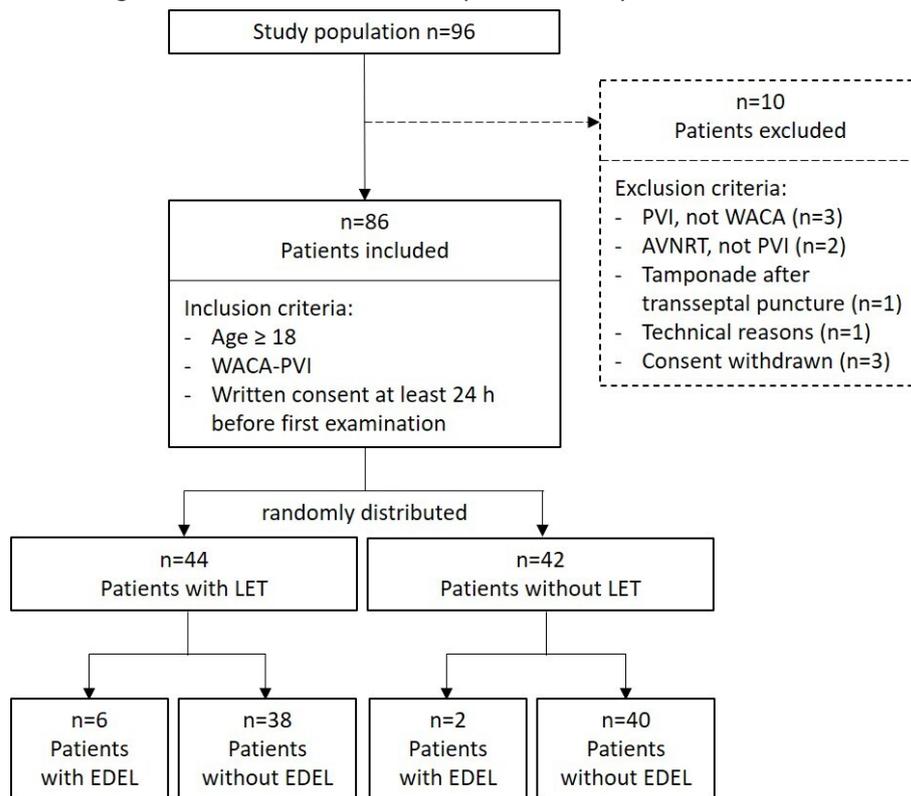


Abbildung entnommen aus der Originalpublikation.<sup>267</sup>

Abweichend vom Vorgehen in anderen publizierten Studien ergänzten wir die Untersuchungen um zwei weitere Gesichtspunkte:

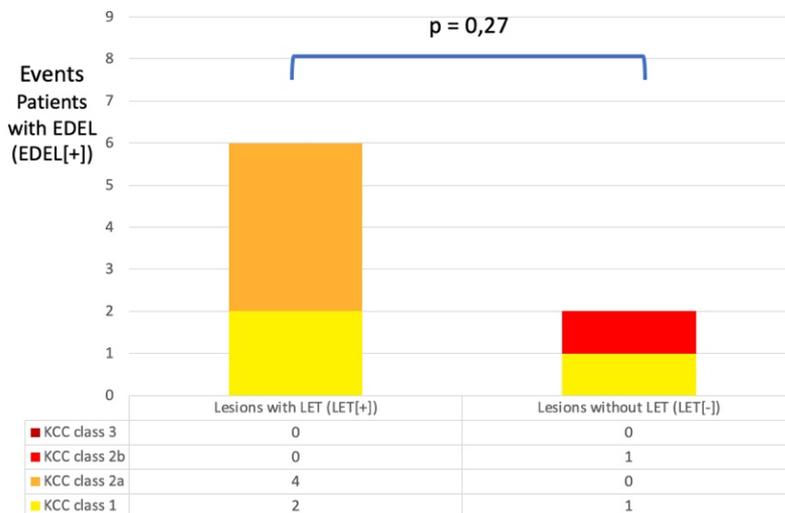
1. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Endoskopie nach PVI eine Spiegelung vor der PVI. Hierdurch sollten zweifelsfrei nicht-thermische (mechanische oder vorbestehende) Läsionen des unteren Oesophagus-Drittels differenziert werden, die nicht mit einem erhöhten Risiko einer Läsionsprogression einhergehen (keine Nekrose tieferer Gewebeschichten). Thermische Läsionen entstehen im Unterschied zu mechanischen Läsionen von außen nach innen. In dieser Studie wurden (erstmalig) perioesophageale Veränderungen hinsichtlich der verschiedenen Mechanismen der Läsionsentstehung im Oesophagus berücksichtigt. In den nachfolgenden Studien (Kap. 8.5-8.<sup>7220,285,286</sup>) wurde die Bildgebung auf den perioesophagealen Raum erweitert (Endosonographie).
2. Die Isolation der Pulmonalvenen kann mit unterschiedlichen RF-Ablationskonzepten erreicht werden, die die linksatriale Hinterwand in unterschiedlichem Ausmaß einbeziehen (WACA oder Single-Ring-Isolation).<sup>108,109,351-353</sup> Zusätzlich können ergänzende Läsionen (z.B. lineare Ablationen und/oder Beseitigung fraktionierter Potentiale) angelegt werden. Nur Applikationen an der linksatrialen Hinterwand erfolgen in Nachbarschaft des Oesophagus und können daher thermische Schäden hervorrufen. Für die gemeinsame Betrachtung der

verschiedenen Strategien haben wir (erstmalig in dieser Studie) die kumulative Energie des Hochfrequenzstroms (in Kilo-Joule) berechnet. Diese physikalische Kenngröße integriert die unterschiedlichen Einzelfaktoren der Läsionsgenerierung (Leistung, Zeitdauer und Anzahl der Läsionen) und erlaubt die Auswertung unabhängig vom individuellen Vorgehen. Beispiel: ein vorgegebener LSI kann bei höherer Ablationsleistung mit einer kürzeren Applikationsdauer erreicht werden (und umgekehrt). Die kumulativ applizierte Energie (an der linksatrialen Hinterwand) wurde auch in allen weiteren Studien als Einflussgröße der RF-Ablation auf den Oesophagus herangezogen.

Zusammenfassend konnte in der Studie keine Reduktion thermischer Oesophagus-Läsionen durch die Oesophagus-Temperatur-gesteuerte Reduktion der Ablationsleistung festgestellt werden. In der LET-überwachten Gruppe wurden sechs thermische Oesophagus-Läsionen nachgewiesen, in der Nicht-LET-überwachten Gruppe mit konstanter Ablationsleistung an der Hinterwand zwei. (Abb. 28) Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant.

Abbildung 28: IsoSave: Oesophageale Läsionen (EDEL) mit und ohne Temperaturmonitoring

Thermally-induced Endoscopically Detected Esophageal Lesions (EDEL) with/without Luminal Esophageal Temperature (LET) Monitoring



KCC – Kansas City Classification (Yarlagadda et al., 2019)  
 1 – erosion; 2a – shallow ulcer; 2b – deep ulcer; 3 – perforation

Primärer Endpunkt der IsoSave-Studie: Keine Reduktion von thermischen Oesophagus-Läsionen durch die Temperatur-gesteuerte Reduktion der Ablationsleistung. Farblich und in der Tabelle unter der Graphik ist die Aufteilung der Läsionen auf die verschiedenen Schweregrade (nach Kansas-City-Classification<sup>225</sup>) dargestellt. Abbildung entnommen aus der Originalpublikation.<sup>267</sup>

Während für Oesophagus-Temperaturen > 41°C nur ein Trend zu vermehrten Oesophagus-Läsionen erkennbar war, konnte ein überschießender Temperaturanstieg > 42°C als einziger unabhängiger

Prädiktor einer Oesophagus-Läsion identifiziert werden. Diese Information konnte allerdings nicht zur Vermeidung von Oesophagus-Läsionen beitragen, da zu diesem Zeitpunkt die Energieapplikation bereits beendet war. Die Patienten ohne LET-Überwachung hatten (auch ohne diese Information) kein erhöhtes Risiko einer Oesophagus-Läsion.

Der hohe Grenzwert der gewählten LET-Schwelle, an der die RF-Energieabgabe unterbrochen wurde (mit 42°C deutlich höher als in vergleichbaren Studien (Halm et al. berichteten keine Läsionen < 41°C)<sup>266</sup>, erfolgte unter der Überlegung einer (weit über bisher beschriebene Reaktionsweisen hinausgehenden) Leistungsreduktion (bis auf 10 Watt) zur Gewährleistung einer effektiven Behandlung (Isolation der Pulmonalvenen).

Zwei Drittel der Patienten wiesen vorbestehende Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes auf, die bei 5/84 Patienten eine weitere Diagnostik nach sich zogen (Ulzera). Bemerkenswert ist die Zahl der Komplikationen beim Einführen der Oesophagus-Temperatursonde, die bei 4/44 Patienten zur behandlungsbedürftigen Epistaxis führte. In einer Nettobilanz fanden sich zehn Ereignisse mit der Temperatursonde (sechs thermische Läsionen und vier Blutungsereignisse [Epistaxis] durch das Einführen der Sonde) gegenüber zwei Ereignissen ohne Temperatursonde. Die Zahl der Blutungsereignisse durch Verletzung der Nasenschleimhaut beim Einführen der Temperatursonde ist ungewöhnlich und wurde in anderen Studien nicht berichtet. Nach technischer Umstellung (Einführen der Temperatursonde über einen Guedel-Tubus) traten in unserer Arbeitsgruppe keine vergleichbaren Ereignisse auf.

#### 8.4.5. Bewertung der Studie

Die Ergebnisse der IsoSave-Studie erscheinen vordergründig widersprüchlich. Obwohl Halm et al. keine Oesophagus-Läsionen unterhalb eines LET-Grenzwertes von 41°C berichteten,<sup>266</sup> und in der IsoSave-Studie ein Temperaturanstieg über 42°C als einziger unabhängiger Prädiktor einer thermischen Oesophagus-Läsion identifiziert werden konnte, erwies sich dieser Parameter als ungeeignet, die Ablationsprozedur an der linksatrialen Hinterwand zu steuern und hiermit thermische Kollateralschäden zu vermeiden. Hierbei blieben in IsoSave die Veränderungen des perioesophagealen Raums, die in nachfolgenden Untersuchungen betrachtet wurden, noch unberücksichtigt.<sup>286</sup>

Die Maximaltemperatur im Oesophagus-Lumen ist letztlich ein ungeeigneter Parameter, um auf die Gewebetemperatur zurückzuschließen. Da eine Gewebetemperatur in vivo nicht erfasst werden kann, besteht in der intraluminalen Temperatur derzeit die einzige fassbare Größe der

Temperaturüberwachung. Diese Überlegungen gaben Anlass zu integrierten Analysen der Oesophagus-Temperaturmessung in nachfolgenden Untersuchungen.<sup>286</sup>

Die Infrarotmessung der Gewebetemperatur ist nicht mehr möglich (Sonde [Securus, Boston Scientific] nicht mehr verfügbar),<sup>420,421</sup> Messelemente, die auf einen Ballonkatheter aufgebracht werden (mit großflächigem Wandkontakt zur Oesophagus-Wand durch die Balloninsufflation), könnten mit einem erhöhten Läsionsrisiko verbunden sein (mechanisches Widerlager gegenüber der Ablationskatheter-Spitze und mechanische Reduktion der Distanz vom Ablationsort zum Oesophagus).<sup>419,543</sup>

Aus der Assoziation hoher Oesophagus-Temperaturen mit dem Nachweis von Oesophagus-Läsionen resultiert noch keine Vermeidungsstrategie. Umgekehrt können niedrigere Temperaturen einen Oesophagus-Schaden nicht mit angemessener Sicherheit ausschließen. Auch die weitgehende Reduktion der Ablationsleistung bis auf 10 Watt konnte einen Temperaturanstieg über 42°C hinausgehend nicht verhindern. Die Isolation der Pulmonalvenen konnte für alle Patienten (und für alle Venen) erreicht werden; ob durch die Leistungsreduktion bis auf 10 Watt ein erhöhtes Risiko einer elektrischen Rekonnektion im langfristigen Verlauf resultiert, kann anhand der Studie nicht beantwortet werden. Die ohnehin hohe Rekonnektionsquote (bis zu 30%)<sup>97</sup> erschwert die Beurteilung der Auswirkungen einer reduzierten Ablationsleistung auf die Effektivität zusätzlich. Umgekehrt war die Abwesenheit der LET-Informationen (und damit verbunden die „Verblindung“ gegenüber Temperaturanstiegen mit Fortführen der Ablation mit unveränderter Leistung [25 Watt]) nicht mit einem höheren Risiko für Oesophagus-Läsionen vergesellschaftet.

Beide Ergebnisse stellen die klinische Bedeutung des LET-Monitorings und der Leistungsreduktion an der linksatrialen Hinterwand in Frage und unterstreichen den eingeschränkten Empfehlungsgrad hinsichtlich der Vermeidung von Oesophagus-Schäden im Konsensus-Dokument der Fachgesellschaften.<sup>15</sup>

Die Anzahl vorbestehender Oesophagus-Läsionen war überraschend hoch, wurde jedoch in dieser Studie noch nicht als Risikofaktor für die Entstehung ablationsinduzierter Läsionen analysiert. Vorbestehende Läsionen wurden durch Kenntnis der Vorbefunde nicht irrtümlich als thermisch-induziert bewertet. Dieses hat Bedeutung für die zahlenmäßige Bewertung der Ablationsfolgen, aber auch für die hieraus abgeleiteten therapeutischen Empfehlungen (eine mechanische Läsion schreitet durch die Begrenzung auf die Mukosa nicht zu einer atrio-oesophagealen Fistel fort, daher kann auf eine Nahrungskarenz und wiederholte Kontroll-Endoskopien verzichtet werden).

## 8.5. Stellenwert einer präprozeduralen Oesophagogastroskopie vor PVI

*Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation*<sup>285</sup>

und

*Impact of preprocedural upper gastrointestinal endoscopy for pulmonary vein isolation – A single-center experience of 400 patients*<sup>287</sup>

### 8.5.1. Überleitung

Die endoskopische Untersuchung der Speiseröhre bereits vor der PVI kann neben der ursächlichen Zuordnung der Läsionen (d.h. Differenzierung vorbestehender Läsionen von ablationsinduzierten Schäden) pathologische Befunde wie eine Reflux-Oesophagitis nachweisen und hierdurch die Durchführung der Ablation (Energiewahl, Linienführung) beeinflussen.<sup>323</sup> Ein Säurereflux behindert die Abheilung einer Oesophagus-Läsion<sup>500</sup> und fördert die Läsionsprogression, ebenso könnte der Nachweis einer vorbestehenden Oesophagitis mit einem erhöhten Risiko der Entstehung einer Läsion assoziiert sein.<sup>271,295</sup>

In einer zweiten Untersuchung (retrospektive Kohorte) sollte daher an einem großen Kollektiv (> 400 Patienten) der Stellenwert einer präprozeduralen Oesophagogastroskopie beurteilt werden, sowohl hinsichtlich der Einflussnahme auf Planung und Durchführung der Vorhofflimmern-Ablation als auch zur Identifikation von Determinanten für die Entstehung thermischer-induzierter Oesophagus-Läsionen. Vorbestehende Erkrankungen oder Entzündungen des Oesophagus (im Allgemeinen: chronische Inflammation) begünstigen das Auftreten eines oesophagealen Schadens. Eine gastro-oesophageale Refluxkrankheit war in univariater Analyse mit dem Nachweis eines ablationsbedingten thermischen Oesophagusschadens assoziiert.<sup>328</sup>

Ergänzend wurden zur Erfassung thermischer Oesophagus-Beeinträchtigungen, die nicht mit einer oberflächlichen Mukosa-Läsion einhergehen, die Nachuntersuchungen in einer Subkohorte um eine endoskopische Ultraschalluntersuchung ergänzt, und damit der Blick auf die tieferen Wandschichten (des Oesophagus) gelenkt.<sup>271,476</sup>

Wenngleich die Inzidenz oesophagealer Läsionen geringer ist, scheinen zur RF-Ablation (Hitze) vergleichbare Mechanismen auch für die Cryoablation (Kälte) zu gelten.<sup>101,319,327,328,544</sup> Nachdem in den ersten Jahren (seit Markteinführung) für die Cryoballon-Ablation der Pulmonalvenen keine Temperatur-Grenzwerte im Oesophagus definiert wurden, soll nach den derzeitigen Empfehlungen eine LET von 15°C nicht unterschritten werden.<sup>334</sup> Die Temperaturveränderungen in den tieferen Schichten der Oesophagus-Wand sind für die Cryoablation nicht beschrieben, Grenzwerte folglich

nicht bekannt. Daher muss zur Vermeidung von Oesophagus-Läsionen auf indirekte Parameter wie eine vorbestehende Vulnerabilität geachtet werden.<sup>280</sup>

In die Kohorten-Studie wurden daher Patienten unabhängig von der verwendeten Ablationsenergie (sowohl mit RF-Ablation [Hitze] als auch mit Cryoballon-Ablation [Kälte]) eingeschlossen.

### 8.5.2. Hypothese

Die Studie zum Stellenwert einer präprozeduralen Oesophagogastroskopie sollte an einem unselektierten Patientenkollektiv die Inzidenz vorbestehender und diesbezüglich asymptomatischer Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes vor PVI erfassen sowie Konsequenzen für die Untersuchungsplanung und Untersuchungsdurchführung ermitteln. Im Vordergrund sollte die Assoziation zwischen den endoskopischen Vorbefunden und der Entstehung ablationsbedingter Oesophagus-Läsionen untersucht werden. Hierbei sollten Risikofaktoren für die Entstehung eines thermischen Oesophagus-Schadens identifiziert werden, die möglicherweise einer Vorbehandlung (vor PVI) zugänglich wären.

### 8.5.3. Abstract<sup>285</sup>

**Background** Reflux-induced esophagitis might facilitate ablation-induced esophageal lesions (ELs) following pulmonary vein isolation (PVI), and these may progress to atrio-esophageal fistula (AEF). In contrast, preexisting ELs are not prone to progression but may affect procedure planning.

**Objective** To study the incidence of preexisting esophageal and upper gastrointestinal (UGI) pathology in patients undergoing PVI, and the relation to ablation-induced ELs.

**Methods** From 08/2018 to 09/2021, consecutive patients undergoing (radiofrequency [RF] or cryoballoon [CB]) PVI were examined by esophagogastrosopy (EGD) before and following ablation. Postprocedural endoscopic ultrasound (EUS) was added in 2021.

**Results** 412 patients (median age 67.5 [IQR 61.3-75.0] years, 56.1% male) were studied. Preprocedural EGD showed abnormalities in 226/399 patients, 15% in the lower third of the esophagus. Half (99/226) were relevant for PVI, 13 procedures were postponed, 6 due to pathological EGD results.

A third of the patients with new esophageal injury following ablation had preexisting esophagitis which was associated with a trend for a higher incidence of ELs after RF-ablation (12.5 vs. 6.9%,  $p=0.232$ ), and a six- and two-fold higher rate of food retention after CB-PVI (28.6 vs. 4.5%,  $p=0.008$ ) and RF ablation (8.3 vs. 4.4%,  $p=0.279$ ), respectively.

**Conclusion** (1) EGD before PVI showed UGI abnormalities in > 50% of patients, one-fourth of these relevant for PVI.

(2) Esophageal inflammation was associated with a higher incidence of post-ablation (peri)-esophageal injury. Whether having this information before ablation is able to reduce ELs or AEF remains to be shown.

#### 8.5.4. Zusammenfassung

Alle Patienten der Kohorte (2018 – 2021) erhielten präprozedural und postprozedural innerhalb von 24 bis 72 Stunden eine vollständige Oesophagogastroskopie. Eine Subkohorte (seit 2021) wurde zusätzlich einer Endosonographie nach PVI unterzogen, um Veränderungen tieferer Wandschichten zu erkennen. Der Begriff des oesophagealen Schadens („esophageal injury“) wurde hierfür erstmals erweitert (und in nachfolgenden Studien weiter ausgedehnt). Etabliert (wenn auch in den meisten elektrophysiologischen Zentren bei asymptomatischen Patienten nicht praktiziert) ist der endoskopische Nachweis einer thermischen mukosalen Schleimhaut-Läsion („esophageal lesions“ [Erosion, Ulcus], synonym mit „endoscopically detected esophageal lesions“ [EDEL]) des distalen Oesophagus-Drittels.<sup>225,273</sup> In dieser Untersuchung wurden zusätzlich endosonographische Befunde nach PVI (Wandödem, Flüssigkeitsansammlungen) erfasst (allerdings erfolgte nur bei 52/399 Patienten ein endoskopischer Ultraschall), unabhängig vom Vorhandensein oberflächlicher Oesophagus-Läsionen. Magenmotilitätsstörungen als Ausdruck einer Beeinträchtigung der perioesophagealen Vagus-Fasern wurden angenommen, wenn nach > 12 Stunden Nahrungskarenz Speisereste im Magen endoskopisch nachgewiesen werden konnten<sup>308</sup> (und vor PVI keine Nahrungsretention bestand). Der Begriff des oesophagealen Schadens setzte sich aus allen drei Befundkonstellationen (Mukosa-Läsionen, perioesophageales Wandödem und Nahrungsretention einschl. Überschneidungen) zusammen.

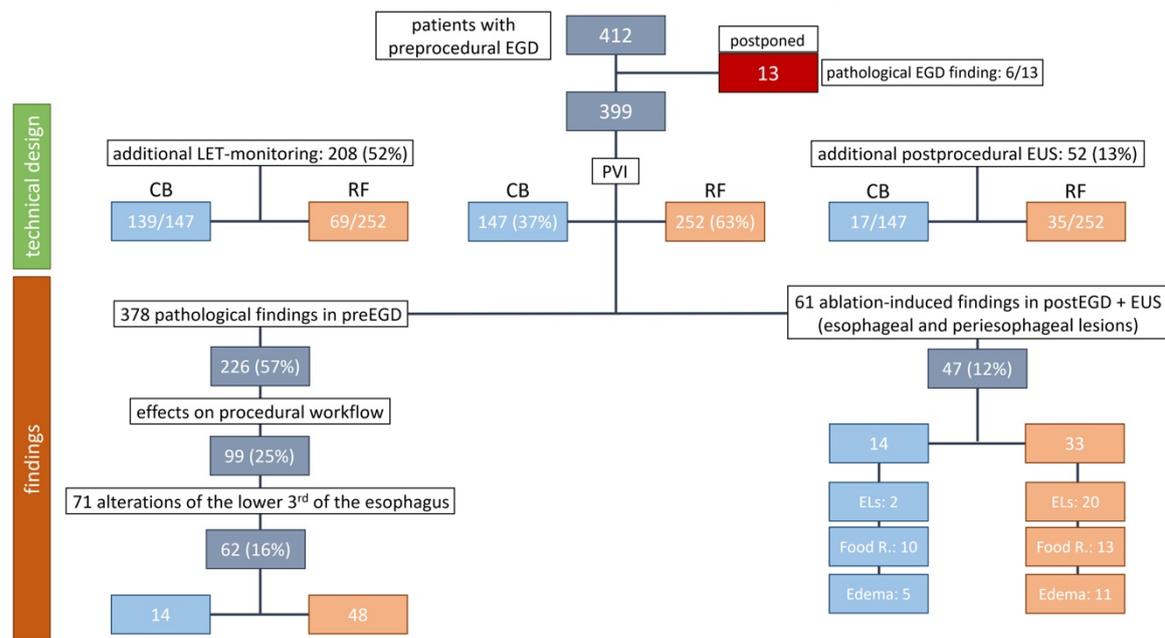
Zwei Drittel der Patienten wurden mit RF behandelt, ein Drittel mit Cryoballon. Die LET wurde bei mehr als der Hälfte der Patienten während der PVI überwacht (208/399), allerdings konnte auch in dieser Untersuchung (vergleichbar zur IsoSave-Studie [Kap. 8.4<sup>267</sup>]) kein Einfluss der LET-Überwachung auf die Vermeidung von thermischen Oesophagus-Läsionen festgestellt werden (weder für die RF- noch die Cryo-Kohorte). (Abb. 29)

Die Resultate der präprozeduralen Oesophagoskopie sind bemerkenswert, da es sich um Patienten handelte, die keine gastrointestinalen Beschwerden schilderten und stationär zur Behandlung des Vorhofflimmerns aufgenommen wurden. Pathologische Befunde des oberen Gastrointestinaltrakts zeigten sich bei 57% der Patienten. Immerhin führten diese Befunde bei 6/412 Patienten dazu, dass die Ablation nicht durchgeführt (bzw. auf einen Zeitpunkt nach einer diagnostischen Klärung und Behandlung vorliegender Befunde verschoben) wurde. Anlass waren schwerwiegende

Entzündungen des unteren Oesophagus-Drittels,<sup>475</sup> blutende Magen- bzw. Duodenalulzera und ein malignitätsverdächtiger Befund im Magenantrum. Eine PVI hätte unter diesen Umständen mit einem erhöhten Risiko nicht-heilender Oesophagus-Läsionen (in einer vorgeschädigten entzündeten Schleimhaut) oder unkalkulierbaren Blutungsrisiken (unter therapeutischer Antikoagulation während und nach PVI) stattgefunden.

Immerhin bei einem Viertel der Patienten beeinflusste die vorbestehende Pathologie des oberen Gastrointestinaltraktes den Ablauf der PVI-Prozedur, sowohl hinsichtlich der Ablationsstrategie als auch der Instrumentation (z.B. bzgl. des Einführens einer Temperatursonde bei Oesophagus-Polyp). Jeder siebte Patient hatte vorbestehende Veränderungen im distalen Oesophagus-Drittel, welches dem linken Vorhof benachbart und damit den thermischen Einflüssen der Ablationswerkzeuge ausgesetzt ist.

Abbildung 29: Stellenwert einer präprozeduralen Endoskopie: Flussdiagramm



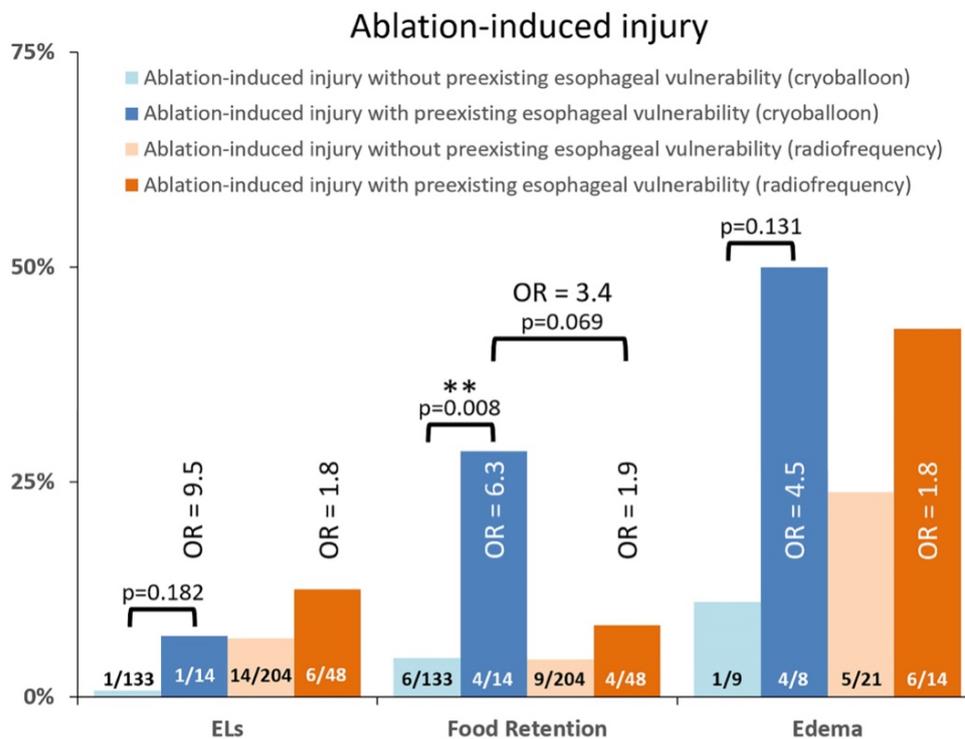
Patientenkohorte, Subkohorten und Ergebnisse der Untersuchung zum Stellenwert einer zusätzlichen Oesophagogastroskopie vor PVI. Abbildung entnommen aus der Originalpublikation.<sup>285,287</sup>

Zentrale Fragestellung der Untersuchung (neben der Bedeutung für die Prozedurdurchführung) war, inwieweit eine erhöhte Vulnerabilität des unteren Oesophagus-Drittels (im engeren Sinne eine chronische Inflammation) Einfluss auf das Auftreten von thermischen Oesophagus-Läsionen hat. Damit wäre eine Bedeutung für die Vermeidung von ablationsbedingten Oesophagus-Läsionen verknüpft, wenn diese Vorinformationen Einfluss auf den Prozedurzeitpunkt (vorausgehende Vorbehandlung der Oesophagitis)<sup>271</sup>, die Prozedurdurchführung (Auswahl der Energieform und der Ablationsstrategie, Vermeidung von Ablationslinien in Höhe des unteren Oesophagus-Drittels) und die Überwachung (Temperaturmonitoring im Oesophagus) hätte.

Die erweiterte Definition des Oesophagus-Schadens führte zu einer erheblichen Zunahme der Anzahl thermisch-induzierter Veränderungen. Mukosale Oesophagus-Läsionen alleine machten nur ein Drittel der Gesamtzahl aller Schäden aus. Eine Assoziation der Mukosa-Läsionen zu den Messwerten der Temperaturüberwachung im Oesophagus sowie zur anatomischen Distanz von der linksatrialen Hinterwand zum Oesophagus-Lumen (gemessen im präprozeduralen CT) konnte (im Unterschied zu anderen Studien)<sup>260,366</sup> nicht gezeigt werden.

Eine vorbestehende Vulnerabilität des Oesophagus war bei RF-Ablationen mit einem Trend zu mehr Mukosa-Läsionen verbunden (Verdopplung auf 12,5%). Ebenfalls war der Nachweis eines perioesophagealen Wandödems und einer neu aufgetretenen Nahrungsretention verdoppelt (gegenüber der Anzahl ohne vorbestehende Oesophagitis; alle Ergebnisse nicht signifikant). Die Cryoablation war bei vorbestehender Inflammation häufiger mit dem Auftreten von Wandödemen (OR 4,5; nicht signifikant) und signifikant häufiger mit dem Neuauftreten einer Nahrungsretention assoziiert (OR 6,3; p=0,008). (Abb. 30)

Abbildung 30: Stellenwert einer präprozeduralen Endoskopie: Ablationsinduzierte Läsionen



Primärer Endpunkt der retrospektiven Kohorte. Ablationsinduzierte Läsionen (Mukosa-Läsionen [ELs], Nahrungsretention [Food Retention], und perioesophageales Ödem [Edema, Subkohorte mit zusätzlicher endoskopischer Ultraschalluntersuchung]) in Abhängigkeit einer vorbestehenden Oesophagus-Vulnerabilität, sowie (getrennt betrachtet) für die beiden Energieformen (Cryoenergie und Hochfrequenzstrom). Blaue Säulen: Ergebnisse für die Cryoablation. Orange Säulen: Ergebnisse für die Hochfrequenzstrom-Ablation. Die hellen Säulen zeigen die Ergebnisse in Abwesenheit einer vorbestehenden Oesophagitis, die dunklen Säulen die Ergebnisse bei Vorliegen einer vorbestehenden Inflammation. Abbildung entnommen aus der Originalpublikation.<sup>285</sup>

Zusammenfassend wirkte sich eine vorbestehende Vulnerabilität für beide Energieformen nachteilig auf die Entstehung von ablationsinduzierten Oesophagus-Läsionen aus, für den Hochfrequenzstrom in einer Vermehrung der Mukosa-Läsionen, für die Cryoenergie in einer Zunahme perioesophagealer Beeinträchtigungen.

#### 8.5.5. Bewertung der Studie

Eine Oesophagoskopie nach PVI ist medizinisch gerechtfertigt, da die ablationsinduzierten Läsionen und eine mögliche Progression über lange Zeit asymptomatisch verbleiben. Der Stellenwert der präprozeduralen Oesophagogastroskopie bleibt unklar.

Das von uns gefundene hohe Ausmaß bis dahin unbekannter Pathologien des oberen Gastrointestinaltraktes wird von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. Eine Endoskopie vor PVI erbrachte in der Arbeitsgruppe der Universität Münster diagnostisch und therapeutisch relevante Befunde bei drei Viertel der Patienten, im Einzelnen Reflux-Oesophagitis (31%), Barrett-Mukosa (20%), Candida-Oesophagitis (6%), sowie Magenveränderungen mit Gastritis (60%) und Magengeschwüren (7%). Das Vorhandensein einer Reflux-Oesophagitis war in dieser Studie signifikant mit der Entwicklung eines perioesophagealen Ödems durch die Cryo-PVI verknüpft (OR 3,3; 64% versus 38%;  $p=0,041$ ).<sup>271</sup>

Die Assoziation einer Refluxkrankheit zum Vorhofflimmern wird vielfältig diskutiert. Eine ursächliche Beziehung ist theoretisch denkbar (chronischer Entzündungsreiz in Nachbarschaft des linken Vorhofs einschl. Einfluss auf die parasympathische Innervation). Unstrittig ist die große Schnittmenge gemeinsamer Risikofaktoren beider Krankheiten (Diabetes mellitus, Übergewicht, Schlafapnoe, Hypertonie), die eine Koinzidenz erklären kann.<sup>471-473</sup>

Eine Nachanalyse der MADE-PVI-Studiendaten konnte den Nutzen der Vorbehandlung einer Reflux-Oesophagitis zeigen. Ein perioesophageales Ödem wurde signifikant seltener nach PVI festgestellt, wenn vorab eine Vorbehandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren erfolgt war (21% versus 53%,  $p=0,036$ ).<sup>271,337</sup> Der Nutzen einer präventiven Diagnostik (und Behandlung) vor Einleitung einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern-Patienten zur Reduktion von oberen gastrointestinalen Blutungskomplikationen konnte in einer anderen Studie nachgewiesen werden.<sup>545</sup>

Demgegenüber muss das Untersuchungsrisiko einer zusätzlichen (bisher nicht im Routine-Ablauf etablierten) Untersuchung berücksichtigt werden. Eine Endoskopie des oberen Gastrointestinaltraktes ist eine sehr sichere Untersuchung,<sup>546</sup> Todesfälle im Zusammenhang der Endoskopie sind mit einer Inzidenz von 1:9.000 berichtet.<sup>547,548</sup> Auch wenn die Endoskopie selbst nur ein sehr

geringes Risiko beinhaltet, müssen dennoch die logistischen Anforderungen und die Kosteneffektivität dieser Maßnahme hinterfragt werden. Klinische Konsequenzen können aus einer retrospektiven Kohorte nur eingeschränkt abgeleitet werden. Um den klinischen Stellenwert der präprozeduralen Endoskopie in der Vorbereitung der PVI zu definieren, bedarf es einer Interventionsstudie, die durch Vorbehandlung einer vorbestehenden Vulnerabilität einen klinisch fassbaren Vorteil erbringt. Das ist allerdings mit Blick auf die erfreulicherweise sehr niedrige Inzidenz schwerwiegender oesophagealer Komplikationen der PVI schwer vorstellbar. Auch wenn das Ausmaß der präprozeduralen Pathologien, die einer Vorbehandlung zugänglich wären (60% Gastritis, zusätzlich Oesophagitis, Magen- und Duodenalulzera) eine Aussage der Effekte der Vorbehandlung erlauben würde, resultiert daraus noch keine Bewertung der hiermit verbundenen Effekte auf schwerwiegende PVI-assoziierte Komplikationen im oberen Gastrointestinaltrakt.

In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine chronische Inflammation im unteren Oesophagusdrittel negative Auswirkungen auf die Entstehung ablationsinduzierter Schäden (oesophageal und perioesophageal) und damit eine Bedeutung in der komplexen Pathophysiologie der Oesophagus-Schäden durch Vorhofflimmern-Ablation hat. Das geringe Risiko einer Vorbehandlung (z.B. Protonenpumpen-Blockade bei Reflux-Oesophagitis [Abb. 11], antimykotisch bei Soor-Oesophagitis [Abb. 12], Verschiebung des Ablationstermins und diagnostische Biopsie bei malignitätsverdächtigen Befunden) könnte dieses Vorgehens auch mit Daten aus einer Kohortenanalyse medizinisch rechtfertigen. Allerdings würden hierbei logistische Überlegungen unberücksichtigt bleiben.

## 8.6. Räumliche und zeitliche Integrale des Oesophagus-Temperaturmonitorings

*Calculated parameters of luminal esophageal temperatures better predict esophageal lesions following both conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation*<sup>286</sup>

### 8.6.1. Überleitung

Auch wenn zahlreiche Erklärungsversuche unternommen wurden (Kap. 6.2.4), bleibt unklar, warum das LET-Monitoring nicht zur Reduktion von mukosalen Oesophagus-Läsionen beiträgt. Grenzwerte der maximalen (bzw. minimalen) LET werden (vom Untersucher) definiert und führen zu einer Anpassung bzw. Unterbrechung der Ablation, sodass diese Information den Untersuchungsablauf (aus Sicherheitsüberlegungen) beeinflusst. Wenig berücksichtigt werden bei den LET-Messungen die Parameter der räumlichen und zeitlichen Gradienten und Integrale der Temperaturerhöhung (bzw. Temperaturabfall bei Cryoablationen) im Oesophagus, die sowohl für die Läsionsentstehung

(Ausmaß und Akuität der thermischen Schädigung) als auch die Beschädigung der Gefäßarchitektur bedeutsam sein dürften.

Die luminale Oesophagus-Temperaturmessung ist ein Surrogat-Parameter für die Gewebetemperatur der Oesophagus-Wand. Eine Infrarot-Temperatursonde (Securus, Boston Scientific) ermöglichte eine Abschätzung der Gewebetemperatur. Hierbei wurden häufig Temperaturen > 40°C, vereinzelt bis 60°C gemessen, endoskopisch detektierte Läsionen nur bei Überschreiten von 50°C nachgewiesen.<sup>420,421</sup> Mit den endoluminalen Temperatursonden werden nur selten Temperaturen > 43°C zugelassen. Diese erheblich höheren Resultate der Gewebetemperatur-Messungen weisen auf die große Differenz der luminalen Temperatur zur klinisch relevanten Gewebetemperatur hin.

Die in allen Studien dieser Arbeit (Kap. 8.4-8.7<sup>220,267,285,286</sup>) verwendete Temperatursonde S-Cath (Circa Scientific, LLC, Englewood, CO, USA) ermöglicht durch die sehr hohe „Abtastrate“ (Intervall 47 ms) eine virtuell kontinuierliche Temperaturregistrierung. Damit sind auch Berechnungen und Aussagen zu integralen Parametern und Gradienten des Temperaturanstiegs möglich.

Nachdem die Infrarot-Temperatursonde aufgrund technischer Schwierigkeiten vom Markt genommen wurde (und eine Wiedereinführung nicht erwartet wird [persönliche Kommunikation, Boston Scientific, Marlborough, MA, USA]), ist die intraluminale Oesophagus-Temperaturmessung neben der Schmerzwahrnehmung des Patienten die einzige direkt zur Verfügung stehende Information über eine thermische Beeinträchtigung des Oesophagus.

Die Schmerzwahrnehmung des Patienten erlaubt eine klinische Einschätzung. Während die Ablationen in räumlicher Entfernung des Oesophagus (an der linksatrialen Vorderwand oder bei anderen Herzrhythmusstörungen) selten zu Schmerzentäußerungen führen, wird die Ablation an der linksatrialen Hinterwand oft als unangenehm wahrgenommen.<sup>460</sup> Hiermit sind auch vegetative Begleitreaktionen verbunden (Unruhe, Blutdruckanstieg, Anstieg der Atemfrequenz). Diese symptomatische Form der Überwachung scheint jedoch zu ungenau und daher ungeeignet als alleinige Methode zur Steuerung der Energieabgabe. Zum einen ist die Schmerzschilderung bereits Ausdruck eines thermischen Schadens, zum anderen wird die Zuverlässigkeit durch die begleitende Analgesiedierung erheblich abgeschwächt (und bei Allgemeinnarkose ausgeschaltet).<sup>497</sup>

Im scheinbaren Widerspruch zur Reduktion der Leistung und der Ablationszeit (zur Vermeidung von Oesophagus-Schäden)<sup>15,228</sup> gewinnt das Konzept der Ablation mit hohen Ablationsleistungen über eine kurze Zeitdauer (High-Power Short-Duration) an der linksatrialen Hinterwand an Bedeutung.

Auch hierfür liegt bisher keine Beschreibung der Gewebetemperaturen in der Oesophagus-Wand sowie der zeitlichen und räumlichen Temperaturgradienten vor. Die maximale Hitzeentwicklung erfolgt bei der RF-Ablation nahe der Ablationsquelle (des Katheters), und durch Stromabgaben mit hoher Leistung und kurzer Einwirkdauer könnte die Hitzeeinwirkung auf die Vorhofwand beschränkt bleiben, speziell bedeutsam an der „dünnen“ linksatrialen Hinterwand. Die mit hoher Leistung (über eine kurze Applikationsdauer) entstehenden Ablationsläsionen sind aus pathophysiologischen Überlegungen flacher und breiter. Hierdurch soll der Oesophagus „geschont“ werden.<sup>379-381</sup> Allerdings wurde bei Untersuchungen mit hoher Ablationsleistung eine erhebliche zeitliche Verzögerung des Anstiegs der Oesophagus-Temperatur (nach dem Ende der Energieapplikationen),<sup>549</sup> und eine erhebliche Zeitspanne bis zur Temperaturnormalisierung (in der Studie von Bharbaiya et al. 71±98 sec) berichtet.<sup>427</sup> Untersuchungen zu Oesophagus-Schäden mit hoher Ablationsleistung sind Gegenstand mehrerer Studien dieser Arbeit (Kap. 8.6-8.7<sup>220,275,286</sup>).

Insgesamt zielen Parameter der Ablationsqualität auf die Frage, wann eine Ablationsläsion ausreichend transmural ist,<sup>550</sup> um eine spätere elektrische Rekonnektion zu verhindern, ohne durch eine ausgedehnte Tiefenwirkung eine Schädigung benachbarter Strukturen zu verursachen. Nachdem einzelne physikalische Messgrößen nicht genügend Informationen über die Ablationsgüte zur Verfügung stellen, wurden Integrale (kalkulierte Indizes aus diesen einzelnen Parametern [Leistung und Zeitdauer der Ablation, Katheterstabilität und Wandkontakt] mit individueller Wichtung der Parameter) entwickelt. In keinen Parameter geht (bisher) die Wanddicke ein, die an der jeweiligen Ablationsstelle meist unbekannt ist. Welcher Güteparameter individuell die günstigste Relation zwischen Ablationseffektivität und Ablationssicherheit liefert, ist bisher ebenfalls nicht beantwortet. Die Entwicklung der integralen Parameter fokussierte auf die Effektivität und weniger die Sicherheit der Behandlung.<sup>397,401-403</sup>

Sollten die thermischen Schäden der Oesophagus-Wand vergleichbar zu den Ablationsläsionen im linksatrialen Myokard vom komplexen Zusammenspiel verschiedener Einflussgrößen der Läsionsgenerierung abhängig sein, könnte eine differenzierte Betrachtung der Oesophagus-Temperaturkurven (über die Maximaltemperatur bei RF-Ablation bzw. Minimaltemperatur bei Cryoablation hinaus) hilfreich sein. Insbesondere die zeitliche (Dauer der Temperaturerhöhung) und die räumliche Komponente (longitudinale und transversale Ausdehnung des Oesophagus in Nachbarschaft des linken Vorhofs), überwacht durch 12 Messelemente und Doppel-S-Form der Messsonde, könnte die Aussagekraft (das Vorhandensein oder das Fehlen eines thermischen Oesophagus-Schadens) deutlich erhöhen.

Für diese Untersuchungen mussten die verschiedenen Ablationsenergien getrennt betrachtet werden. Während durch die RF-Ablation ein Temperaturanstieg von nicht mehr als 6-7°C im Oesophagus zugelassen würde (z.B. von 37°C auf 44°C), ist die Spannweite für die Cryoablation erheblich größer (von 37°C auf 12°C). Dennoch führt die Cryoablation nicht zu mehr oder schwerwiegenderen Oesophagus-Schäden. Die Mechanismen der Läsionsgenerierung (Herbeiführen der Myokardnekrose) unterscheiden sich bei beiden thermischen Energieformen grundsätzlich.<sup>230,232,233</sup>

Daher wurde die publizierte Untersuchung zu den kalkulierten Parametern der Temperaturmessung im Oesophagus auf die RF-Ablation begrenzt, und hierbei eine größere Kohorte mit konventioneller Ablationsleistung (Moderate-Power Protokoll [25-30 Watt]) und eine kleinere Kohorte mit hoher Ablationsleistung (High-Power Protokoll [50 Watt]) betrachtet. Es handelte sich um eine retrospektive Kohorte nicht-selektierter Patienten mit Oesophagus-Temperaturmonitoring, für die die Rohdaten ausgeleitet und detailliert analysiert wurden. Cryoablationen mit LET-Monitoring wurden separat ausgewertet (Kap. 8.6.8).

### 8.6.2. Hypothese

In der Studie zur Aussagekraft kalkulierter Parameter der luminalen Oesophagus-Temperaturmessung sollten offline die kontinuierlichen Temperaturlaufzeichnungen der 12-poligen Oesophagus-Temperatursonde S-Cath (Circa Scientific, LLC, Englewood, CO, USA) detailliert analysiert, und durch abgeleitete Parameter eine bessere Vorhersage oesophagealer und periesophagealer Schäden (als durch die Bewertung der Temperaturmaxima alleine) ermöglicht werden. In der klinischen Umsetzung sollte mit den Berechnungen eine rationale Indikationsstellung für postprozedurale Endoskopien ermöglicht werden (und hierdurch auch „überflüssige“ endoskopische Kontrollen vermieden werden).

### 8.6.3. Abstract<sup>286</sup>

**Background** Luminal esophageal temperature (LET) monitoring is not associated with reduced esophageal injury following pulmonary vein isolation (PVI).

**Objective** Detailed analysis of (the temporal and spatial gradients of) LET measurements may better predict the risk for esophageal injury.

**Methods** Between January 2020 and December 2021, LET maxima, duration of LET rise above baseline, and area under the LET curve (AUC) were calculated offline and correlated with (endoscopy and endoscopic ultrasound detected) esophageal injury (i.e., mucosal esophageal lesions [ELs], periesophageal edema, and gastric motility disorders) following PVI using moderate-power

moderate-duration (MPMD [25-30 W/25-30s]) and high-power short-duration (HPSD [50 W/13s]) radiofrequency (RF) settings.

**Results** 63 patients (69±9 years old, 32 male, 51 MPMD and 12 HPSD) were studied. Esophageal injury was frequent (40% in both groups), mucosal ELs were more common with MPMD, edema was frequently observed following HPSD. RF-duration, total RF-energy at the left atrial (LA) posterior wall, and distance between LA and esophagus were not different between patients with/without esophageal injury. In contrast to LET and LET duration above baseline, AUC was the best predictor and significantly increased in patients with esophageal injury (3,422 vs. 2,444 K·s).

**Conclusion** For both ablation strategies, AUC of the LET curves best predicted esophageal injury. HPSD is associated with similar rates of esophageal injury when (mostly subclinical) periesophageal alterations (that are of unclear clinical relevance) are included. Whether integration of these calculated LET parameters is useful to prevent esophageal injury remains to be seen.

#### 8.6.4. Zusammenfassung

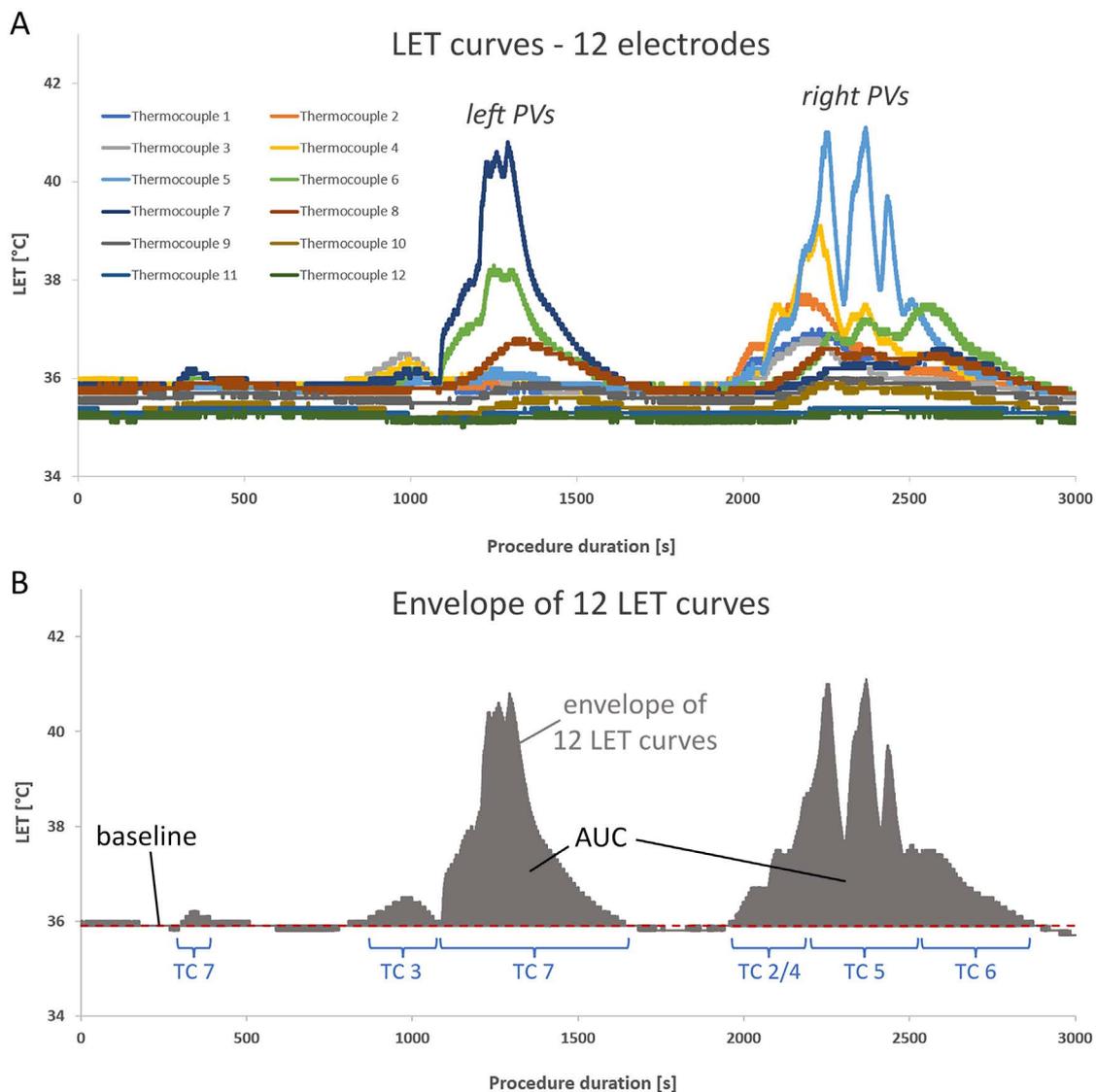
Um allgemeingültige Aussagen für die RF-Ablation zu ermöglichen und eine Vergleichbarkeit der beiden Energieprotokolle (Moderate-Power und High-Power) herzustellen, ermittelten wir für alle Analysen die kumulativ applizierte Energie an der linksatrialen Hinterwand (gemessen in Kilo-Joule), unabhängig, ob diese für die posterioren Anteile der PV-Isolationskreise oder für zusätzliche Substrat-modifizierende Eingriffe eingesetzt wurde. Damit wurden die Berechnungen unabhängig von der applizierten Ablationsleistung und der eingesetzten Ablationsstrategie (z.B. Linienführung).

Wir verwendeten auch in dieser Studie den erweiterten Begriff der Oesophagus-Schäden: mukosale Läsionen, perioesophageales Wandödem und funktionelle perioesophageale Schäden (Nahrungsretention im Magen). Solange die klinische Relevanz der perioesophagealen Veränderungen (über die etablierte Begriffsdefinition der mukosalen Läsionen hinausgehend) nicht geklärt ist, sollte jegliche Veränderung außerhalb des Vorhofmyokards als unerwünschter Seiteneffekt der Katheterablation bewertet werden. Der Umfang der endoskopischen Vor- und Nachuntersuchungen (Oesophagogastroskopie vor PVI, Endoskopie und Endosonographie binnen 24-72 Stunden nach PVI) war ebenfalls unverändert zur vorausgehenden Studie (Kap. 8.5).

Die Temperatursonde liefert an das proprietäre Monitorsystem über jede der 12 Elektroden 21x pro Sekunde (Intervall 47 ms) einen Temperaturmesswert. Hieraus resultieren nahezu 1.000.000 Messwerte pro Stunde. Diese können (bisher nur offline und nach Abschluss der Untersuchung) ausgeleitet und mathematisch aufbereitet werden. Neben den etablierten Temperaturmessungen (Maximalwerte) berechneten wir hieraus zwei zusätzliche Parameter: die Zeit im gesamten

Untersuchungsverlauf, in der die Oesophagus-Temperatur von der Ausgangstemperatur abweichend erhöht war, sowie die Fläche unter der Hüllkurve der jeweils höchsten Oesophagus-Temperatur („Area-Under-the-Curve“ der maximalen LET [AUC]). (Abb. 31) Diese Kalkulationen (einschl. der hierfür zugrunde gelegten mathematischen Berechnungen) wurden von uns neu für diese Studie entwickelt und eingesetzt (bisher keine publizierten Daten zu Methodik und Resultaten für diese Messwerte).

Abbildung 31: Kalkulierte LET-Parameter (RF): LET-Kurven und Fläche unter der Kurve (AUC)



Die Abbildung zeigt (A) die graphische Darstellung der Temperaturmesswerte (farblich getrennt für jedes der 12 Thermocouple). Die Maximaltemperatur wird zu unterschiedlichen Untersuchungszeitpunkten von verschiedenen Messelementen erfasst, die begleitende Temperaturerhöhung der Nachbar Elektroden und die fehlenden Temperaturanstiege in größerer Distanz sind erkennbar. Beispiel: Zum Zeitpunkt 1300 (Sekunden) registriert Thermocouple (TC) Nr. 7 die Maximaltemperatur, TC8 noch eine Erhöhung (bereits 2K geringer als der Maximalwert), TC6 einen minimalen Temperaturanstieg, alle anderen TC keine Veränderung. Die graphische Ableitung der AUC ist in (B) gezeigt, sowie darunter das TC annotiert, das zum jeweiligen Zeitpunkt die Maximaltemperatur der Hüllkurve ableitet. Abbildung entnommen aus der Original-Publikation.<sup>286</sup>

Die virtuell kontinuierliche Messung in der gesamten longitudinalen (12 Thermocouple im Sondenverlauf) und transversalen (Doppel-S-Form der Sonde) Ausdehnung des Oesophagus im Kontakt zur linksatrialen Hinterwand ermöglichte auch, eine Temperatur-Stapelung auszuschließen und nach einem Maximum die Temperaturnormalisierung vor der Fortsetzung der Ablation abzuwarten. Eine Temperaturstapelung (exzessiver Temperaturanstieg durch erneute RF-Applikation zum Zeitpunkt einer noch bestehenden Temperaturerhöhung) kann durch die zeitliche Latenz des Temperaturanstiegs und die verzögerte Rückkehr zur Ausgangstemperatur auftreten.<sup>427</sup> Eine unipolare Temperatursonde müsste nach Abschluss der individuellen Ablationsläsion umplatziert werden und hierdurch könnte eine noch bestehende Temperaturerhöhung übersehen werden.

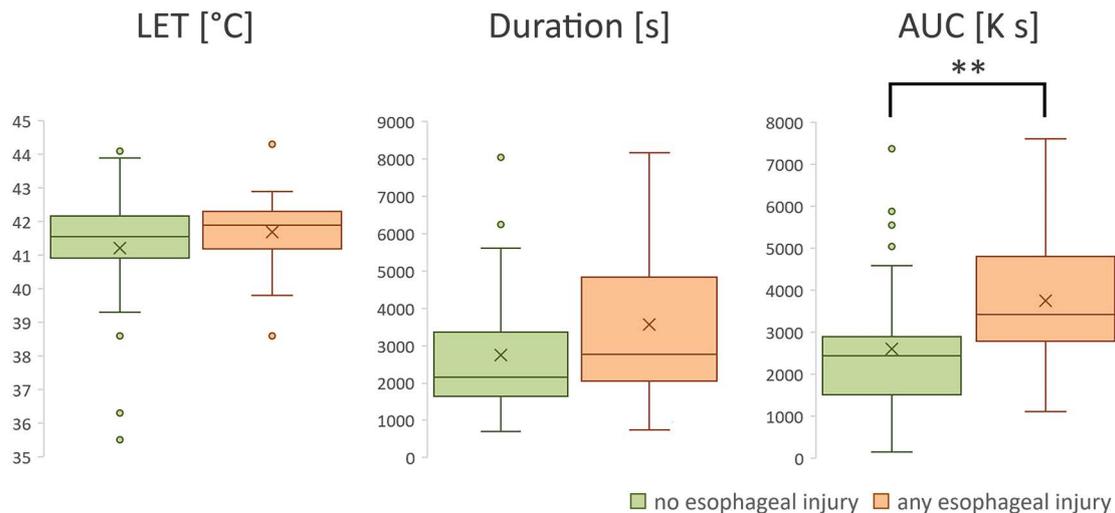
Der Einsatz einer multipolaren Sonde liefert zusätzliche Informationen. Die Maximaltemperatur wird im Ablationsverlauf von verschiedenen Messelektroden registriert. Eine Sonde mit einzelnen oder wenigen Elektroden würde hier Abweichungen verpassen, selbst wenn die Sonde immer wieder umplatziert wird (zusätzlich besteht dabei ein Instrumentierungsrisiko). Unsere Ergebnisse zeigen übereinstimmend mit den publizierten Daten anderer Studien, dass die Distanz der Elektrode im Oesophagus zum Ort der höchsten Gewebetemperatur großen Einfluss auf die gemessene Temperatur hat.<sup>427</sup> Die Elektroden (Thermocouple), die der Maximaltemperatur im Oesophagus benachbart liegen, zeichneten nur noch Temperaturen auf, die um mindestens zwei Kelvin niedriger waren. Hier besteht in Abwesenheit einer flächenhaften Messmöglichkeit (z.B. mit Infrarot- oder Ballon-Technologie) ein bestmöglicher Kompromiss mit einer Sonde, deren Messelektroden eine möglichst geringe Distanz (für die S-Cath durchschnittlich 10 mm) aufweisen.

Die Auswertung der Studie durch Korrelation der Temperatur-Informationen mit den endoskopischen und endosonographischen Befunden bestätigte, dass die LET-Maxima ungeeignet sind, Oesophagus-Läsionen vorherzusagen (im Einklang mit den beiden vorausgehenden Studien [Kap. 8.4<sup>267</sup> und 8.5<sup>285</sup>]). Oesophagus-Schäden waren unter Anwendung der erweiterten Definition mit 40% sehr häufig, wobei Mukosa-Läsionen nur ein Drittel ausmachten. Während die Analyse der Zeitdauer jeglicher Temperaturerhöhungen (Duration) nur im Trend eine verbesserte Aussage erlaubte, konnte die Kalkulation der Fläche unter der Maximaltemperaturkurve einen signifikant höheren Messwert in der Gruppe mit Oesophagus-Schäden (im Vergleich zur Gruppe ohne Schäden) nachweisen und eignete sich damit zur Differenzierung. (Abb. 32)

Der Vergleich der verschiedenen RF-Energieprotokolle erbrachte im Gesamtergebnis (jegliche Manifestationen eines Oesophagus-Schadens) keinen Unterschied, allerdings fanden sich Mukosa-Läsionen häufiger mit konventionellen Ablationsleistungen (MPMD) und Wandödeme häufiger mit

hoher Ablationsleistung (HPSD). HPSD-Ablationen führten (in der allerdings kleinen Kohorte innerhalb der Studie [12 Patienten]) zu keinen Mukosa-Läsionen, möglicherweise als Bestätigung einer tatsächlich reduzierten Eindringtiefe des Ablationseffekts. Dieses entspricht einer Beobachtung von Kaneshiro et al., die in der HPSD-Gruppe nur Schleimhauterytheme fanden, mit MPMD hingegen auch Oesophagus-Ulzera.<sup>386</sup>

Abbildung 32: Kalkulierte LET-Parameter (RF): Vorhersage eines Oesophagus-Schadens



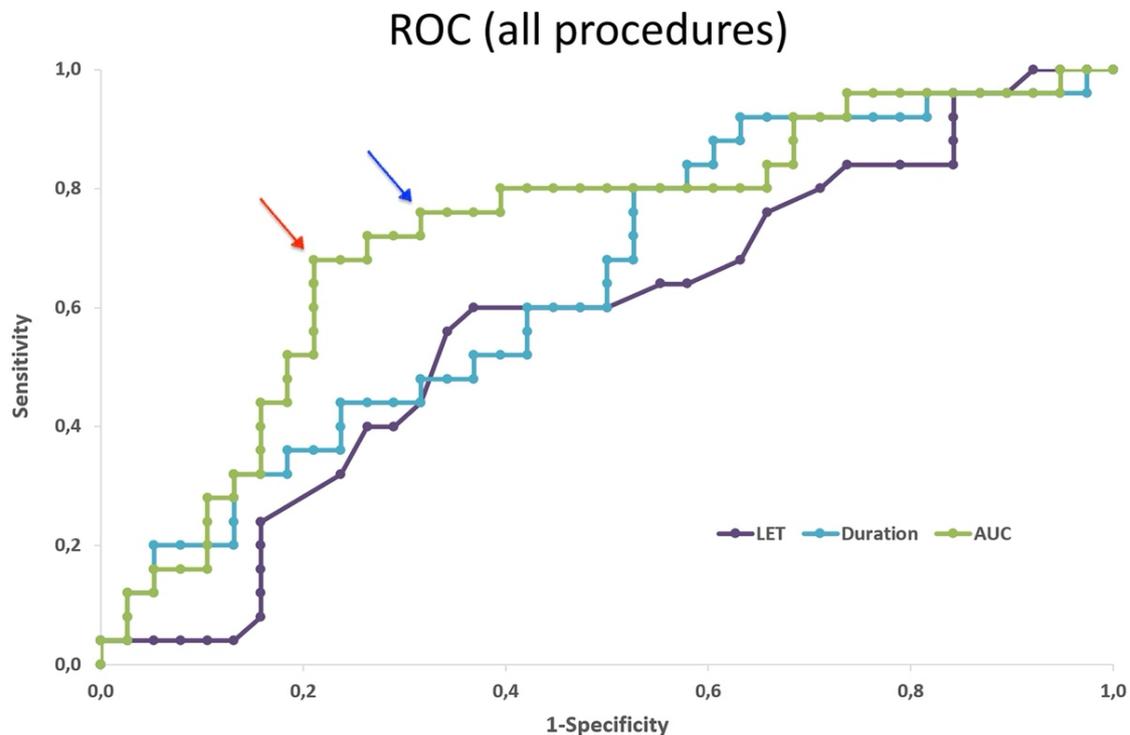
Box-Plot Analyse der direkten und kalkulierten LET-Werte (für RF-PVI) und statistischer Vergleich (Median und Interquartil-Abstände) für die Patienten mit (orange) versus ohne (grün) Oesophagus-Schäden. Signifikante Unterschiede fanden sich nur für die Fläche unter der Kurve (AUC), \*\*  $p < 0,01$ . Abbildung entnommen aus der Original-Publikation.<sup>286</sup>

Die Analyse der drei verschiedenen LET-Messgrößen (Maximaltemperatur sowie die errechneten Parameter Zeitdauer und Fläche der Temperaturerhöhung) mit Ermittlung der Sensitivität und Spezifität („Receiver-Operating-Characteristics“ [ROC] Analyse) für die Vorhersage bzw. den Ausschluss eines Oesophagus-Schadens bestätigte die Überlegenheit der AUC. Angelehnt an den Youden-Index (J)<sup>551</sup>, der Sensitivität und Spezifität gleichbedeutend gewichtet, ermittelten wir einen Index aus dem Produkt der Sensitivität und der Spezifität. Der höchste Index (als Ausdruck der Zuverlässigkeit der Vorhersage) war 0,54 mit einer Sensitivität von 68% und einer Spezifität von 79% (für die AUC). (Abb. 33)

Im klinischen Alltag sind Sensitivität und Spezifität nicht gleichbedeutend. Sensitivität beschreibt das Risiko, eine Oesophagus-Läsion zu übersehen (indem veranlasst durch die Temperaturmessung auf eine endoskopische Untersuchung verzichtet wird). Spezifität beschreibt im Umkehrschluss eine (im Nachhinein) unnötige endoskopische Diagnostik. Eine bedrohende Komplikation (Risiko einer Fistelentstehung) rechtfertigt im Vergleich zur logistischen Beanspruchung einer endoskopischen Untersuchung eine stärkere Gewichtung der Sensitivität. Das Areal mit nahezu

gleichwertigen Indizes (Sensitivität-Spezifität-Produkt) ist in der ROC-Kurve der AUC breitflächig. Bereits eine geringe Verschiebung auf einen niedrigeren AUC-Wert konnte hier (bei einem Index von 0,48) 8/10 Oesophagus-Läsionen richtig identifizieren und 7/10 ausschließen. (Abb. 33)

Abbildung 33: Kalkulierte LET-Parameter (RF): ROC-Kurven



Sensitivität und Spezifität für die Vorhersage bzw. den Ausschluss einer Oesophagus-Läsion nach RF-PVI, ermittelt für die LET-Maxima (violett), die Dauer der LET-Abweichung (Duration, jeglicher Temperaturanstieg, türkis) und die Area-under-the-Curve (AUC, grün). Das maximale Sensitivität-Spezifität-Produkt beträgt 0,54 (roter Pfeil) für die AUC (Sensitivität 68%, Spezifität 79% (in der Graphik 1-Spezifität = 0,21). Eine höhere Wichtung der Sensitivität (blauer Pfeil) erlaubt eine korrekte Vorhersage bei 8/10 Oesophagus-Läsionen bzw. einen zutreffenden Ausschluss bei 7/10 Patienten). Abbildung modifiziert aus der Original-Publikation.<sup>286</sup>

#### 8.6.5. Oesophagus-Perforation mit HPSD (Case Report)

*Asymptomatic esophageal perforation following high-power short-duration pulmonary vein isolation – A case of conservative cure<sup>275</sup>*

In der Studie (Kap. 8.6.3-8.6.4) wurden mit HPSD RF-Protokollen keine mukosalen Oesophagus-Läsionen festgestellt. Die Oesophagus-Schäden beschränkten sich auf das perioesophageale Gewebe. Wenige Wochen nach Abschluss der Studie beobachteten wir (als Erstereignis unseres Zentrums) unter gleicher Vorgehensweise (RF-Ablation mit 50 Watt für maximal 13 Sekunden [in der nachträglichen Analyse für 6-8 Sek.]) in der klinischen Routineanwendung die rasche Progression eines thermischen Oesophagus-Ulcus zu einer Perforation. (Abb. 6 und 16) Damit muss die

Vorstellung, dass HPSD keine Mukosa-Schäden des Oesophagus verursacht und lediglich Wand-ödeme hervorruft, möglicherweise revidiert werden. Eine umfangreiche ex-post-Analyse der Ablationsdaten und der Oesophagus-Temperaturmessungen erbrachte, dass kein Parameter (RF-Leistung, kalkulierte Ablationsindizes, Temperaturmaxima) die Perforation vorhergesagt hätte. Auch die AUC war nicht auffällig, allerdings hätte der oben beschriebene modifizierte AUC-Grenzwert (mit höherer Wichtung der Sensitivität) die Patientin als Risikokandidatin identifiziert und zu weiterer Diagnostik Anlass gegeben. Nur durch die in unserem Zentrum (auch aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten) routinemäßig stattfindende endoskopische Kontrolle wurde die Oesophagus-Perforation festgestellt und der pathophysiologische Verlauf durch engmaschige weitere Kontrollen dokumentiert.

Die therapeutischen Optionen einer Oesophagus-Perforation (ohne Fistelbildung) sind nicht etabliert. Gemeinsam mit Gastroenterologen und Viszeralchirurgen wurde der Entschluss gefasst, die Perforationsstelle durch endoskopische Clips zu verschließen.<sup>552</sup> Hierdurch sollte der Kontakt der Perforationsstelle mit Speichel und Magensekreten reduziert werden, ein Vorgehen, das bei instrumenteller Perforation des Oesophagus Anwendung findet (obwohl es sich hierbei um einen pathophysiologisch abweichenden Mechanismus handelt).<sup>546,553</sup> Nach 40-tägigem Krankenhausaufenthalt konnte die Patientin geheilt entlassen werden, und die vollständige Abheilung auch bei der letzten Nachkontrolle nach sechs Monaten bestätigt werden.

#### 8.6.6. Bewertung der Studie (8.6.3.-8.6.4.) und des Fallberichts (8.6.5)

Die komplexe Analyse der Temperaturmesswerte erlaubt eine bessere Vorhersage für thermische Oesophagus-Läsionen (Sensitivität) und ebenso einen zuverlässigeren Ausschluss dieser Komplikation (Spezifität). Die kalkulierte Fläche unter der maximalen Temperaturkurve konnte eine zufriedenstellende Sensitivität und Spezifität erzielen. Allerdings gelingt hiermit keine sichere Vorhersage, wie dieses auch für keinen anderen Parameter gilt. Mit diesem kalkulierten Messwert könnte allerdings eine effizientere Gestaltung der postprozeduralen Kontrollen und Nachuntersuchungen erreicht werden, zumindest in Zentren, in denen die Endoskopie nach PVI nicht zur Routine gehört.

Jegliche Temperaturerhöhung im Oesophagus, die durch die linksatriale Katheterablation ausgelöst wird, ist ein unerwünschter Seiteneffekt. Dennoch liegt das Augenmerk während der Katheterablation ausschließlich auf der Überschreitung definierter Grenzwerte im Oesophagus (maximale Temperaturabweichung).

Durch Beschränkung unserer Analysen auf Temperaturen oberhalb „unbedenklicher“ Messwerte (Berücksichtigung für die Kalkulationen erst bei Überschreiten von 38°C / 39°C / 40°C) wurde die Vorhersagekraft gegenüber der angewendeten Betrachtung jeglicher Temperaturanstiege (über die Ausgangstemperatur hinausgehend) abgeschwächt.

Die Fläche unter der Kurve wurde in unserer Studie von der zum jeweiligen Zeitpunkt höchsten LET ( $AUC_{max}$ ) begrenzt (unabhängig davon, welches Thermocouple diesen Wert anzeigt). Alternativ wäre ein Aufaddieren der Temperaturflächen aller zwölf Einzelelektroden ( $\sum AUC$ ) denkbar. Dabei würden auch die (geringeren) Temperaturerhöhungen in den Nachbarelektroden (des Messlements, das die Maximaltemperatur registriert) berücksichtigt. Für die Auswahl der geeigneten Berechnungsmethode wäre die pathophysiologische Relevanz und die Genese der Temperaturanstiege in zunehmender Distanz vom Ablationsort bedeutsam. Diese könnten einerseits Ausdruck einer direkten thermischen Schädigung durch die Ablationsenergie sein, andererseits nur durch Weiterleitung ausgehend vom Temperaturmaximum im Gewebe entstehen. In dieser Studie führte die Berechnung der  $\sum AUC$  zu einer Verdreifachung des Temperatur-Zeit-Produktes (K's), jedoch zu einer Abschwächung der prädiktiven Aussagekraft gegenüber der  $AUC_{max}$ . Möglicherweise spielt die „Begleitreaktion“ der Nachbarelektroden bei einem „kleinen Ablationswerkzeug“ (Größe der Katheterspitze der RF-Ablationskatheter 3-4 mm) eine untergeordnete Rolle. Denkbar wäre, dass für alternative Energie- und Katheterformen die aufaddierte  $\sum AUC$  eine bessere Differenzierung (Vorliegen eines Oesophagus-Schadens) erlaubt. (vgl. Kap. 8.6.8) Daher wurden beide Temperatur-Zeit-Produkte in unseren Untersuchungen berechnet und mit den endoskopischen Oesophagus-Befunden verglichen.

Alle Analysen der Temperaturkurven erfolgten offline. Die Fläche unter der Kurve hat sich als prädiktiv erwiesen, kann aber durch die Berechnung erst nach Abschluss der Untersuchung keinen präventiven Effekt entfalten. Grundsätzlich ist die online-Ermittlung dieser zusätzlichen Parameter denkbar. Ob hierdurch aber eine Vermeidung von Oesophagus-Läsionen erreicht werden kann (durch frühzeitige Warnmeldung bei Überschreiten einer zu definierenden AUC-Grenze) ohne die Effektivität der Prozedur zu beeinträchtigen, müsste in einer randomisierten Interventionsstudie (nach Schaffen der technischen Voraussetzungen) untersucht werden. (Kap. 9.3.1)

Bemerkenswert ist, dass sich die Resultate für HPSD nicht von den konventionellen Energieprotokollen (MPMD) unterscheiden. HPSD ist damit hinsichtlich der Oesophagus-Schäden nicht sicherer und erlaubt nach unseren Daten nicht den Verzicht auf ein LET-Monitoring nur begründet durch die Modifikation der Energieapplikation.

Die etablierten (und mathematisch komplexen) Ablationsindizes dienen auch der Begrenzung der Ablationsdauer (durch Definition einer ausreichenden Läsionsqualität), diese wurden für die konventionellen Energieeinstellungen (MPMD) entwickelt und untersucht. Die gängigen Ablationsindizes sind ungeeignet für High-Power-Protokolle, z.B. wird der erste LSI-Wert (Lesion-Size-Index, Ensite, Abbott) erst nach sechs Sekunden angezeigt (Abb. 9) und ist dann bei hoher Ablationsleistung vielfach bereits über dem angestrebten Zielwert. Damit könnte die Ablationsdauer bei hoher Leistung einfach zu lang sein und hierdurch zu einer Läsionstiefe führen, die über das gewünschte Maß hinausgeht (und damit benachbarte Strukturen, auch den Oesophagus, schädigt). Vergleichbares gilt für den Ablation-Index (Carto, Biosense Webster). Nur für Ablationsleistungen < 50 Watt können diese Indizes als steuerndes Instrument eingesetzt werden. Für höhere Leistungen muss die Ablation nach wenigen Sekunden abgebrochen werden, bevor der integrierte Parameter das erste Mal angezeigt wird (in der Vorstellung, dann bereits einen ausreichenden Index erreicht zu haben).<sup>554</sup>

Letztlich sind die Surrogat-Endpunkte der Ablationsgüte, die in den Ablationsindizes (LSI und Ablation-Index) gemessen werden, nur validiert für Energieprotokolle mit moderater Leistung, und Modifikationen der Berechnungsformeln oder neue Grenzwerte sind erforderlich, um High-Power-Prozeduren zu steuern.<sup>555</sup> (Kap. 9.3.3)

Eine Metaanalyse ermittelte Risikoschätzer der HPSD-Protokolle unter Verwendung kalkulierter Indizes der Ablationsgüte gegenüber den Standard-Leistungsprotokollen und fand bzgl. Oesophagus-Läsionen in den zwei hierzu verfügbaren Vergleichsstudien<sup>386,388</sup> keinen Unterschied (mit einer Tendenz zu weniger Läsionen mit Standard-Protokollen, RR 0,84 [0,43/1,61]).<sup>554</sup>

Während in unserer Studie das Fehlen jeglicher mukosaler Oesophagus-Läsionen mit der Vorstellung einer geringeren Eindringtiefe durch HPSD vereinbar war (allerdings mit der Kohortengröße von nur 12 Patienten nicht abschließend zu beurteilen), fanden wir nach Abschluss der Studie mit unverändertem Protokoll (50 Watt) die schwerwiegendste Oesophagus-Komplikation unserer Untersuchungsreihe. Ohne erkennbare Besonderheiten der Ablationsprozedur oder der LET-Messungen wurde drei Tage nach der Prozedur ein mukosales Ulcus (KCC 2b) nachgewiesen, welches nach einer weiteren Woche zur Perforation fortgeschritten war. Damit sind auch High-Power-Protokolle mit schwerwiegenden Oesophagus-Schäden und dem Risiko einer Perforation behaftet. Inwieweit hier die perioesophagealen Schäden, die schon in der Studie für HPSD nachgewiesen werden konnten, beigetragen haben, lässt sich im Moment noch nicht abschließend beurteilen. Endosonographisch konnte auch in dem berichteten Fall ein Wandödem nachgewiesen werden. (Abb. 6B)

Der berichtete Fall war atypisch, aber sehr lehrreich, und diese schwerwiegende Komplikation ist nur durch eine intensive, weit über die klinische Routine hinausgehende Beobachtung und Nachuntersuchung (bei völlig asymptomatischer Patientin) aufgefallen. Ob die Perforation ohne Detektion und die daraus abgeleitete Therapie (Nahrungskarenz, parenterale Ernährung, Clip-Therapie) zu einer Fistelbildung (und damit möglicherweise fatalen Konsequenzen) fortgeschritten wäre, kann natürlich nicht beantwortet werden. Der Fall lehrt jedoch sicherlich Vorsicht vor einer Reduktion der Überwachung bei HPSD-PVI,<sup>215,556</sup> das Sicherheitsnetz (Parameter der Ablationsgüte und der Oesophagus-Beeinträchtigung) muss für alle thermischen Ablationen so sensitiv wie möglich ausgestaltet werden. Hierzu gehören auch Bedenken gegenüber der frühen stationären Entlassung (am gleichen Tag) nach hochkomplexen interventionellen Eingriffen.<sup>557,558</sup> Bis bessere Indizes für die Ablationsqualität vorliegen, haben wir HPSD-Protokolle an der Hinterwand des linken Vorhofs in unserem Zentrum ausgesetzt.

#### 8.6.7. Präventives Oesophagus-Temperaturmonitoring (nicht publizierte Daten)

Während Temperaturmaxima, Zeitdauer der Temperaturerhöhung und Flächen unter der Kurve (AUC) bisher lediglich helfen, das Risiko für Oesophagus-Läsionen abzuschätzen, sind damit (noch) keine präventiven Funktionen verbunden. Die Zeitdauer der Temperaturabweichung und die AUC können derzeit erst nach Untersuchungsende analysiert werden. Alle genannten Parameter beschreiben die Wahrscheinlichkeit eines bereits eingetretenen Schadens.

Wenn ein Parameter des LET-Monitorings zu einem frühen Zeitpunkt die Vorhersage eines exzessiven Temperaturanstiegs (Maximaltemperatur) erlauben würde, könnte das Risiko der Entstehung einer Oesophagus-Läsion begrenzt werden (durch rechtzeitige Unterbrechung der Ablation). Eine denkbare Konstellation wäre eine Höchsttemperatur (z.B. 41°C) kombiniert mit einer kritischen Anstiegssteilheit (Steigung) der Temperaturkurve in einem vorausgehenden (möglicherweise noch unbedenklichen) Temperaturabschnitt (z.B. 38,0°C-39,0°C). Eine zu untersuchende Rationale wäre, dass eine große Anstiegssteilheit auf eine hohe resultierende Maximaltemperatur hinweist, wobei exzessive Temperaturen als unabhängige Prädiktoren eines Oesophagus-Schadens bereits durch Voruntersuchungen identifiziert wurden.<sup>266,267</sup>

Anhand der aufgezeichneten Oesophagus-Temperaturwerte der RF-Ablationen dieser Studie (Kap. 8.6.3-8.6.4) haben wir die Anstiegssteilheit der Temperaturkurven in den Intervallen 38-39°C und 39-40°C untersucht. Hierbei wurde berücksichtigt, dass eine frühe Studie keine Läsionen unterhalb einer LET von 41,0°C fand,<sup>266</sup> und der durchschnittliche überschießende Temperaturanstieg (nach Beenden des RF-Energietransfers) in unseren Kohorten mit 1,1 Kelvin ermittelt wurde (nicht

publiziert). Wird die RF-Ablation bei einer Oesophagus-Temperatur  $< 39,5^{\circ}\text{C}$  unterbrochen, wäre eine Maximaltemperatur unter  $41^{\circ}\text{C}$  zu erwarten. Für die beiden (arbiträr) definierten Temperaturintervalle ( $38-39^{\circ}\text{C}$  und  $39-40^{\circ}\text{C}$ ) zeigte sich nur eine geringe Vorhersagekraft der Anstiegssteilheit für das Vorliegen einer Oesophagus-Läsion, eine Steigung von  $0,3-0,4 \text{ K/s}$  stellte aber für alle RF-Ablationen (sowohl für die MPMD- als auch die HPSD-Kohorte) durchgängig den besten Diskriminator dar (Sensitivität-Spezifität-Produkt  $0,32-0,35$ ). (Tab. 3)

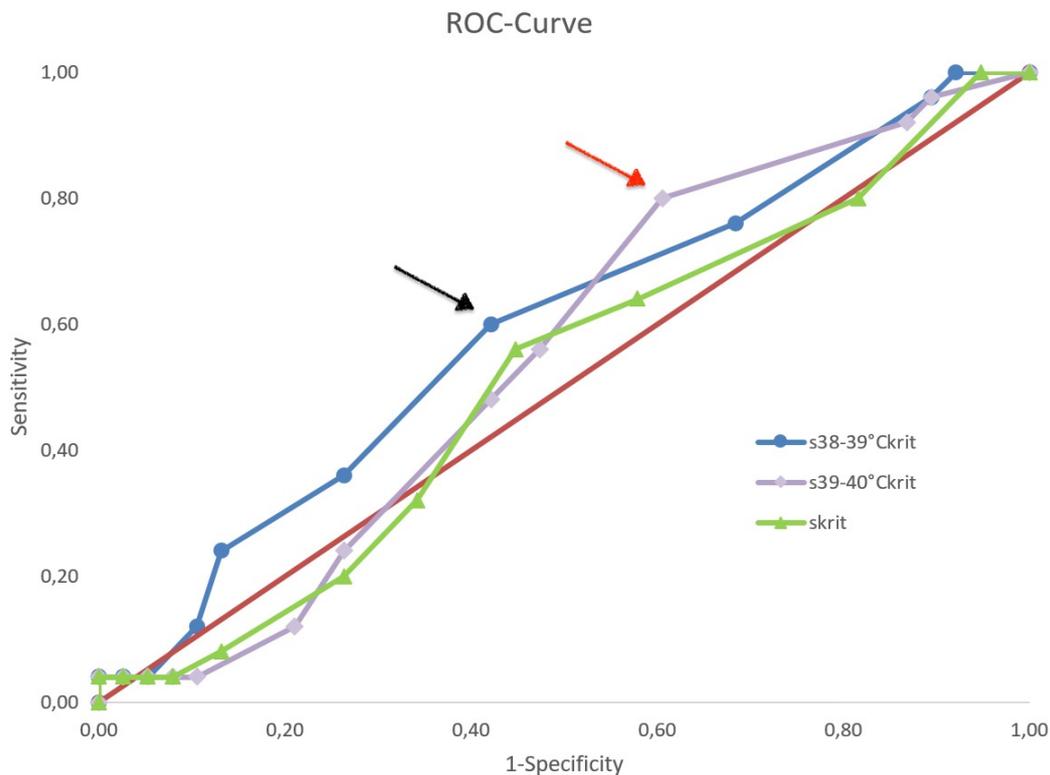
*Tabelle 3: LET-Anstiegssteilheit (RF): Sensitivität-Spezifität-Produkte*

|  | RF-PVI        |
|--|---------------|
| <b>Patienten</b>                                 | <b>n = 63</b> |
| <b>Steigung im Intervall 38-39°C</b>             |               |
| Index (Sensitivität-Spezifität-Produkt)          | 0,35          |
| - Schwellenwert [ $\text{K}\cdot\text{s}^{-1}$ ] | 0,4           |
| - Sensitivität                                   | 60,0%         |
| - Spezifität                                     | 57,9%         |
| - Genauigkeit                                    | 58,7%         |
| <b>Steigung im Intervall 39-40°C</b>             |               |
| Index (Sensitivität-Spezifität-Produkt)          | 0,32          |
| - Schwellenwert [ $\text{K}\cdot\text{s}^{-1}$ ] | 0,3           |
| - Sensitivität                                   | 80,0%         |
| - Spezifität                                     | 39,5%         |
| - Genauigkeit                                    | 55,6%         |

Für die beiden Temperaturintervalle ( $38-39^{\circ}\text{C}$  und  $39-40^{\circ}\text{C}$ ) unterhalb einer Maximaltemperatur (z.B.  $41^{\circ}\text{C}$ ) können durch dichotome Unterteilung anhand der maximalen Anstiegssteilheit der Temperaturkurven Sensitivitäten (Nachweis eines Oesophagus-Schadens) von 60-80% (bei allerdings geringeren Spezifitäten) ermittelt werden.

Die ROC-Kurven der Anstiegssteilheit erscheinen zunächst wenig hilfreich, die Kurven weichen nur wenig von der „Winkelhalbierenden“ (die dem „Münzwurf-Experiment“ entsprechen würde) ab. (Abb. 34) Allerdings ist bemerkenswert, dass eine Anstiegssteilheit oberhalb der ermittelten Schwellenwerte (ermittelter höchster Index, für  $0,4 \text{ K/s}$  im Intervall  $38-39^{\circ}\text{C}$  bzw. für  $0,3 \text{ K/s}$  im Intervall  $39-40^{\circ}\text{C}$ ) mit signifikant höheren Maximaltemperaturen und AUC-Werten verbunden war, ohne dass die Steigung der LET-Kurven irgendeine Berücksichtigung im Untersuchungsverlauf gefunden hatte. (Abb. 35) Beide Ergebnisse sind nicht gleichbedeutend mit dem Auftreten eines Oesophagus-Schadens, dennoch hatte sich die AUC als signifikanter Diskriminator für die Vorhersage eines Oesophagus-Schadens herausgestellt. (vgl. Kap. 9.3.1)

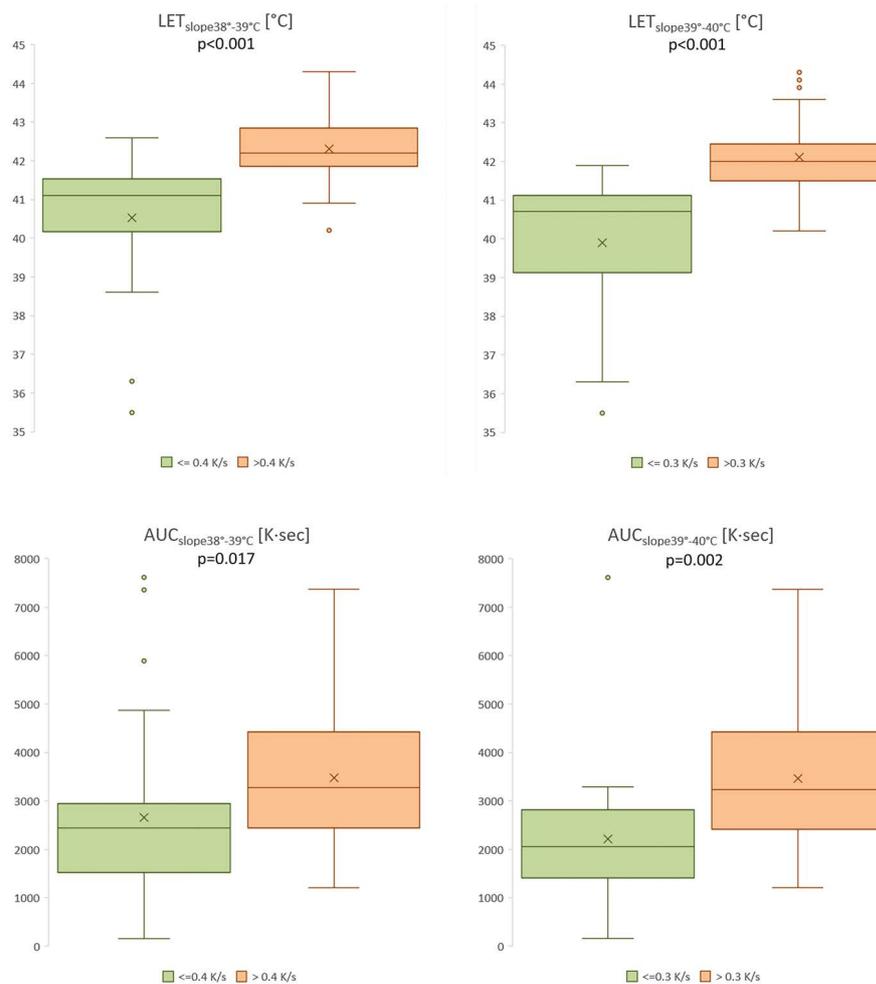
Abbildung 34: LET-Anstiegssteilheit (RF): ROC-Kurven



ROC-Kurven für den Nachweis (Sensitivität) bzw. Ausschluss (Spezifität) einer Oesophagus-Läsion für den Parameter LET-Anstiegssteilheit (i) im gesamten Kurvenverlauf (grün, „skrit“), (ii) zwischen 38-39°C (blau) und (iii) zwischen 39-40°C (violett). Für das niedrigere Intervall (38-39°C) wird das optimale Sensitivität-Spezifität-Produkt für 0,4 K/s erzielt (schwarzer Pfeil), für das darauffolgende Temperatur-Intervall (39-40°C) für 0,3 K/s (roter Pfeil).

Ein Warnsignal während einer Vorhofflimmern-Ablation, dass eine kritische AUC erreicht wird, ist schwierig in klinische Konsequenzen umzusetzen, ohne die Effektivität der weiteren Behandlung in Frage zu stellen (Abbruch der Behandlung vor Fertigstellen der Ablationslinien). Dennoch liefert ein Parameter (hier: die AUC), der eine bessere Prädiktion für Oesophagus-Läsionen erlaubt als die Maximaltemperatur (gilt nur für RF-Ablationen) einen Ansatzpunkt für spätere Algorithmen. Die Linienführung der Ablation könnte angepasst werden und auf eine größere Distanz der Ablationsläsionen zum Oesophagus achten.<sup>361</sup> Möglicherweise können mit Hilfe künstlicher Intelligenz „mitdenkende“ Energieapplikationssysteme entwickelt werden, die unter Integration solcher Parameter sowohl die Sicherheit (Vermeidung von Oesophagus-Läsionen) als auch die Effektivität (erfolgreiche und anhaltende PVI) berücksichtigen. Die Möglichkeiten, die sich mit künstlicher Intelligenz ergeben, sind sicher noch nicht vollständig ausgeschöpft. Der Einsatz für die Vorhofflimmern-Prädiktion aus einem Sinus-EKG liefert beeindruckende Ergebnisse.<sup>559,560</sup>

Abbildung 35: LET-Anstiegssteilheit (RF): Maximaltemperatur und AUC



Die dichotome Trennung der Kohorte anhand der maximalen Anstiegssteilheit im Temperaturintervall (0,4 K/s zwischen 38°C und 39°C bzw. 0,3 K/s zwischen 39°C und 40°C [grüne Box-Plots für Werte unterhalb und orange Box-Plots für Werte oberhalb der jeweiligen Steigung]) zeigte signifikant höhere Maximaltemperaturen und höhere AUC-Werte des Oesophagus-Temperaturmonitorings bei höherer Anstiegssteilheit.

#### 8.6.8. LET-Analysen für die Cryoballon-PVI (nicht publizierte Daten)

Über die publizierte Studie für die Patienten mit RF-PVI hinausgehend haben wir die Analysen der kalkulierten LET-Parameter auch für Patienten mit Cryoballon-PVI vorgenommen. Im gleichen Zeitraum (Kap. 8.6.3) standen die Temperatur-Rohdaten von 74 Cryo-PVI-Prozeduren zur Verfügung und konnten ausgeleitet und ausgewertet werden.

In der Gruppe mit Cryo-PVI wurden Oesophagus-Schäden (mukosale Läsionen, perioesophageale Ödeme und Nahrungsretention) bei 28% (21/74 Patienten) gefunden. (Tab. 4) Damit war die Läsionshäufigkeit niedriger als bei RF-Ablationen (40%), dennoch immer noch hoch. Ein Patient hatte eine mukosale Läsion (mit gleichzeitig nachweisbarem perioesophagealen Ödem und Nahrungsretention), die übrigen 20 Patienten ausschließlich perioesophageale Veränderungen.

Der einzelne Patient mit Mukosa-Läsion unterschied sich hinsichtlich der LET-Parameter nicht von den übrigen Patienten. (Tab. 5)

Tabelle 4: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Basisdaten ohne/mit Oesophagus-Schäden

|   | ohne Oesophagus-Schäden | mit Oesophagus-Schäden   |              |
|---|-------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>Patienten [n]</b>                        | <b>53</b>               | <b>21</b>                | <b>p =</b>   |
| - Alter [Jahre]                             | 65,0<br>(61,0/71,0)     | 65,0<br>(61,0/71,0)      | 0,890        |
| - Geschlecht [männlich]                     | 62,3%                   | 52,4%                    | 0,446        |
| - BMI [kg·m <sup>-2</sup> ]                 | 28,7<br>(25,7/32,8)     | 28,7<br>(24,4/33,3)      | 0,890        |
| <b>Vorhofflimmern</b>                       |                         |                          |              |
| - paroxysmal                                | 60,4%                   | 38,1%                    | 0,121        |
| - persistierend                             | 39,6%                   | 61,9%                    |              |
| <b>Messwerte linker Vorhof (LA)</b>         |                         |                          |              |
| - LA Diameter [mm]                          | 44,0<br>(40,0/48,0)     | 45,0<br>(41,8/46,0)      | 0,890        |
| - LA Volumen Index [mL·m <sup>-2</sup> ]    | 59,0<br>(49,7/72,1)     | 67,0<br>(52,9/80,1)      | 0,120        |
| <b>Prozedur-Parameter</b>                   |                         |                          |              |
| - Durchleuchtungszeit [min]                 | 21,1<br>(18,2/27,1)     | 26,0<br>(16,4/29,4)      | 0,395        |
| - Flächendosisprodukt [μGy·m <sup>2</sup> ] | 899,1<br>(613,7/1780,1) | 1946,0<br>(578,0/2786,0) | 0,185        |
| - Prozedur-Zeit [min]                       | 75,0<br>(70,0/90,0)     | 90,0<br>(75,0/105,0)     | <b>0,035</b> |
| <b>Komorbiditäten</b>                       |                         |                          |              |
| - Diabetes mellitus                         | 17,0%                   | 14,3%                    | 1,000        |
| - Hypertonus                                | 69,8%                   | 100,0%                   | <b>0,004</b> |

Vergleich der Patientendaten und Prozedurdaten der Patienten mit verfügbaren Rohdaten der Oesophagus-Temperatur (Cryoballon-PVI), und Vergleich der Gruppe ohne vs. mit Oesophagus-Schäden. Angegeben sind die Mediane und die Interquartil-Abstände (in Klammern).

Tabelle 5: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Manifestationen der Oesophagus-Schäden

|                               | <b>Cryo-PVI</b>      |
|-------------------------------|----------------------|
|                               | <b>21/74 (28,4%)</b> |
| <b>Oesophagus-Läsionen</b>    | <b>1/74 (1,4%)</b>   |
| KCC 1                         | 1/1 (100,0%)         |
| KCC 2                         | 0/1 (0,0%)           |
| mit perioesophagealem Ödem    | 1/1 (100,0%)         |
| mit Nahrungsretention         | 1/1 (100,0%)         |
| <b>Perioesophageales Ödem</b> | <b>14/74 (18,9%)</b> |
| mit Oesophagus-Läsionen       | 1/14 (7,1%)          |
| mit Nahrungsretention         | 7/14 (50,0%)         |
| <b>Nahrungsretention</b>      | <b>14/74 (18,9%)</b> |
| mit Oesophagus-Läsionen       | 1/14 (7,1%)          |
| mit perioesophagealem Ödem    | 7/14 (50,0%)         |

Endoskopisch und endosonographisch nachgewiesene Oesophagus-Schäden (einschl. Überschneidungen).

Mit Ausnahme des Hypertonus unterschieden sich die Patienten mit gegenüber Patienten ohne Oesophagus-Schäden nach Cryo-PVI hinsichtlich der Basisparameter nicht. Ein signifikanter Unterschied konnte für die Prozedurdauer ermittelt werden. (Tab. 4) Allerdings fand sich kein vergleichbarer Unterschied bei der Anzahl der Cryoapplikationen und der kumulativen „Freezing“-Zeitdauer. (Tab. 6) Die Ursache für die höhere Untersuchungsdauer der Patienten mit später nachweisbaren Oesophagus-Schäden bleibt ungeklärt und kann nicht mit zeitaufwändigeren Ablationsbemühungen begründet werden. Atrio-oesophageale Fisteln nach Cryo-PVI werden mit den Applikationen an der linken unteren PV in Verbindung gebracht.<sup>333</sup> Für die Ballontemperatur an der linken unteren PV fanden wir keinen Unterschied ohne/mit Oesophagus-Schäden. (Tab. 6)

*Tabelle 6: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Ablationsdaten ohne/mit Oesophagus-Schäden*

|                                  | ohne Oesophagus-Schäden | mit Oesophagus-Schäden |              |
|----------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------|
| <b>Alle [n]</b>                  | <b>53</b>               | <b>21</b>              | <b>p =</b>   |
| Prozedurzeit [min]               | 75 (70/90)              | 90 (75/105)            | <b>0,035</b> |
| Anzahl "Freezes"                 | 5 (4/6)                 | 5 (4/6)                | 0,915        |
| "Freezing"-Zeit kumulativ [Sek.] | 802 (670/1014)          | 829 (670/985)          | 0,792        |
| TTI [Sek.] durchschnittlich      | 49,8 (36,5/74,0)        | 56,5 (39,6/73,5)       | 0,687        |
| Ballontemperatur LIPV [°C]       | - 48,0 (-45,0/-52,0)    | - 49,0 (-46,0/-52,0)   | 0,653        |

*Vergleich der Einzelgrößen der Cryoapplikationen bei Patienten ohne/mit Oesophagus-Schäden. Die Prozedurzeit ist bei Patienten mit Oesophagus-Schäden signifikant länger, ohne dass hierfür in den Einzelgrößen der Ablation eine Erklärung gefunden werden kann.*

*Abkürzungen: TTI – Time-to-Isolation (Zeit vom Beginn der Cryoapplikation bis zur elektrischen Isolation der Pulmonalvene); LIPV – Linke untere (inferior) Pulmonalvene.*

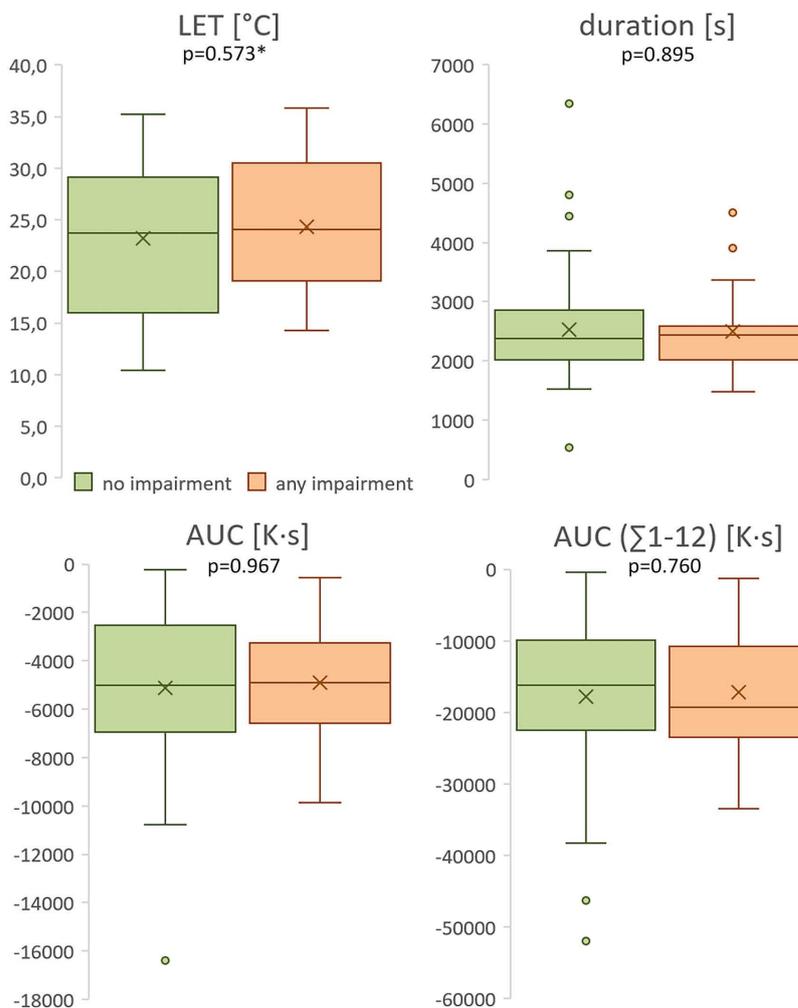
Im Unterschied zu den Ergebnissen für die RF-Ablationen konnte auch mit den kalkulierten Parametern keine Verbesserung der Vorhersagekraft für einen Oesophagus-Schaden ermittelt werden. Für die LET-Extremwerte (Minimalwerte) alleine ist das Sensitivität-Spezifität-Produkt 0,26 ( $p=0,573$  mit inverser Beziehung [größerer Temperaturabfall bei Patienten ohne Läsionen]). Für die Kalkulation der gesamten Zeit, in der irgendein Abweichen von der Ausgangstemperatur vorlag, ergab sich kein Unterschied mit oder ohne Läsionen ( $p=0,895$ ). Obwohl die AUC für RF-Ablationen ein geeignetes Differenzierungskriterium für Oesophagus-Schäden war, konnte dieser Parameter für Cryoablationen keine Verbesserung der Vorhersage ( $p=0,967$ ) zeigen. Das Aufaddieren aller Einzelflächen unter den zwölf Temperaturkurven ( $\Sigma$ AUC, alternativ zur Ermittlung über die Flächenberechnung der Maximalabweichung [AUC<sub>max</sub>]) war in der Kohorte der Cryo-PVI-Patienten mit dem höchsten Sensitivität-Spezifität-Produkt (0,35 [ $p=0,760$ ]) verbunden. (Tab. 7, Tab. 8, Abb. 36) Insgesamt verlaufen die ROC-Kurven aller direkten und kalkulierten LET-Parameter nahe der Winkelhalbierenden und erlauben damit keine zuverlässigere Unterscheidung für das Vorliegen bzw. den Ausschluss eines Oesophagus-Schadens. (Abb. 37)

Tabelle 7: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Vergleich ohne/mit Oesophagus-Schäden

|   | ohne Oesophagus-Schäden            | mit Oesophagus-Schäden              |            |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| <b>All [n]</b>                              | <b>53</b>                          | <b>21</b>                           | <b>p =</b> |
| LET [°C]                                    | 23,7<br>(16,0/29,1)                | 24,1<br>(19,1/30,5)                 | 0,573      |
| Zeitdauer (Duration) der LET-Abweichung [s] | 2.372,9<br>(2.018,6/2.856,4)       | 2.439,3<br>(2.016,5/2.589,6)        | 0,895      |
| AUC <sub>max</sub> [K·s]                    | - 5.031,5<br>(-6.956,7/-2519,3)    | - 4.918,9<br>(-6.576,8/-3.258,6)    | 0,967      |
| AUC (∑1-12) [K·s]                           | - 16.246,9<br>(-22.430,7/-9.969,8) | - 19.274,7<br>(-23.415,0/-10.835,4) | 0,760      |

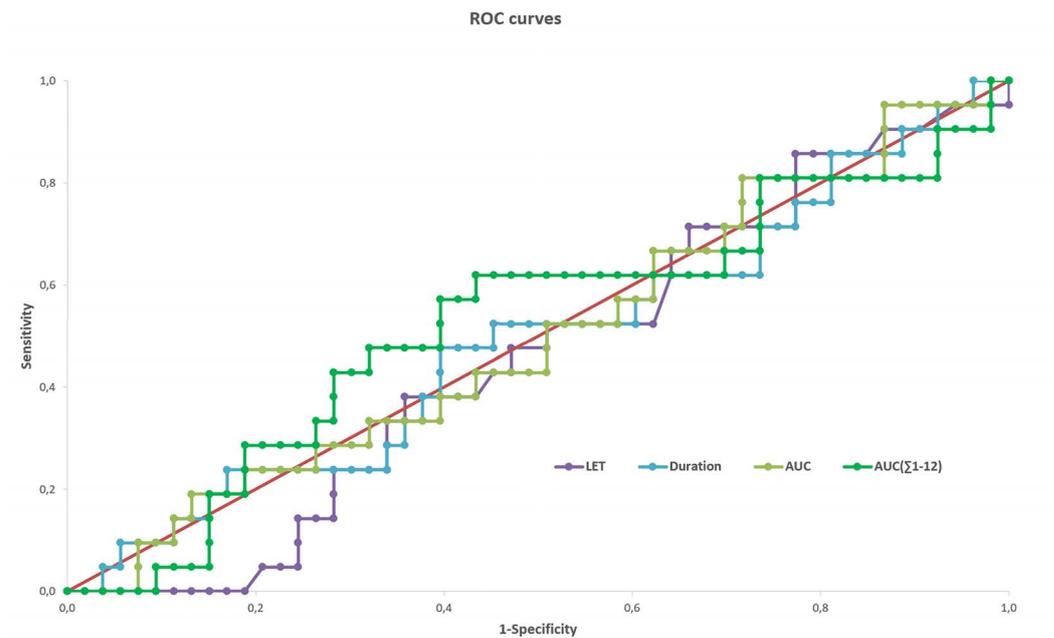
Weder die LET-Minima, noch die kalkulierten Messwerte der Zeitdauer jeglicher Temperaturreduktion (gegenüber der Ausgangstemperatur) im Oesophagus oder die beiden Berechnungsvarianten der AUC konnten Oesophagus-Schäden nach Cryo-PVI besser vorhersagen.

Abbildung 36: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Vergleich ohne/mit Oesophagus-Schäden



Box-Plot-Darstellung der LET-Minimalwerte (LET), der Zeitdauer (duration), der Fläche unter der Minimaltemperaturkurve (AUC) und der aufsummierten AUC unter allen 12 Temperaturkurven (AUC [∑1-12]) für Patienten ohne (no impairment, grüne Box-Plots) vs. mit thermischen Oesophagus-Schäden (any impairment, orange Box-Plots). Die negativen Werte für die AUC ergeben sich durch die Multiplikation mit einer negativen Temperaturabweichung (Temperaturabfall). Kein Parameter zeigte differierende Resultate ohne vs. mit Oesophagus-Schäden.

Abbildung 37: Kalkulierte LET-Parameter (CB): ROC-Kurven



Keiner der LET-Parameter (LET, Zeitdauer und beide AUC-Berechnungen) eignete sich zur Unterscheidung der Patienten mit gegenüber Patienten ohne Oesophagus-Schäden (Sensitivität und Spezifität). Die ROC-Kurven verlaufen entlang der „Winkelhalbierenden“ (rote Linie).

Tabelle 8: Kalkulierte LET-Parameter (CB): Sensitivität-Spezifität-Produkte

|   | Cryo-PVI  |
|---|-----------|
| <b>Patienten</b>                        | <b>74</b> |
| <b>LET</b>                              |           |
| Index (Sensitivität-Spezifität-Produkt) | 0,26      |
| - Schwellenwert [°C]                    | 24,1      |
| - Sensitivität                          | 52,4%     |
| - Spezifität                            | 49,1%     |
| - Genauigkeit                           | 50,0%     |
| <b>Zeitdauer (Duration)</b>             |           |
| Index (Sensitivität-Spezifität-Produkt) | 0,29      |
| - Schwellenwert [Sek.]                  | 2.420     |
| - Sensitivität                          | 52,4%     |
| - Spezifität                            | 54,7%     |
| - Genauigkeit                           | 54,1%     |
| <b>AUC<sub>max</sub></b>                |           |
| Index (Sensitivität-Spezifität-Produkt) | 0,26      |
| - Cutoff [K·s]                          | - 4.900   |
| - Sensitivität                          | 52,4%     |
| - Spezifität                            | 49,1%     |
| - Genauigkeit                           | 50,0%     |
| <b>AUC (Σ1-12)</b>                      |           |
| Index (Sensitivität-Spezifität-Produkt) | 0,35      |
| - Schwellenwert [K·s]                   | - 17.500  |
| - Sensitivität                          | 61,9%     |
| - Spezifität                            | 56,6%     |
| - Genauigkeit                           | 58,1%     |

Auch für die Cryo-PVI konnte eine rechnerische Verbesserung der Vorhersage eines Oesophagus-Schadens durch die Integration räumlicher und zeitlicher LET-Komponenten gezeigt werden (AUC besser als LET alleine), allerdings konnte (im Gegensatz zur RF-PVI) kein belastbarer Grenzwert eines Parameters (zur Unterscheidung von Patienten mit bzw. ohne Oesophagus-Schäden) identifiziert werden. Die Erklärungen hierfür sind spekulativ. Grundsätzlich unterscheidet sich die Nekroseentstehung durch Cryo-Technologie von der RF-Energie. Möglicherweise wäre eine verbesserte Aussagekraft (vergleichbar zu den Ergebnissen für die RF-Ablation) zu beobachten, wenn deutlich niedrigere Temperaturwerte zugelassen würden (was ethisch nicht vertretbar wäre). Die Toleranz des umgebenden Gewebes gegenüber Temperaturabweichungen scheint bei Kälte größer zu sein als bei Hitze. Während LET von  $> 42^{\circ}\text{C}$  (5 K oberhalb des Normalwerts) unabhängige Prädiktoren einer Läsionsentstehung sind,<sup>267</sup> wird ein Temperaturabfall bis auf  $15^{\circ}\text{C}$  (22 K Veränderung) als unproblematisch beschrieben.<sup>334</sup>

Bemerkenswert ist im Vergleich der beiden Energieformen auch der Effekt der Berücksichtigung aller 12 AUC-Flächen der LET. Die „Area-under-the-Curve“ wurde in der RF-Studie als Fläche unter der maximalen Temperaturabweichung berechnet, unabhängig davon, welche Elektrode zum jeweiligen Zeitpunkt den Extremwert ableitet ( $\text{AUC}_{\text{max}}$ ). Alternativ kann (sowohl für RF- als auch Cryo-PVI) die AUC als Summe aller Einzelflächen jeder der 12 Thermocouple ermittelt werden ( $\Sigma\text{AUC}$ ). Damit werden auch die Flächen der Messsensoren einbezogen, die zum jeweiligen Zeitpunkt nicht die maximale Temperaturabweichung aufzeichnen, üblicherweise maßgeblich von den beiden jeweils benachbarten Elektroden beeinflusst. (Abb. 31) Durch die Berechnung der  $\Sigma\text{AUC}$  wird das Produkt (aus Temperaturabweichung und Zeit) vergrößert, bei den RF-Ablationen verdreifacht, bei den Cryo-PVI versechsfacht (Tab. 7). Wohingegen bei der RF-Ablation durch diese Berechnung ( $\Sigma\text{AUC}$ ) eine „Abschwächung“ der Aussagekraft gegenüber der  $\text{AUC}_{\text{max}}$  resultierte, war der Trend bei der Cryoablation umgekehrt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen für die RF-Ablation fanden sich für die Cryoenergie mit beiden Berechnungsmethoden der AUC keine unterschiedlichen Messwerte bei Patienten mit gegenüber Patienten ohne Oesophagus-Schäden, und erlaubten damit keine Verbesserung hinsichtlich einer rationalen Indikationsstellung zur endoskopischen Diagnostik. Auch hierfür bleibt die Erklärung spekulativ. Der Cryoballon (28 mm Ballondurchmesser) hat eine größere Kontaktfläche als ein RF-Ablationskatheter (3,5 mm Katheterspitze), sodass eine Temperaturveränderung in der Nachbarschaft der maximalen Temperaturabweichung beim Cryoballon durchaus einen direkten thermischen Effekt darstellen könnte. Die Verdopplung des Einflusses auf das Temperatur-Zeit-Produkt (6-fach mit Cryo versus 3-fach mit RF) spricht für einen relevanten Einfluss eines großen Ablationswerkzeugs (28 mm Cryoballon) auf Temperatursensoren, die der Lokalisation der Elektrode, die die Maximalabweichung aufzeichnet, benachbart sind.

## 8.7. Struktureller Oesophagus-Schaden und funktioneller Vagus-Schaden

*Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrography: The Side Effects of Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation (SEPIA) study*<sup>220</sup>

### 8.7.1. Überleitung

Sofern die Entstehung von Oesophagus-Läsionen (sowohl der Mukosa als auch des perioesophagealen Raums) nicht zuverlässig vermieden werden kann, muss zumindest eine Progression der Läsion (eine Perforation und Fistelbildung) verhindert werden. Erosionen und flache Ulzera (KCC 1 und 2a) waren nicht mit einem erhöhten Risiko einer Progression assoziiert, tiefe Ulzera (KCC 2b) sind mit dem Risiko einer Fistelentstehung behaftet.<sup>225,284</sup> Eine chronische Inflammation der Oesophagus-Wand behindert eine schnelle und zuverlässige Abheilung der Läsionen.<sup>272</sup> Zusätzlich war (in univariater Analyse) das Vorhandensein einer gastro-oesophagealen Refluxkrankheit mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines thermischen Oesophagus-Schadens verknüpft (OR 3,2).<sup>271,328</sup> Unsere eigenen Untersuchungen konnten eine Assoziation einer vorbestehenden Vulnerabilität für das Auftreten ablationsinduzierter Oesophagus-Schäden ebenfalls nachweisen.<sup>285</sup> Daraus könnten therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden (z.B. Vorbehandlung mit Protonenpumpen-Blockern zur Beseitigung einer Reflux-Oesophagitis vor PVI).

Das Abheilen einer Oesophagus-Läsion soll durch die Vermeidung mechanischer, thermischer, chemischer und entzündlicher Reize ermöglicht werden. Mechanische Reize werden durch Nahrungskarenz, thermische Reize durch einen Verzicht auf besonders kalte oder heiße Nahrungsmittel und Getränke ausgeschlossen. Zur Vermeidung chemischer Reize (insbesondere gastro-oesophagealer Säurereflux) wird die Gabe von Protonenpumpen-Inhibitoren für sechs Wochen empfohlen, ggfs. zusätzlich Sucralfat verabreicht, ohne dass für beide Maßnahmen wissenschaftliche Belege vorliegen.<sup>281</sup>

Ein gastro-oesophagealer Reflux fördert den Kontakt von Mageninhalt, Magensäure, ggfs. auch Gallensäuren mit der Schleimhaut des distalen Oesophagus-Drittels. Eine Stase des Mageninhalts (Nahrungsretention) in Verbindung mit einer beeinträchtigten Pylorus-Öffnung und einer unzureichenden Kompetenz des unteren Oesophagus-Sphinkters stellt eine Risikokonstellation für Läsionen im unteren Oesophagus-Drittel (Ort der thermischen Beeinträchtigung durch die Katheterablation) dar. Speiseröhren- und Magenmotilität, der Pylorus und der untere Oesophagus-Sphinkter unterliegen der Kontrolle des Parasympathikus, die Nervenfasern sind als anteriorer Vagus-Plexus zwischen Oesophagus und linksatrialer Hinterwand angelegt.<sup>239,288,291</sup> Zusätzlich

unterliegt die Säureproduktion der Magen-Belegzellen parasymphatischen Einflüssen.<sup>292</sup> Durch eine thermische Beschädigung dieser Vagus-Fasern (direkt oder indirekt durch mechanischen Druck, z.B. eines perioesophagealen Ödems) können Seiteneffekte der Vorhofflimmern-Ablation für die Verstärkung eines (vorbestehenden oder neu auftretenden) Reflux verantwortlich sein.<sup>328</sup> Im Tiermodell konnte eine ursächliche Assoziation zwischen der Progression eines Oesophagus-Ulcus (bis zur Perforation) und dem Vorliegen einer Reflux-Oesophagitis durch Insuffizienz des unteren Oesophagus-Sphinkters nachgewiesen werden.<sup>419</sup>

Schäden des perioesophagealen Raums betreffen auch die dort verlaufenden Gefäße (Versorgung der Oesophagus-Wand) und können verzögert zur Gewebenekrose beitragen. Die Beschädigung der Vagus-Fasern begünstigt einen gastro-oesophagealen Reflux, der das Abheilen einer Schleimhaut-Läsion verhindert, und diese kann in das vorgeschädigte Gewebe (perioesophageales Wandödem und lokale Ischämie) fortschreiten. Im pathophysiologischen Zusammenspiel dieser Risikofaktoren besteht ein denkbarer Mechanismus, der die zeitlich verzögerte Entstehung einer atrio-oesophagealen Fistel über mehrere Wochen erklären kann.<sup>272,493</sup>

Darüber hinaus sind Magenmotilitätsstörungen und ein gastro-oesophagealer Säurereflux mit eigenem Krankheitswert verbunden. Das Völlegefühl, das Sodbrennen und die Unmöglichkeit, normale Speisemengen zu essen, können subjektiv sehr belastend sein und stellen nicht nur eine Befindlichkeit als Folge eines mehrstündigen Eingriffs dar. Diätetische Maßnahmen und Medikamente können Abhilfe schaffen, setzen aber eine korrekte (und frühzeitige) Diagnose voraus.<sup>310,324,325,561,562</sup>

Neben der Erfassung struktureller Oesophagus-Schäden (Schleimhaut-Läsionen und perioesophageales Wandödem) durch endoskopische und endosonographische Untersuchungen kommt den funktionellen Störungen ein ergänzender Stellenwert zu, und diese sollten in der vierten Studie betrachtet werden. Nahrungsretention kann als Befund einer Endoskopie festgestellt werden. Eine gestörte Magenmotilität kann mit szintigraphischen Methoden oder Resorptionstests erfasst werden. Die ursächliche Differenzierung und Zuordnung zu einem durch Ablation bedingten Vagus-Schaden gelingt allerdings nur durch myoelektrische Untersuchungen. Die EGG kann nicht-invasiv und nicht belastend Auskunft über die „elektrische Magenaktivität“ geben.

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob funktionelle Beeinträchtigungen des perioesophagealen Raums durch Elektrogastrographie (neben der Detektion struktureller oesophagealer und

perioesophagealer Schäden [Endoskopie und Endosonographie]) erfasst werden können, konzipierten wir die Sepia-Studie (**S**ide Effects of **P**ulmonary Vein Isolation in **A**trial Fibrillation).

### 8.7.2. Hypothese

Gastro-oesophagealer Reflux in Verbindung mit der Stase von Mageninhalt (Gastroparese) kann eine pathophysiologische Komponente der Progression thermischer Oesophagus-Läsionen (bis zur Fistelbildung) sein. Patienten mit funktionellen Oberbauchbeschwerden nach komplexen kardialen Eingriffen werden selten ursächlich diagnostiziert.

Über den Nachweis von strukturellen oesophagealen (Endoskopie) und perioesophagealen Veränderungen (Endosonographie) durch die PVI hinaus sollten in der SEPIA-Studie

1. Hinweise für eine Beeinträchtigung der perioesophagealen Vagus-Fasern (durch die thermische Ablation an der linksatrialen Hinterwand) untersucht werden,
  - 1.1. objektiv durch die Ableitung eines prä- und postprandialen Elektrogastrogramms vor und nach PVI, jeweils innerhalb 24-72 Stunden (primärer Endpunkt)
  - 1.2. und subjektiv durch Patienten-Fragebogen zu einer Refluxsymptomatik und Symptomen einer gestörten Magenmotilität nach PVI.
2. Als sekundäre Endpunkte wurden definiert:
  - 2.1. die Inzidenz und Ausprägung von mukosalen und perioesophagealen Schäden nach PVI,
  - 2.2. die Assoziation der Läsionen (Mukosa-Läsion, perioesophageales Ödem, Nahrungsretention und perioesophagealer Vagus-Schaden) untereinander, sowie
    - 2.2.1. zur verwendeten Ablationsenergie (Cryoballon oder RF),
    - 2.2.2. zu Parametern der Ablationsläsion-Erzeugung (RF-Leistung und Energie, Wandkontakt, Cryo-Zyklen und Cryo-Zeit),
    - 2.2.3. zu den Ergebnissen der LET-Registrierung,
    - 2.2.4. zu den Ergebnissen der präprozeduralen Oesophagoskopie (Vulnerabilität).

Damit nutzte diese Studie eine (über die vorausgehenden Untersuchungen<sup>285,286</sup> hinausgehende) nochmals erweiterte **Definition des ablationsinduzierten oesophagealen Schadens**, der sich

- aus strukturellen Schäden: (1) Schleimhaut-Läsionen, (2) perioesophageales Ödem, und (3) Nahrungsretention (als endoskopisch fassbare funktionelle Komponente)
- und einem funktionellen Schaden: (4) neuropathische Veränderungen im EGG durch Beeinträchtigungen des perioesophagealen Vagus-Plexus

zusammensetzte. Mit der EGG-Ableitung wurde der Blick auch auf den „bildgebend unsichtbaren“ Schaden im perioesophagealen Raum erweitert.

### 8.7.3. Abstract<sup>220</sup>

**Background** Safety of pulmonary vein isolation (PVI) has been established in clinical studies. However, despite prevention efforts the incidence of damage to (peri)-esophageal tissue has not decreased, and the pathophysiology is incompletely understood.

**Objective** Damage to vagal nerve branches may be involved in lesion progression to atrio-esophageal fistula. Using electrogastrography, we assessed the incidence of periesophageal vagal nerve injury (VNI) following atrial fibrillation ablation and its association with procedural parameters and endoscopic results.

**Methods** Patients were studied using electrogastrography, endoscopy, and endoscopic ultrasound before and after cryoballoon (CB) or radiofrequency (RF) PVI. The incidence of ablation-induced neuropathic pattern (indicating VNI) in pre- and postprocedural electrogastrography was assessed and correlated with endoscopic results and ablation data.

**Results** Between February 2021 und January 2022, 85 patients (67±10 years, 53% male) were included, 33 were treated with CB and 52 with RF (38 with moderate power moderate duration [25-30W] and 14 with high power short duration [50W]). Ablation-induced VNI was detected in 27/85 patients independent of the energy form. Patients with VNI more frequently had postprocedural endoscopically detected pathology (8% mucosal esophageal lesions, 36% periesophageal edema, 33% food retention) but there was incomplete overlap. Preexisting esophagitis increased the likelihood of VNI. Ablation data and esophageal temperature data did not predict VNI.

**Discussion and Conclusion** PVI-induced VNI is quite common and independent of ablation energy source. VNI is part of (peri)-esophageal damage and only partially overlaps with endoscopic findings. VNI-associated acidic reflux may be involved in the complex pathophysiology of esophageal lesion progression to fistula.

### 8.7.4. Zusammenfassung

Neben der Betrachtung der Oesophagus-Schleimhautschäden, entzündlicher Veränderungen im perioesophagealen Raum (Wandödem) und Beeinträchtigungen durch eine vorbestehende oder neu entstandene Inflammation tieferer Wandschichten und des Gewebes zwischen linksatrialer Hinterwand und Oesophagus können zusätzliche Faktoren an der Läsionsprogression bis zur Entstehung einer atrio-oesophagealen Fistel beteiligt sein.

Eine chronische Inflammation behindert die Läsionsheilung.<sup>419</sup> Daher sollte ein chronischer Entzündungsreiz ausgeschlossen oder behandelt werden. Eine Beschädigung des Nervus vagus im Verlauf zwischen Oesophagus und linksatrialer Hinterwand resultiert in einer Störung der Speiseröhren- und Magenmotilität (Gastroparese und Stase des Mageninhalts, Nahrungsretention),

verbunden mit einem insuffizienten Schluss des unteren Oesophagus-Sphinkters und fehlender Relaxation des Pylorus.<sup>291</sup> Der Nervus vagus ist bildgebend im Verlauf zwischen Speiseröhre und linkem Vorhof nicht darstellbar, der Plexus folgt nicht dem Oesophagus-Verlauf, und die Nervenfasern liegen anatomisch näher an der linksatrialen Hinterwand (und damit näher am Ort der maximalen thermischen Einwirkung) als die Oesophagus-Wand selbst.<sup>288,322</sup>

Chirurgische und endoskopische interventionelle Verfahren können zu Motilitätsstörungen des Magens durch Beschädigung der parasymphatischen perioesophagealen Vagus-Fasern führen, wie z.B. die selektive Vagotomie zur Behandlung des therapierefraktären Duodenalulcus,<sup>563</sup> die Funduplicatio-Operation bei Hiatushernie,<sup>564</sup> eine Sklerosierung von Oesophagus-Varizen<sup>565</sup> oder die Botulinum-Injektion in der Behandlung der Achalasie.<sup>566,567</sup> Fragebögen zum gastro-oesophagealen Reflux und zur Gastroparese sind etabliert,<sup>561,562,568</sup> allerdings sind die Symptome unspezifisch und selten eindeutig einem Kathetereingriff zuzuordnen.<sup>308</sup>

Berichte einer Gastroparese nach Katheterablation des Vorhofflimmerns sind anekdotisch und orientieren sich an Symptomen oder Bildgebung einer gestörten Magenentleerung (Bariumbreischluck-Röntgenuntersuchung, Magenentleerungs-Szintigraphie).<sup>254,316,484,490</sup> Eine ursächliche Zuordnung der Symptome oder der Magenentleerungsstörung ist weder bildgebend noch durch Fragebögen möglich. Die Symptomatik setzt akut ein (innerhalb weniger Stunden nach dem Kathetereingriff) und bildet sich binnen weniger Wochen spontan zurück.<sup>491</sup> Über symptomatische Maßnahmen hinausgehende therapeutische Eingriffe (Dekompression, Botulinum-Injektion in den Pylorus, Anlage einer gastro-jejunalen Anastomose) sind für seltene Einzelfälle berichtet.<sup>375</sup> Über die subjektive Beeinträchtigung hinausgehend (die oft als „Befindlichkeit“ nach einem großen medizinischen Eingriff missinterpretiert wird) stellt sich die Frage, ob die Verstärkung eines gastro-oesophagealen Reflux eine Komponente der Läsionsprogression eines Oesophagus-Schadens sein könnte, und hierfür möglicherweise bereits wenige Wochen ausreichend (zu lange) sind.

Eine direkte Analyse der Funktion des Nervus vagus im perioesophagealen Verlauf ist (derzeit) nicht möglich. Die Innervation des Magens (daneben der Mehrzahl der Organe im Splanchnikus-Gebiet) erlaubt aber, anhand der gastralen elektrischen Aktivität Rückschlüsse auf einen Vagus-Schaden zu ziehen. Durch unterschiedliche Parameter der myoelektrischen Aktivität des Magens ist eine Unterscheidung neurogener Schäden von direkten Beeinträchtigungen der Magenmuskulatur (myogener Schaden) möglich.<sup>307,484,488</sup> (vgl. Kap. 7.4)

Schleimhaut-Läsionen des Oesophagus werden durch Endoskopie erfasst, Wandödeme tieferer Wandschichten und des Gewebes zwischen linkem Vorhof und Oesophagus durch

Endosonographie. Neu auftretende oder gegenüber der Voruntersuchung zunehmende neuropathische Veränderungen der myoelektrischen Aktivität des Magens in der EGG sind Folgen einer thermischen Beschädigung des Vagus-Plexus. Eine Nahrungsretention im Magen (sofern diese vor PVI nicht bestanden hat) ist Ausdruck einer neuropathisch gestörten Magenmotilität, wurde aber für diese Studie als endoskopisch fassbarer Schaden gezählt (diagnostiziert durch eine Oesophagogastroskopie ohne ergänzende funktionelle Untersuchungsmethoden).

Die EGG ist eine wenig standardisierte Untersuchungsmethode, speziell die Auswertung ist auf die Beurteilung eines Fachexperten angewiesen. Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus<sup>311,519</sup>, Niereninsuffizienz) und eine Vielzahl von kardialen und nicht-kardialen Medikamenten (z.B. Betablocker, Opiate, Calcium-Antagonisten)<sup>308</sup> beeinflussen den parasymphatischen Tonus (und damit die elektrische Magenaktivität). Um diese Einflussgrößen vernachlässigen zu können, führten wir die EGG vor und nach der PVI (jeweils binnen zwei Werktagen) durch und konnten damit jeden Patienten zur Kontrolle seiner selbst machen.

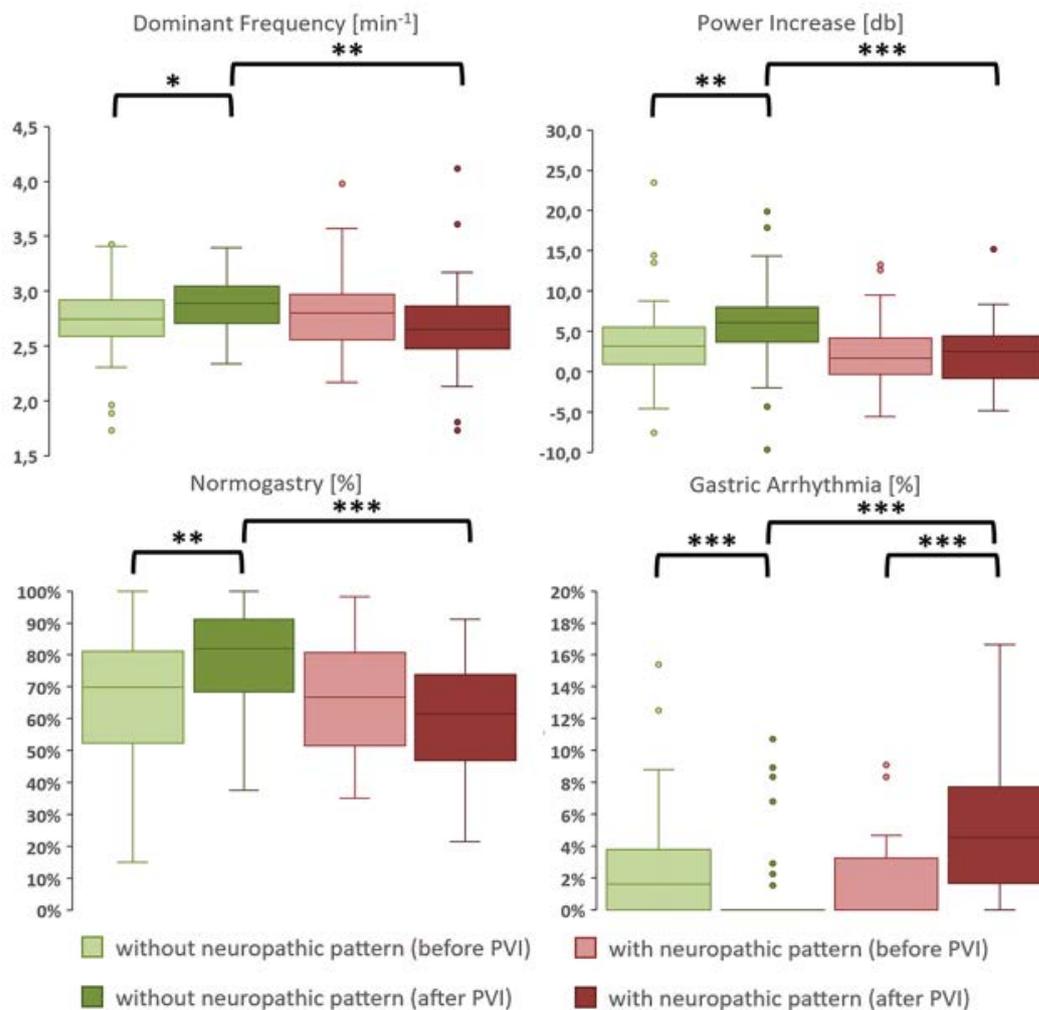
Von Februar 2021 bis Januar 2022 führten wir die Sepia-Studie durch, die der Analyse des perioesophagealen Vagus-Schadens als möglicher Einflussgröße der Progression einer Oesophagus-Läsion dienen sollte. Die Studie beinhaltete Vorhofflimmern-Abationen mit Cryo- und mit Hochfrequenzstrom-Energie. Hierbei ist unerheblich, ob eine Beschädigung des Nerven durch direkten thermischen Effekt (Beeinflussung des neuronalen Aktionspotentials durch Hitze<sup>313</sup> oder Kälte) oder durch mechanischen Druck (durch das perioesophageale Ödem) ausgelöst wird.<sup>569-572</sup> Über die EGG hinausgehend erfolgten für alle Patienten der Studie eine Oesophagogastroskopie vor PVI, eine Oesophagogastroskopie zusammen mit einer Endosonographie nach PVI, sowie ein Oesophagus-Temperaturmonitoring während PVI. Damit wurden vielfältige Analysen des Zusammenspiels und der Wechselwirkungen der unterschiedlichen Manifestationen und Einflussgrößen eines Oesophagus-Schadens ermöglicht.

Die EGG wurden von einem Experten (Prof. Dr. H. Matthes, Havelhöhe, Berlin) befundet. Wir ergänzten die Analysen um eine quantitative Auswertung der EGG-Parameter (Kap. 8.7.6 [Tab. 9 und 10]), wobei hierfür keinerlei Vergleichswerte in der Literatur (nach Vorhofflimmern-Abation) vorliegen.

Die EGG konnte neuropathische Veränderungen als Ausdruck eines ablationsinduzierten Vagus-Schadens bei jedem dritten Patienten (32%) nach PVI (und unabhängig von der verwendeten thermischen Energieform) nachweisen, hiervon die Hälfte mit Nahrungsretention. Vorbestehende

neuropathische Veränderungen waren nur bei 11% nachzuweisen, wobei 5 der 9 Patienten einen Diabetes mellitus hatten. Die detaillierte Analyse fand signifikante Unterschiede (Zunahme der gastralen Arrhythmien, fehlende Leistungszunahme nach Nahrungszufuhr) bei Patienten mit neuropathischem Schaden. (Abb. 38)

Abbildung 38: Sepia: EGG-Parameter ohne/mit Vagus-Schaden

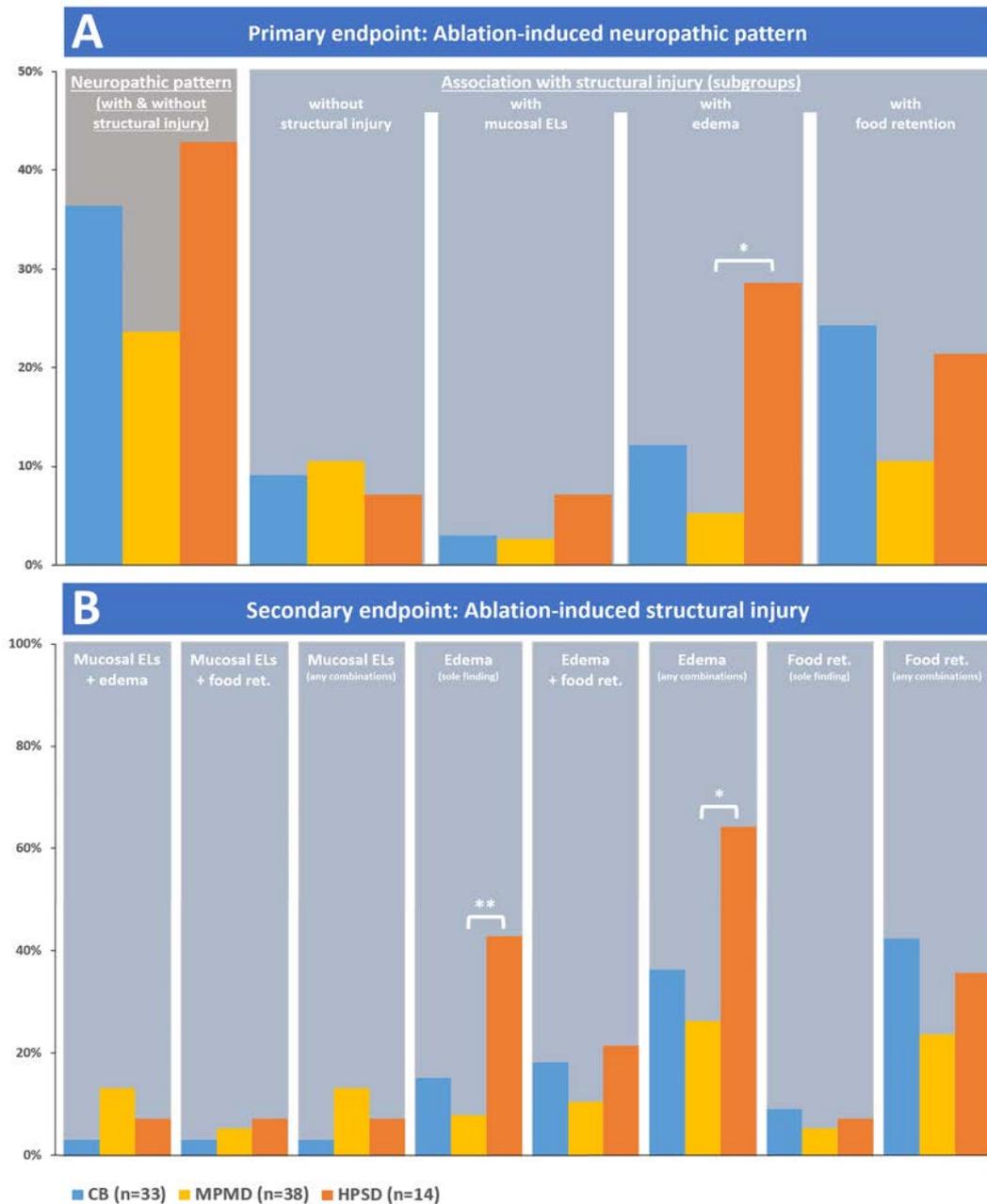


Quantitative Analyse von vier EGG-Parametern vor (helle Box-Plots) und nach PVI (dunkle Box-Plots) bei Patienten mit (rote Box-Plots) und ohne (grüne Box-Plots) neuropathischen Schaden. Dargestellt sind Median und Interquartil-Abstände. Ausdruck des neuropathischen Schadens sind die Zunahme der postprandialen Arrhythmie (Gastric Arrhythmia) und die fehlende Leistungszunahme (Power Increase) nach PVI (Tab. 9 und 10). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . Abbildung entnommen aus der Original-Publikation.<sup>220</sup>

Die Häufigkeit eines strukturellen (hier: endoskopisch fassbaren) Oesophagus-Schadens (Mukosa-Läsion, Wandödem, Nahrungsretention) war hoch, mehr als die Hälfte aller Patienten (46/85) hatte einen auffälligen Befund. Bemerkenswert war die Assoziation mit einem Vagus-Schaden. 70% der (27) Patienten mit neuropathischem Muster hatten auch einen strukturellen Schaden, hingegen nur 48% ohne neuropathisches EGG-Muster (nicht signifikant,  $p=0,06$ ). Die Gesamtbewertung aller

Schäden zeigte keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Ablationsenergie-Protokollen, allerdings waren Mukosa-Läsionen häufiger mit Standard-RF-Protokollen (MPMD, 25-30 Watt) und Wandödeme mit High-Power-Protokollen (50 Watt). (Abb. 39)

Abbildung 39: *Sepia*: Neuropathisches EGG-Muster und struktureller Schaden nach PVI



(290) Neuropathisches EGG-Muster nach PVI in der Gesamtkohorte sowie differenziert für die Überlappungen mit strukturellen Oesophagus-Schäden. (B) zeigt die strukturellen Oesophagus-Schäden und Überschneidungen der verschiedenen Manifestationen. Die verschiedenen Energieformen sind durch die Säulenfarben dargestellt (blau – Cryoenergie; gelb – MPMD-RF; orange – HPSD-RF). Lediglich für das perioesophageale Wandödem findet sich ein signifikanter Unterschied für die beiden RF-Protokolle (mit HPSD häufiger als mit MPMD). \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Eine vorbestehende Inflammation des Magens (Gastritis, Erosionen und Ulzera) wurde bei > 80% der Patienten gefunden und kann Messwerte der EGG, die myopathische Veränderungen anzeigen (Slow-Wave-Kopplung und Instabilitätskoeffizienten<sup>512</sup>), beeinflussen. Die Betrachtung der EGG-Befunde vor PVI fand Auffälligkeiten (neuropathische, myopathische und kombinierte Veränderungen) bei 54% der Patienten und eine Assoziation mit den vorbestehenden Pathologien.

Die Mehrkanal-EGG-Registrierung ermöglichte eine pathophysiologische Differenzierung und stellte sicher, dass funktionelle Veränderungen nicht übersehen wurden (die nicht in allen Regionen des Magens abgeleitet werden können).<sup>516</sup>

Das Oesophagus-Temperaturmonitoring erwies sich (in Übereinstimmung mit den vorausgehenden Studien [Kap. 8.4-8.6<sup>267,285,286</sup>]) als ungeeignet, Oesophagus-Schäden vorherzusagen. Die AUC, die sich in der Studie zu kalkulierten LET-Parametern (Kap. 8.6.3-8.6.4<sup>286</sup>) als geeigneter Parameter für RF-Ablationen herausgestellt hatte, war abermals signifikant höher bei Patienten mit Wandödem und mit Nahrungsretention, allerdings nicht aussagekräftig für Schleimhaut-Läsionen des Oesophagus oder einen Vagus-Schaden. Hier könnte die fehlende anatomische Bindung des Vagus-Verlaufs an den Oesophagus und die engere räumliche Beziehung des Nerven zum Ablationsort eine zusätzliche Erklärung für die fehlende Aussagekraft der LET-Parameter sein.<sup>290</sup> Gleiches gilt für die Schleimhaut-Läsionen (räumlich ebenfalls weiter von der linksatrialen Hinterwand entfernt als das perioesophageale Gewebe).

Auch für die Bedeutung der präexistenten Inflammation (als Ausdruck einer erhöhten Vulnerabilität für ablationsinduzierte thermische Oesophagus-Läsionen)<sup>271,285,287</sup> fanden sich in dieser Studie Hinweise. Eine vor PVI nachweisbare Oesophagitis war signifikant mit einer höheren Inzidenz von Mukosa-Läsionen und perioesophagealen Ödemen sowie einem Trend (59% vs. 36% [p=0,06]) zu vermehrten Vagus-Schäden nach PVI verbunden. Der Einfluss einer vorbestehenden chronischen Inflammation auf die ablationsinduzierte Schädigung des perioesophagealen Vagus-Plexus wurde in dieser Form noch nicht berichtet.

Atrio-oesophageale Fisteln sind in der Studie nicht aufgetreten (telefonische Nachbefragung nach drei Monaten). Symptome der Gastroparese fanden sich akut bei der Hälfte der Patienten, und immerhin bei jedem Sechsten noch nach drei Monaten. Zwei Patienten mussten nach vier Wochen wegen Magenmotilitätsstörungen stationär behandelt werden, hier fanden sich eine anhaltende Nahrungsretention (in der Endoskopie), eine gestörte Magenentleerung (in der Bariumbreischluck-

Untersuchung) und ein unverändert neuropathisches Muster im EGG. Die klinischen Symptome bildeten sich danach in den nächsten vier Wochen vollständig zurück.

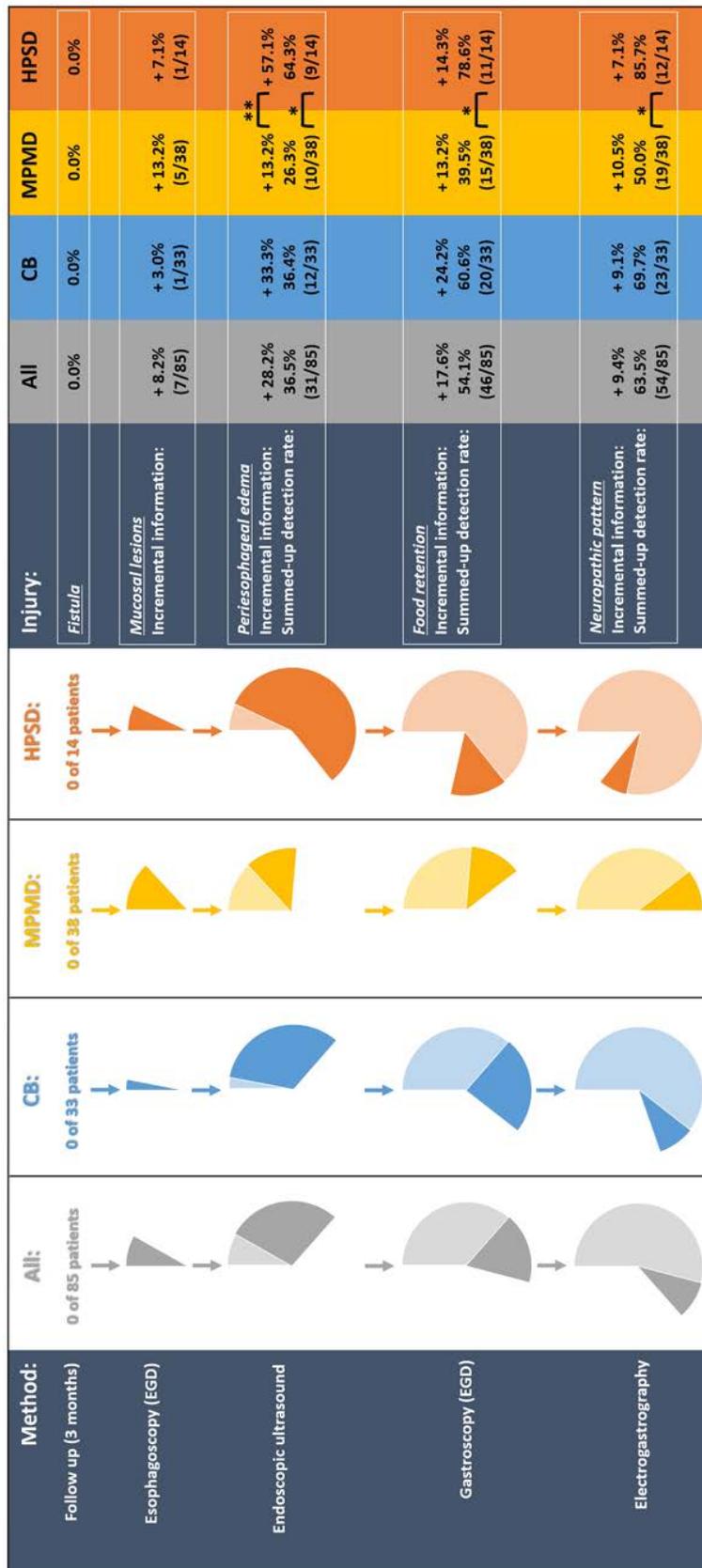
Mukosa-Läsionen waren insgesamt selten (8%), übereinstimmend mit hierzu vorliegenden Berichten in der Literatur.<sup>263,264,267,272,280</sup> Die Endosonographie identifizierte weitere 28% der Patienten mit Oesophagus-Schaden. Werden funktionelle Parameter (Nahrungsretention und Vagus-Schaden) hinzugenommen, sind zwei Drittel der Patienten von ablationsinduzierten Schäden des Oesophagus durch die Vorhofflimmern-Ablation mit thermischen Werkzeugen betroffen. Die Betrachtung für die verschiedenen Ablationsprotokolle fand oesophageale und perioesophageale Schäden nach PVI bei 70% der Patienten nach Cryoballon-Ablation, 50% nach MPMD-RF und 86% nach HPSD-RF. (Abb. 40) Wie in der vorausgehenden Studie<sup>286</sup> waren Mukosa-Läsionen häufiger mit Standard-RF-Leistung (MPMD) und perioesophageale Ödeme nach Protokollen mit höherer Leistung (50 Watt, HPSD).

#### 8.7.5. Bewertung

Die Elektrogastrographie ergänzt die Erfassung ablationsinduzierter Schäden am Oesophagus um den „bildgebend unsichtbaren“ funktionellen Bereich. Für jeden dritten Patienten fanden sich neuropathische Veränderungen der gastralen elektrischen Aktivität nach PVI unabhängig von der thermischen Energiequelle, wobei diese nicht deckungsgleich mit dem Nachweis der Nahrungsretention (in der Endoskopie) oder einem Ödem des Gewebes zwischen linkem Vorhof und Oesophagus (in der Endosonographie) waren. Die Erklärung hierfür ist derzeit spekulativ. Entweder ist die Endosonographie nicht sensitiv genug, um bereits kleinere Veränderungen im perioesophagealen Raum zuverlässig aufzudecken, oder die EGG detektiert Veränderungen, die unabhängig vom perioesophagealen Ödem auftreten können und dann auch unterschiedliche pathophysiologische Erklärungen und Konsequenzen haben.

Die klinische Bedeutung eines perioesophagealen Schadens in Abwesenheit einer mukosalen Läsion ist unklar, das Auftreten sollte dennoch als unerwünschte Wirkung der thermischen Ablation bewertet werden. Über die intensive endoskopische und endosonographische Diagnostik hinausgehend wurden durch EGG weitere 10% der Patienten mit Beeinträchtigungen des perioesophagealen Gewebes detektiert (die allen anderen Nachweismethoden entgangen waren), und insgesamt (mit allen Verfahren) 64% der Patienten als betroffen identifiziert (mit 50 Watt RF-Protokoll 86%). (Abb. 40)

Abbildung 40: Sepia: Diagnostische Ausbeute endoskopischer und funktioneller Untersuchungen



Zuwachs der Information (Kenntnis) über Oesophagus-Schäden nach Cryo- und RF-PVI durch Ausweitung der Diagnostik, für die Gesamtkohorte (64% [All]), die Cryokohorte (70% [CB]), die 30 Watt RF-Kohorte (50% [MPMD]) und die 50 Watt RF-Kohorte (86% [HPSD]). Analyse der Sepia-Studie.<sup>220</sup>

Thermische Schäden des Oesophagus durch Vorhofflimmern-Ablation scheinen regelhaft aufzutreten (und nicht nur seltene Ereignisse darzustellen). Die Detektion hängt entscheidend von der Intensität der diagnostischen Bemühungen ab. Verfeinerte Methoden könnten mit den bisherigen Methoden nicht erfasste (möglicherweise nur gering ausgeprägte) Schädigungen nachweisen, die auf thermische Auswirkungen, die über die Vorhofwand hinausgehen, zurückzuführen sind. In jedem Fall unterschätzt eine Beschränkung der Oesophagus-Schäden auf endoskopisch detektierte mukosale Läsionen das wahre Ausmaß der Beschädigung der Nachbarorgane durch die Vorhofflimmern-Ablation.

Die klinischen Konsequenzen der Veränderungen der Magenmotilität als Ausdruck des Vagus-Schadens können noch nicht abschließend bewertet werden. Die Detektion dieser Veränderungen durch Symptom-Fragebögen ist unzuverlässig, weil die Beschwerden unspezifisch sind und zumeist eine spontane Besserung binnen weniger Tage/Wochen eintritt. Bildgebende Verfahren der Magenmotilität sind unzureichend sensitiv.<sup>289,293,314,315,321,375</sup>

Eine rasche Spontanrestitution erschwert die Detektion der gastralen Hypomotilität und könnte nahelegen, die Beschwerden und Konsequenzen des Vagus-Schadens als Befindlichkeit abzutun. Der Vagus-Schaden führt zur Beeinträchtigung der propulsiven Motorik von Speiseröhre und Magen, beeinträchtigt die Relaxation des Pylorus und führt zu einem insuffizienten Schluss des unteren Oesophagus-Sphinkters. Das Zusammentreffen aller drei Auswirkungen verursacht einen gastro-oesophagealen Reflux und unterhält damit eine chronische Inflammation im unteren Oesophagus-Drittel.<sup>573,574</sup> Die Zeitdauer, die dieser Prozess braucht, um eine Läsionsprogression hervorzurufen, ist nicht definiert. Möglicherweise reichen wenige Wochen des Säurereflux für ein Fortschreiten der Läsion zur Perforation der Oesophagus-Wand aus. Damit wäre die frühzeitige Wahrnehmung eines perioesophagealen Vagus-Schadens relevant.

Auch die Symptome der Gastroparese verdienen Beachtung. Durch therapeutische Maßnahmen (diätetische Empfehlungen, Medikamente zur Förderung der Magenmotilität, Dekompression mit einer Magensonde)<sup>308,309</sup> können die Beschwerden abgemildert werden und damit dem Wohlbefinden des Patienten dienen. Dieses setzt eine richtige und frühzeitige Diagnosestellung voraus.

Die Elektrogastrographie kann (derzeit) nur offline nach der PVI ausgewertet werden. Zukünftige Entwicklungen der Technologie und der Einsatz künstlicher Intelligenz machen eine Verwendung der Methode während der PVI grundsätzlich denkbar (Stimulation des Nervus vagus<sup>575</sup> und Ableiten der gastralen myoelektrischen Antwort), um frühzeitig eine thermische Beeinträchtigung des

---

perioesophagealen Raums erfassen zu können. Ob dieses zu einer Vermeidung von Oesophagus-Läsionen beiträgt, müsste Interventionsstudien überlassen bleiben. Die klinische Relevanz der Inflammation der Oesophagus-Wand für das Abheilen einer thermischen Läsion ist unstrittig<sup>271</sup> und auch durch unsere Arbeiten<sup>220,285</sup> nachgewiesen.

Vagale Effekte während der Pulmonalvenenisolation mit RF- und mit Cryoenergie (Bradykardie, Asystolie) sind häufig zu beobachten. Die parasymphatischen kardialen Ganglien scheinen an der Induktion und Perpetuierung des Vorhofflimmerns beteiligt zu sein. Klinische Studien berichten divergierende Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen dieser Cardio-Neuroablation auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit des Vorhofflimmerns.<sup>576-581</sup> Ein Anstieg der Ruhe-Herzfrequenz nach Cryo-PVI war mit einer verbesserten Arrhythmiefreiheit verbunden.<sup>582</sup> Eine bewusste thermische Beeinflussung (Ablation) der epikardialen Ganglien wird in den letzten Jahren bei der interventionellen Behandlung vasovagaler Synkopen eingesetzt.<sup>583,584</sup>

Die therapeutische Beeinflussung der parasymphatischen kardialen Ganglien durch Katheterablation ist anatomisch und funktionell nicht mit der thermischen Beeinträchtigung des perioesophagealen Vagus-Plexus verknüpft. Daher sollten kardiale vagale Reaktionen nicht als unerwünschter Kollateralschaden der thermischen Ablation bewertet werden und keinen Anlass geben, diese zu unterbrechen bzw. zu beenden.

8.7.6. Supplement: Statistische Analysen der EGG-Parameter

Tabelle 9: EGG-Parameter vor und nach PVI (Sepia-Studie)

| EGG   | ohne neuropathisches Muster |                     |                     | mit neuropathischem Muster |                     |                     |                         |
|---|-----------------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|
| Endoskop. Erfasste Oesophagus-Schäden (EDE-Schaden) | Alle                        | ohne EDE-Schaden    | mit EDE-Schaden     | Alle                       | ohne EDE-Schaden    | mit EDE-Schaden     | mit/ohne neurop. Muster |
| <b>Patienten [n]</b>                                | <b>58</b>                   | <b>31</b>           | <b>27</b>           | <b>27</b>                  | <b>8</b>            | <b>19</b>           | <b>p =</b>              |
| <b>Dominate Frequenz (cpm)</b>                      |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI   | 2,7<br>(2,6/2,9)            | 2,8<br>(2,6/3,0)    | 2,7<br>(2,6/2,9)    | 2,8<br>(2,6/3,0)           | 2,6<br>(2,4/2,8)    | 2,8<br>(2,6/3,0)    | 0,692                   |
| nach PVI  | 2,9<br>(2,7/3,0)            | 2,9<br>(2,7/3,1)    | 2,9<br>(2,7/2,9)    | 2,6<br>(2,5/2,9)           | 2,6<br>(2,4/2,8)    | 2,7<br>(2,5/2,9)    | <b>0,004</b>            |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | <b>0,018</b>                | 0,076               | 0,071               | 0,246                      | 0,753               | 0,204               |                         |
| <b>Dominate Power (Dezibel [dB])</b>                |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI   | 47,3<br>(45,3/49,7)         | 46,8<br>(45,5/50,1) | 47,8<br>(44,5/49,6) | 45,6<br>(42,9/47,8)        | 45,0<br>(43,0/47,5) | 45,6<br>(43,0/48,1) | 0,054                   |
| nach PVI  | 47,8<br>(46,2/51,0)         | 47,5<br>(46,2/50,9) | 48,7<br>(46,2/52,1) | 47,5<br>(45,1/49,4)        | 45,8<br>(44,7/48,3) | 48,1<br>(45,6/49,4) | 0,213                   |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | 0,157                       | 0,335               | 0,303               | 0,139                      | 0,529               | 0,249               |                         |
| <b>Power increase (Patienten)</b>                   |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI [%]   | 77,6                        | 71,0                | 85,2                | 70,4                       | 87,5                | 63,2                | 0,590                   |
| nach PVI [%]  | 89,7                        | 90,3                | 88,9                | 63,0                       | 62,5                | 63,2                | <b>0,006</b>            |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | 0,131                       | 0,106               | 1,000               | 0,773                      | 0,569               | 1,000               |                         |
| <b>Power increase (Δ power [dB])</b>                |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI [dB]  | 3,2<br>(0,9/5,5)            | 1,8<br>(0,1/4,9)    | 3,9<br>(1,9/6,3)    | 1,7<br>(-0,3/4,2)          | 2,8<br>(1,5/4,8)    | 1,3<br>(-0,5/3,7)   | 0,273                   |
| nach PVI [dB]                                       | 6,1<br>(3,7/8,1)            | 6,8<br>(3,8/8,4)    | 5,1<br>(3,2/7,6)    | 2,5<br>(-0,8/4,4)          | 2,0<br>(-0,2/3,4)   | 3,1<br>(-1,2/4,7)   | <b>&gt;0,001</b>        |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | <b>0,001</b>                | <b>0,003</b>        | 0,166               | 0,924                      | 0,371               | 0,589               |                         |
| <b>% Normogastrie</b>                               |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI   | 70,0<br>(52,3/81,2)         | 71,9<br>(59,3/87,6) | 67,6<br>(51,6/77,5) | 66,7<br>(51,5/80,8)        | 59,5<br>(49,3/69,7) | 75,0<br>(55,1/84,1) | 0,876                   |
| nach PVI  | 81,9<br>(68,4/91,2)         | 82,1<br>(67,8/90,7) | 81,7<br>(68,5/90,8) | 61,5<br>(46,9/73,9)        | 60,4<br>(42,3/76,1) | 61,5<br>(50,0/70,4) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | <b>0,003</b>                | 0,172               | <b>0,003</b>        | 0,144                      | 0,674               | 0,105               |                         |
| <b>% Gastrale Arrhythmie</b>                        |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI   | 1,6<br>(0,0/3,8)            | 1,6<br>(0,0/3,3)    | 2,8<br>(0,0/5,9)    | 0,0<br>(0,0/3,3)           | 1,5<br>(0,0/4,0)    | 0,0<br>(0,0/2,1)    | 0,220                   |
| nach PVI  | 0,0<br>(0,0/0,0)            | 0,0<br>(0,0/0,0)    | 0,0<br>(0,0/0,8)    | 4,5<br>(1,7/7,7)           | 5,7<br>(2,7/10,1)   | 4,5<br>(1,7/6,7)    | <b>&lt;0,001</b>        |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | <b>&lt;0,001</b>            | <b>0,005</b>        | <b>0,008</b>        | <b>&lt;0,001</b>           | 0,088               | <b>&lt;0,001</b>    |                         |
| <b>% Instabilität (Frequenz [IKDF])</b>             |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI   | 29,5<br>(18,1/36,9)         | 28,4<br>(15,6/34,8) | 31,1<br>(23,0/37,9) | 26,3<br>(15,9/36,9)        | 26,8<br>(16,0/38,3) | 24,4<br>(14,7/34,1) | 0,488                   |
| nach PVI  | 19,5<br>(14,5/29,3)         | 19,7<br>(15,1/27,9) | 19,3<br>(13,1/30,7) | 31,8<br>(24,9/43,3)        | 31,7<br>(21,6/40,7) | 31,8<br>(26,6/43,3) | <b>&lt;0,001</b>        |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | <b>0,002</b>                | 0,076               | <b>0,013</b>        | <b>0,035</b>               | 0,344               | 0,056               |                         |
| <b>% Instabilität (Power [IKDP])</b>                |                             |                     |                     |                            |                     |                     |                         |
| vor PVI   | 8,7<br>(7,4/10,7)           | 8,2<br>(7,1/9,1)    | 9,4<br>(8,1/11,8)   | 8,2<br>(6,7/12,1)          | 10,9<br>(7,3/15,3)  | 7,4<br>(6,7/9,8)    | 0,630                   |
| nach PVI  | 10,1<br>(7,3/12,1)          | 10,1<br>(7,9/12,3)  | 10,0<br>(7,0/12,0)  | 9,3<br>(8,5/11,7)          | 10,0<br>(8,6/12,2)  | 8,9<br>(8,1/11,4)   | 0,716                   |
| <i>p (vor/nach PVI)</i>                             | 0,278                       | <b>0,043</b>        | 0,568               | 0,200                      | 1,000               | 0,198               |                         |

| <b>% Slow-wave Coupling (&gt; 0,2 cpm)</b> |                     |                     |                     |                     |                     |                     |                  |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| vor PVI                                    | 60,1<br>(46,9/73,2) | 60,0<br>(46,1/75,9) | 60,2<br>(47,4/71,2) | 54,8<br>(46,0/65,0) | 51,2<br>(45,6/57,2) | 56,3<br>(46,9/74,7) | 0,380            |
| nach PVI                                   | 68,1<br>(59,4/78,5) | 66,7<br>(57,5/81,4) | 69,8<br>(61,2/74,4) | 51,1<br>(41,1/58,1) | 50,6<br>(42,4/57,3) | 51,1<br>(41,1/58,9) | <b>&lt;0,001</b> |
| <i>p</i> (vor/nach PVI)                    | <b>0,024</b>        | 0,112               | 0,078               | 0,146               | 0,793               | 0,118               |                  |

Statistische Auswertung der postprandialen EGG-Parameter (als Netto-Veränderung zur präprandialen Registrierung) vor und nach PVI unabhängig von der verwendeten Energieform der Ablation. Patienten mit neuropathischem Muster in der EGG-Analyse (als Ausdruck einer Schädigung des periesophagealen Vagus-Plexus) hatten signifikante Veränderungen (gegenüber Patienten ohne neuropathisches Muster): Zunahme der gastralen Arrhythmie, Fehlen eines postprandialen Power-Anstiegs und höherer Instabilitätskoeffizient der dominanten Frequenz.

Tabelle 10: EGG-Parameter nach PVI: Assoziation zu endoskopisch fassbaren Oesophagus-Schäden

| Oesophagus-Schaden  | Kein Schaden     | Mukosa-Läsion             | Nahrungsretention                 | Periesoph. Ödem           |
|---|------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| <b>Patient [n]</b>  | <b>31</b>        | <b>7</b>                  | <b>28</b>                         | <b>31</b>                 |
| <b>Dominante Frequenz</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)  | 2,9 (2,7/3,1)    | 2,8 (2,7/3,1)<br>0,836    | 2,7 (2,6/2,9)<br>0,050            | 2,9 (2,7/3,0)<br>0,127    |
| <b>Dominante Power</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)     | 47,5 (46,2/50,9) | 50,8 (48,6/52,8)<br>0,158 | 47,6 (44,5/50,0)<br>0,649         | 48,3 (45,9/50,8)<br>0,663 |
| <b>Power Increase</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)      | 90,3%            | 100,0%<br>1,000           | 71,4%<br>0,095                    | 87,1%<br>1,000            |
| <b>% Normogastrie</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)      | 82,1 (67,8/90,7) | 83,8 (70,3/90,6)<br>0,763 | 68,4 (56,3/84,8)<br>0,082         | 79,2 (65,1/88,4)<br>0,430 |
| <b>% Gastr. Arrhythmie</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden) | 0,0 (0,0/0,0)    | 0,0 (0,0/3,9)<br>0,198    | 1,7 (0,0/5,6)<br><b>&lt;0,001</b> | 0,0 (0,0/1,7)<br>0,102    |
| <b>% IKDF</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)              | 19,7 (15,1/27,9) | 25,7 (14,5/29,9)<br>0,836 | 26,6 (19,2/32,2)<br><b>0,037</b>  | 23,8 (15,5/31,0)<br>0,422 |
| <b>% IKDP</b><br>nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)              | 8,2 (7,1/9,1)    | 8,9 (8,2/11,7)<br>0,692   | 8,8 (7,8/11,2)<br>0,544           | 8,8 (7,1/11,6)<br>0,307   |
| <b>% Slow-wave Coupl.</b><br>Nach PVI<br><i>p</i> (ohne/mit Schaden)  | 66,7 (57,5/81,4) | 67,6 (58,9/72,9)<br>0,836 | 61,7 (50,0/71,6)<br>0,213         | 66,7 (50,0/73,6)<br>0,383 |

Differenzierung der EGG-Parameter für die verschiedenen Manifestationen der endoskopisch erfassten Schäden des Oesophagus. Gastrale Arrhythmie und Instabilitätskoeffizient der dominanten Frequenz (IKDF) veränderten sich signifikant bei Patienten mit Nahrungsretention (als Folge eines Vagus-Schadens).

## 9. Zusammenfassende Diskussion und Ausblick

Vorhofflimmern ist eine häufige und klinisch relevante Herzrhythmusstörung. Eine frühzeitige und effektive Behandlung kann helfen, die negativen Auswirkungen des Vorhofflimmerns (z.B. Einschränkungen der Lebensqualität, Herzinsuffizienz und Schlaganfälle) zu verhindern. Die katheterinterventionelle Behandlung hat sich als überlegene Therapieform herausgestellt. Die interventionellen Maßnahmen beinhalten die Isolation der Pulmonalvenen und Läsionen an der linksatrialen Hinterwand, die in unmittelbarer Nachbarschaft zur Speiseröhre ist.<sup>1-9,11-13,239-245</sup>

Das Bemühen um eine anhaltende Effektivität der Behandlung kann zu einer zunehmenden Invasivität führen und muss mit Sicherheitsüberlegungen verknüpft werden. Das Abwägen zwischen Effektivitäts- und Sicherheitsaspekten der Prozedur bleibt vielfach ungeklärt. Exemplarisch sind kürzere Cryo-Zyklen (bei der Cryoballon-PVI) mit einer Reduktion der Komplikationen verbunden,<sup>585,586</sup> führten aber (in einem erfahrenen Zentrum) zu einer Zunahme der elektrischen Rekonnektionen (eingeschränkte langfristige Effektivität).<sup>587-589</sup>

Die Risiken eines medizinischen Verfahrens können den erzielten Nutzen aufheben. Die Indikationsstellung und Durchführung einer invasiven Prozedur müssen nachteilige Effekte berücksichtigen. Komplikationen, die nicht in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang der PVI auftreten, werden häufig fehlinterpretiert oder nur verzögert erkannt. Dieses gilt ausdrücklich für die Beschädigungen des Oesophagus.

Die Survey-gestützten Analysen zeigen, dass die Inzidenz der Oesophagus-Läsionen und die Progression zu einer atrio-oesophagealen Fistel im Verlauf der Jahrzehnte unverändert geblieben sind. Weder das Bewusstwerden dieser Komplikation (die in den ersten Jahren nur anekdotisch und in Einzelfällen beschrieben wurde) noch technische Weiterentwicklungen und Sicherheitsmaßnahmen (alternative Energieformen, dreidimensionale elektroanatomische Mappingsysteme, Anpassen der Ablationsparameter und Wandkontaktanalyse, Überwachen der luminalen Oesophagus-Temperatur) haben eine messbare Reduktion der Oesophagus-Schäden herbeigeführt.<sup>224</sup> Nur die Vermeidung jeglicher thermischer Ablationen an der linksatrialen Hinterwand könnte eine Beeinträchtigung des Oesophagus ausschließen,<sup>590</sup> dieses ist allerdings nicht mit der Effektivität des Verfahrens (elektrische Isolation der Pulmonalvenen) vereinbar und schließt sich über die Indikationsstellung zum Eingriff aus.

Auch wenn die Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel sehr selten ist (Häufigkeiten zwischen 1:1.000 und 1:3.000), kommt dieser Komplikation eine besondere Bedeutung zu. Hierzu sollen exemplarisch verschiedene Aspekte benannt werden:

1. Eine rechtzeitige Detektion ist erschwert. Das Entstehen und Fortschreiten der Oesophagus-Läsionen findet asymptomatisch statt (auch bestätigt im von uns berichteten Fall einer Oesophagusperforation (Kap. 8.6.5<sup>275</sup>).<sup>224,493-495</sup>
2. Das Auftreten von Symptomen (der atrio-oesophagealen Fistel) erfolgt nach mehreren Wochen und ist dann mit einer sehr schlechten Prognose verbunden.<sup>272,278</sup>
3. Symptome der atrio-oesophagealen Fistel sind überwiegend neurologische Ereignisse und septikämie Zustände, und werden in der Akutsituation selten mit der Katheterablation des Vorhofflimmerns in Verbindung gebracht. Die hierdurch verzögerte Diagnosestellung trägt weiter zur schlechten Prognose bei.<sup>280,495,496</sup>
4. Kein Einzelzentrum verfügt über eine hinreichende Expertise bzgl. der Diagnostik und Behandlung der atrio-oesophagealen Fistel (ebenfalls mit Blick auf die geringe Ereignishäufigkeit).
5. Die Katheterbehandlung hat sich in der Behandlung des Vorhofflimmerns etabliert, auch hierdurch findet eine erhebliche zahlenmäßige Ausweitung statt. Alleine in Deutschland werden jährlich 60.000 Vorhofflimmern-Abationen ausgeführt (Quelle: Leistungszahlen Herzkatheterlabore 2018 [Deutsche Gesellschaft für Kardiologie]), sodass Komplikationen (speziell Oesophagus-Perforationen und Fisteln) trotz aller Bemühungen und therapeutischen Anpassungen immer wieder berichtet werden.<sup>432</sup>

Aufgrund der sehr geringen Ereignisrate einer atrio-oesophagealen Fistel muss sich die wissenschaftliche Bearbeitung der Fragestellung dieser Arbeit an Surrogat-Parametern orientieren, und hierfür sind die häufigen thermischen Mukosa-Läsionen geeignet. Die Verwendung von Surrogat-Parametern ist gleichzeitig eine Schwäche unserer Untersuchungen (obwohl hierin die einzige Möglichkeit besteht, die Problemstellung zu untersuchen). Nur sehr wenige Oesophagus-Ulzera entwickeln sich zu Fisteln, und damit ist nicht jedes Ulcus mit einer Gefährdung gleichzusetzen.<sup>224,225,284</sup>

Für die unverändert hohe Zahl der Oesophagus-Schäden sind verschiedene Gesichtspunkte verantwortlich. Im Vordergrund steht das mangelhafte Verständnis der Pathophysiologie der Läsionsentstehung und Läsionsprogression. Die Mehrzahl der biophysikalischen Erkenntnisse sind in vitro oder im Tierversuch entstanden. Untersuchungen in vivo führten oftmals zu sich widersprechenden Ergebnissen der Einflussgrößen für eine Läsionsentstehung (z.B. Grenzwerte der

Oesophagus-Temperaturüberwachung, anatomische Distanz zum Oesophagus, hoher oder niedriger BMI, Leistungsreduktion oder High-Power-Protokolle [vgl. Kap. 5.1]).

Die Aufklärung der Mechanismen wird auch durch die (aus logistischen Gründen oder Kosten-Effektivitätsgesichtspunkten) begrenzte Diagnostik behindert. In den meisten Zentren wird eine endoskopische Diagnostik nicht oder nur bei verdächtigen Symptomen durchgeführt, sodass asymptomatische Oesophagus-Läsionen, der zeitliche Verlauf der Läsionsprogression, der Einfluss präventiver oder therapeutischer Maßnahmen und Vorbefunde unbekannt sind. Ein LET-Monitoring wurde in einer Erhebung des Jahres 2012 in deutschen Ablationszentren von 60% (23 Zentren) nicht genutzt, da die Methode nicht als hilfreich empfunden wurde. 8% nutzten LET-Sonden in allen Fällen, 18% nur in ausgewählten Fällen (wie z.B. bei Ablationsläsionen an der linksatrialen Hinterwand). 10% führten nur Cryoballon-PVI durch und hielten hierfür das LET-Monitoring für überflüssig.<sup>416</sup>

Die in dieser Habilitationsschrift vorgelegten Ausführungen und Untersuchungen sollen der Aufklärung pathophysiologischer Zusammenhänge dienen. Die Ergebnisse der Studien sind wichtig für die Erarbeitung eines pathophysiologischen Konzeptes (Kap. 9.2), das auf die Komplexität der Einflussgrößen hinweist, und den begrenzten Blickwinkel bisheriger Überlegungen (ausschließlich symptomgetriebene Endoskopie, keine darüberhinausgehende Diagnostik) erweitert.

Nur durch ein verbessertes pathophysiologisches Verständnis können in Zukunft Vermeidungsstrategien der Oesophagus-Schäden erarbeitet werden, die dann selbstverständlich in klinischen Interventionsstudien auf ihre Wirksamkeit überprüft werden müssen. Hierzu kann die vorliegende Arbeit einen erheblichen Beitrag leisten.

### 9.1. Zusammenfassende Bewertung der Studien

Die Suche nach Strategien und Maßnahmen, um die Entstehung und/oder Progression von Oesophagus-Läsionen zu vermeiden, bleibt unverändert aktuell. Die vorliegende Arbeit konnte hier neben den etablierten Faktoren (Ablationsparameter und Oesophagus-Monitoring [Position und Temperatur]) mehrere Gesichtspunkte beitragen und neue Ideen für das Verständnis von Oesophagus-Schäden entwickeln:

1. Eine vorbestehende Vulnerabilität des Oesophagus ist relevant und mit einer Zunahme der ablationsinduzierten Oesophagus-Schäden verknüpft.<sup>220,285,286</sup> Diese kann nur durch prä-prozedurale Endoskopie erkannt werden. Der Stellenwert einer Vorbehandlung chronischer Entzündungen wird von einer anderen Arbeitsgruppe diskutiert,<sup>271</sup> ist aber bezüglich klinischer Endpunkte bisher ungeklärt.

2. Oesophagus-Schäden, die der Endoskopie entgehen (hohe Quote an endosonographischen Wandödemen und Nahrungsretention)<sup>220,285,286</sup> können für die Läsionsprogression von Bedeutung sein. Solange die pathophysiologische Relevanz der Veränderungen des perioesophagealen Raums nicht geklärt ist, sollten diese Veränderungen ebenfalls als unerwünschte Wirkung der Ablation angesehen werden. Derzeit ist nicht zu beantworten, ob das perioesophageale Ödem ein wesentlicher Faktor der Läsionsprogression ist oder nur ein vorübergehender Kollateralschaden thermischer Ablationswerkzeuge.
3. Die komplexe Analyse räumlicher und zeitlicher Integrale der luminalen Oesophagus-Temperaturmessung hat (zumindest für RF-Ablationen) in der AUC einen hohen positiven und negativen Vorhersagewert, der deutlich über die reinen Temperaturmesswerte hinausgeht.<sup>220,286</sup>
4. Die Erfassung funktioneller Motilitätsstörungen des Oesophagus und des Magens erfasst Beeinträchtigungen des perioesophagealen Raums, die der Bildgebung entgehen.<sup>220</sup> Neuro-pathische Veränderungen der elektrischen Aktivität des Magens können nicht nur ein subjektives Beschwerdebild aufklären, sondern über einen gastro-oesophagealen Reflux eine Progression der Oesophagus-Läsionen begünstigen.

Über ihren Beitrag zum pathophysiologischen Verständnis hinausgehend können die in unseren Analysen gewonnenen Erkenntnisse wie folgt zusammengefasst und diskutiert werden:

1. Oesophageale und perioesophageale Schäden werden mit allen verfügbaren thermischen Energiequellen und Energieprotokollen verursacht. Unterschiede finden sich in der Manifestation der Oesophagus-Schäden, wobei einzelne Ablationsprotokolle (50 Watt Hochfrequenzstrom, Cryoenergie) überwiegend perioesophageale Läsionen verursachen,<sup>220,285,286</sup> die der üblichen klinischen Diagnostik meist entgehen.
2. Eine umfassende endoskopische und funktionelle Diagnostik ist in der Lage, bei mehr als zwei Drittel der Patienten thermische Beschädigungen des Oesophagus nachzuweisen.<sup>220</sup> Damit wird das Ausmaß anhand der Symptomatik (nahezu 0%) oder der Beschränkung auf endoskopisch detektierte Mukosa-Läsionen (5-10%)<sup>226,280-283</sup> erheblich unterschätzt. Der Begriff des Oesophagus-Schadens muss erheblich weiter gefasst werden und umfasst neben strukturellen Schäden (Mukosa-Läsion, perioesophageales Ödem) auch indirekte Veränderungen (Nahrungsretention und Gastroparese) auf dem Boden funktioneller Schäden (thermische Beeinträchtigung des perioesophagealen Vagus-Plexus).
3. Eine chronische Inflammation der Oesophagus-Wand ist nicht nur eine Komponente der Läsionsprogression, sondern kann bei vorbestehenden Veränderungen eine Läsionsentstehung begünstigen.<sup>220,271,285</sup> Da eine Oesophagitis einer Behandlung zugänglich wäre,

besteht in der Detektion eine Vermeidungsstrategie für Oesophagus-Läsionen. Alternativ könnte die unkontrollierte Behandlung jedes Patienten mit Protonenpumpen-Blockern bereits vor PVI diskutiert werden.<sup>271</sup>

4. Die luminale Oesophagus-Maximaltemperatur ist erst bei Extremwerten (und damit zu spät) aussagekräftig und letztlich ungeeignet zur Abschätzung des Risikos oesophagealer Schädigung.<sup>266,267</sup>
5. Die komplexe Analyse der Aufzeichnungen der Oesophagus-Temperaturmessung macht das Temperaturmonitoring zu einem wertvollen Instrument. Die Fläche-unter-der-Temperaturkurve konnte eine deutlich verbesserte Prädiktion von Oesophagus-Läsionen leisten und damit helfen, auf ein erhöhtes Risiko für Oesophagus-Schäden hinzuweisen und eine rationale weiterführende (endoskopische) Diagnostik zu planen (prädiktive Funktion). Aus der Analyse der Temperatur-Rohdaten könnten zudem Ansätze für eine Echtzeit-Überwachung von kalkulierten Parametern zur Prävention solcher Läsionen entwickelt werden. (Kap. 9.3.1)

Nach unserer Auffassung besteht eine Rechtfertigung, die Oesophagus-Temperatur beim Einsatz thermischer Ablationswerkzeuge zu überwachen, auch wenn klinische Studien keinen Nutzen für die Vermeidung von Oesophagus-Schäden zeigen konnten.<sup>263,265,426</sup> Temperaturen > 41°C sind unabhängige Prädiktoren von Oesophagus-Läsionen und sollten zu einer Unterbrechung der Energiezufuhr (Hochfrequenzstrom-Ablation) führen.<sup>266,267</sup> Verletzungen durch die Oesophagus-Temperatursonde selbst sind sehr selten.

Die Definition des Stellenwerts der umfangreichen prä- und postprozeduralen Diagnostik muss in Interventionsstudien geklärt werden. Die (hinsichtlich Auswahl und Umfang) in unseren Studienprotokollen eingesetzten Untersuchungen (präprozedurale und postprozedurale Endoskopie, postprozedurale Endosonographie, Elektrogastrographie vor und nach PVI) können und sollten bis dahin nicht in die klinische Routine überführt werden (Überlastung der Ressourcen) und müssen derzeit klinischen Studien vorbehalten bleiben.

## 9.2. Pathophysiologisches Konzept

Durch die Ergebnisse unseres umfangreichen Untersuchungsprogramms entsteht ein sehr komplexes Bild des Zusammenwirkens zahlreicher Einflussgrößen, die an der Läsionsentstehung und Läsionsprogression im Oesophagus (bis zum meist fatalen Ereignis der atrio-oesophagealen Fistel) beteiligt sind. Letztlich scheint (fast) jeder Patient nach Vorhofflimmern-Ablation einen oesophagealen und/oder perioesophagealen Schaden aufzuweisen und die Detektion hängt ausschließlich von der Intensität der Nachkontrollen ab (vgl. Abb. 40).<sup>220</sup>

Die Einflussgrößen können direkt mit der Läsionsentstehung assoziiert sein (wie z.B. der thermische Schaden bei Temperatur-Exzess), nur dazu beitragen oder eine Läsionsprogression begünstigen (chronische Inflammation, Säurereflux, bakterielle Besiedlung, Ischämie und Nekrose). Der zentrale Beitrag einer chronischen Inflammation wurde auch durch einen Fallbericht einer (letztlich fatalen) oesophago-perikardialen Fistel mit Strahlen-Oesophagitis zwei Wochen und perforierendem Oesophagus-Ulcus sechs Monate nach stereotaktischer Radiotherapie bei ventrikulären Tachykardien (ohne jegliche Instrumentation im Oesophagus) herausgestellt.<sup>591</sup>

Die nachfolgende Darstellung (Abb. 41) fasst ein Konzept für die Pathophysiologie der atrio-oesophagealen Fistel zusammen. Alle einzelnen Faktoren weisen komplexe Interaktionen auf.

Folgende pathophysiologische Zusammenhänge wären denkbar, wobei die Aufzählung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben kann:

- Eine Inflammation kann vorbestehend sein (gastro-oesophageale Refluxkrankheit), durch die direkte thermische Gewebeschädigung ausgelöst werden und/oder durch einen Säurereflux nach Ablation (denkbar als Folge eines perioesophagealen Vagus-Schadens) begünstigt werden.<sup>220,267,285,286,466,468,469</sup>
- Der ablationsinduzierte thermische Schaden verursacht Mukosa-Läsionen und perioesophageales Ödem,<sup>220,225,271,285,286,337,476,592</sup>
- führt zum Verschluss der Oesophagus-Arteriolen und trägt durch Ischämie und Nekrose zum Fortschreiten einer Oesophagus-Läsion bei.<sup>593,594</sup>
- Direkter thermischer Einfluss und möglicherweise mechanischer Druck durch ein perioesophageales Ödem oder Mikrohämatom (infolge einer Gefäßdisruption) führen zur Beeinträchtigung der Vagus-Fasern,<sup>220,280,326</sup>
- die über die resultierende Magenstase und Inkompetenz des unteren Oesophagus-Sphinkters den Säurereflux begünstigen, die Abheilung einer Oesophagus-Läsion behindern und über den chronischen Inflammationsreiz eine Progression erleichtern.<sup>295-297</sup>

Damit können die klinischen Auswirkungen der verschiedenen Einflussfaktoren größer sein als die Summe aller Einzelparameter, da deren Interaktion zur Progression beiträgt oder diese erleichtert. Dieses Zusammenspiel ist unzureichend aufgeklärt und bisher ungenügend verstanden. Die im Vordergrund der Wahrnehmung stehenden mukosalen Läsionen sind nur die Spitze des Eisbergs der Oesophagus-Schäden,<sup>476</sup> denn der Temperaturgradient vom linken Vorhof zum Oesophagus setzt einen perioesophagealen Schaden bei Nachweis einer Mukosa-Läsion voraus.<sup>495</sup> Letztlich sind Ischämie (durch Verschluss der Arteriolen, die die Oesophagus-Wand versorgen) und Inflammation

(und möglicherweise weitere bisher noch nicht identifizierte Mechanismen, z.B. die Initiation einer humoralen inflammatorischen Kaskade)<sup>595</sup> die treibenden Faktoren, die für den unterschiedlichen Verlauf eines Oesophagus-Schadens verantwortlich sind. Durch diesen fortschreitenden Gewebeschaden könnte zumindest die zeitliche Verzögerung bis zur Ausbildung einer Fistel (bis zu mehreren Wochen) erklärt werden.<sup>496,590,593</sup>

Gefäßdisruption (Ischämie) und Inflammation im perioesophagealen Raum können derzeit in der Routine bildgebend nicht dargestellt werden. Somit könnte der Nachweis eines perioesophagealen Ödems ein geeigneter Surrogat-Parameter sein und sollte in Studien zur Läsionsprogression berücksichtigt werden.

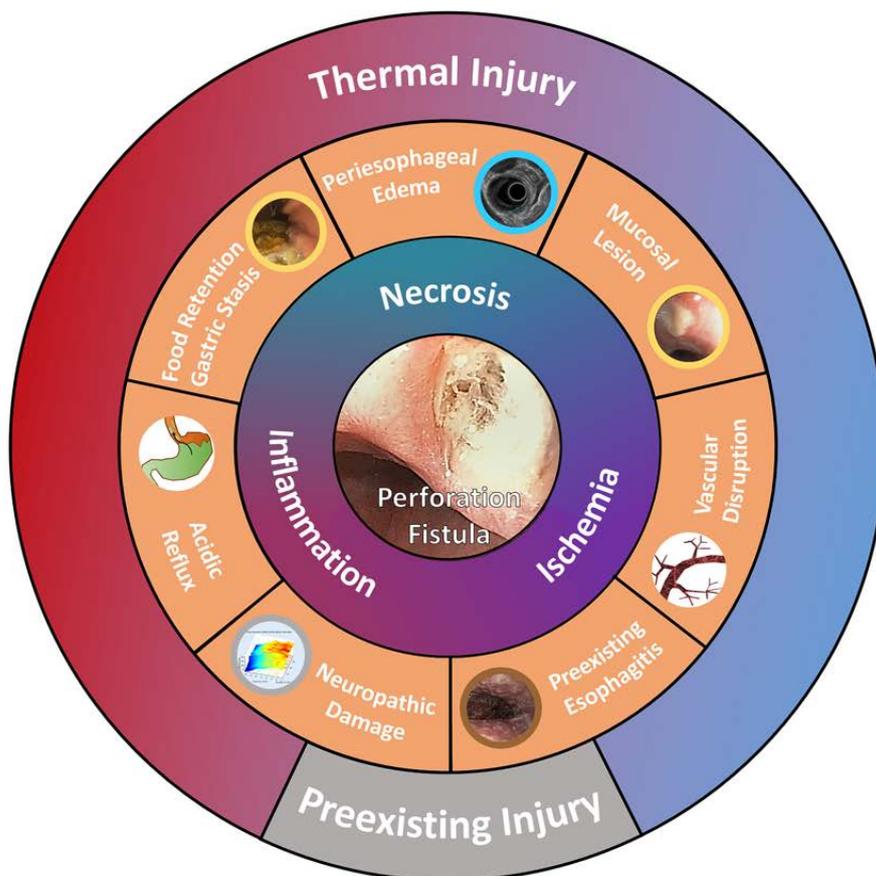
### ***Umsetzung in die Klinik***

Die Beweisführung dieses pathophysiologischen Konzeptes (Abb. 41) und die Umsetzung in präventive Maßnahmen sind komplex. Eine über das sinnvolle Maß hinausgehende Diagnostik (außerhalb von Studien) belastet die Patienten und kann diese durch hieraus entstehende therapeutische Schritte möglicherweise sogar gefährden (klinisch nicht erforderliche invasive Maßnahmen). Bis der Stellenwert der erhobenen Befunde (z.B. des perioesophagealen Ödems in Abwesenheit einer Mukosa-Läsion) hinsichtlich ihrer Relevanz geklärt ist, kann keine Handlungsanweisung abgeleitet werden. Die spärlichen therapeutischen Optionen zur Behandlung der strukturellen und funktionellen Oesophagus-Schäden stellen die Sinnhaftigkeit der diagnostischen Erfassung in der Routine (bislang) in Frage.

Letztlich müssen präventive und therapeutische Bemühungen (z.B. die Behandlung einer vorbestehenden Inflammation, eines Säurereflux, einer gestörten Magenmotilität) aus dem empirischen Stadium heraus weiterentwickelt werden. Um in der klinischen Routine Verwendung zu finden, muss ein Einfluss dieser Faktoren und ein präventiver Effekt der Behandlung in Studien nachgewiesen werden.

Die große Mehrzahl aller Oesophagus-Läsionen heilt unbemerkt (und meistens unbekannt) ab, nur sehr wenige nehmen einen progredienten Verlauf. Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bis heute nicht vollständig verstanden. Hierin könnte die Begründung für die bislang frustrierten Bemühungen liegen, das Problem der Oesophagus-Schäden nach Vorhofflimmern-Ablation zu beseitigen.<sup>224</sup> Messwerkzeuge, die den pathophysiologischen Vorgang der Läsionsprogression direkt detektieren können (ultrastrukturelle Gewebeeränderungen tieferer Oesophagus-Wandschichten) liegen bislang nicht vor.

Abbildung 41: Pathophysiologisches Konzept der Oesophagus-Läsionen



Vorschlag eines Konzeptes für die komplexe Pathophysiologie der Ausbildung einer atrio-oesophagealen Fistel. Auslöser können ablationsinduziert („Thermal Injury“) oder vorbestehend („Preexisting Injury“) sein. Das Zusammenspiel der Faktoren trägt zur pathophysiologischen Endstrecke Ischämie, Inflammation und Nekrose bei und kann in seltenen Fällen eine thermisch-induzierte Perforation hervorrufen. Die diagnostischen Methoden, die die oesophagealen und perioesophagealen Schäden (als potenzielle Vorstufen einer Perforation) nachweisen, sind durch den Farbkreis um die integrierten Bilder kenntlich gemacht: präprozedurale Endoskopie (braun), postprozedurale Endoskopie (gelb), endoskopischer Ultraschall (blau), Elektrogastrographie (grau). Abbildung entnommen aus der Original-Publikation der Sepia-Studie (Kap. 8.<sup>720</sup>).

### 9.3. Ausblick

Der abschließende Ausblick soll Gesichtspunkte benennen, die über die vorliegenden Arbeiten hinausgehend zu einer Vermeidung von Oesophagus-Läsionen bei der Vorhofflimmern-Ablation beitragen können. Dabei haben die Erkenntnisse dieser Arbeit in unterschiedlichem Ausmaß zu den Überlegungen für zukünftige Konzepte beigetragen. Im Folgenden sollen diese verschiedenen Ansätze kurz beschrieben und die eingeleiteten bzw. noch ausstehenden Entwicklungsschritte benannt werden.

### 9.3.1. Unmittelbare Konsequenzen dieser Arbeit

#### **Präventives Monitoring**

Die reinen Temperaturmesswerte im Oesophagus haben sich als nicht geeignet erwiesen, eine Oesophagus-Läsion zu verhindern. Letztlich sind keine eindeutigen Temperaturgrenzen definiert. In jedem Fall sind gängige Grenzwerte (z.B. 41°C bei der RF-Ablation)<sup>266,267</sup> bereits ein Zeichen einer weit fortgeschrittenen Hitzeeinwirkung in der Oesophagus-Wand). Eine niedriger angesetzte Temperaturgrenze (z.B. die Unterbrechung der Ablation bei Temperaturanstieg um 1,5°C) beeinträchtigt die Effektivität des Verfahrens.<sup>319</sup>

Die von uns entwickelten kalkulierten Parameter der Temperaturmessungen (Fläche unter der Temperaturkurve) wurden offline ausgewertet. Selbst wenn diese in Echtzeit angezeigt werden könnten, resultiert bisher (wie bei den Temperaturmaxima) ein prädiktiver, aber kein präventiver Wert.<sup>220,286</sup> Allerdings ist die verbesserte Aussagekraft der Fläche hinsichtlich des Vorliegens eines thermischen Oesophagus-Schadens (gegenüber den Maximaltemperaturen) eine Erleichterung für die Veranlassung weiterer Untersuchungen bzw. Kontrollen. Mit Hilfe künstlicher Intelligenz könnten Algorithmen entstehen, die eine Dosierung der Ablationsenergie erlauben und bereits frühzeitig im Untersuchungsverlauf mit Therapieempfehlungen das Überschreiten einer kritischen Fläche unter der Kurve vermeiden helfen (Kap. 8.6.7).

Wünschenswert wäre ein in Echtzeit verfügbarer einfacher Parameter, der zu einem frühen Zeitpunkt (mit bis dahin nur geringer Temperaturerhöhung) erlaubt, das Risiko für die resultierende Maximaltemperatur (und damit das Risiko für eine Beschädigung des Oesophagus) vorherzusagen. Grundsätzlich kommt hierfür die Anstiegssteilheit („Change Rate“) der Temperaturkurve in Frage. Unsere Analysen konnten feststellen, dass dichotome Diskriminatoren der Anstiegssteilheit (Schwellenwerte) zu signifikanten Unterschieden der resultierende Endtemperatur und der AUC führten (Kap. 8.6.7).

Das zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen verfügbare Monitorsystem (Circa Scientific, LLC, Englewood, CO, USA) erlaubt keine fortlaufende Anzeige der Anstiegssteilheit. Die Beobachtung der Temperaturkurven hinsichtlich der zeitlichen Komponente des Temperaturanstiegs reicht sicher nicht aus, auch wenn in kleineren Kohorten entsprechende Ansätze verfolgt wurden (Anstieg um mehr als 0,2° pro Sekunde = 1° in fünf Sekunden).<sup>438,479</sup> Die Untersuchung eines Abbruchkriteriums (für die Unterbrechung der Ablationsenergie) aus der Kombination einer Maximaltemperatur im Oesophagus (z.B. 40°C) und/oder einer Grenze für die Anstiegssteilheit bei nur

wenig erhöhten Temperaturen (z.B. im Bereich 38,5-39,5°C) könnte ein geeigneter Kompromiss zwischen Effektivität und Sicherheit des Ablationsverfahrens an der linksatrialen Hinterwand sein.

Sofern die technischen Möglichkeiten hierfür geschaffen werden (Anzeige der Anstiegssteilheit und der kumulativen AUC zusätzlich zum Temperaturmesswert in Echtzeit), müsste eine prospektive Untersuchung zeigen, ob hiermit die LET-Messung zur Reduktion von Oesophagus-Läsionen beitragen kann. In Kooperation mit dem Hersteller des Temperatur-Monitoringsystems (Firma Circa und deutscher Vertrieb Firma Bisping) wurde das Monitorsystem weiterentwickelt, sodass in einer neuen Version die Fläche unter der Kurve (AUC) und die Anstiegssteilheit (Change Rate) in Echtzeit angezeigt, und mit akustischen Alarmen versehen die Untersuchungsdurchführung gesteuert werden können. Eine erste Kohorte mit diesem neuen Monitorsystem (einschl. der Überprüfung durch endoskopische und endosonographische Nachkontrollen) steht aus (Folgestudie zu Kap. 8.6; Stand November 2022).

Vergleichbar wäre auch eine Anwendung für die Elektrogastrographie denkbar.<sup>220</sup> Wenn die Beeinträchtigung der perioesophagealen Vagus-Fasern online erfasst werden könnte (vergleichbar des Monitorings des diaphragmalen CMAP [Compound Motor Action Potential] zur Überwachung des N. phrenicus während der Cryoablation)<sup>504</sup>, wäre dieses ein denkbarer Indikator einer transmuralen Läsion an der linksatrialen Hinterwand und eines thermischen Gewebeschadens im perioesophagealen Raum, und würde damit die Nachteile der Messung der luminalen Oesophagustemperatur (unphysiologischer Parameter, erheblich beeinflusst von der Distanz zum Ort der maximalen Temperatur im Gewebe) überwinden. Online-Registrierungen der elektrischen Magenaktivität sind für intensivmedizinische Fragestellungen beschrieben.<sup>520</sup>

### ***Vulnerabilität und Inflammation***

Unsere Studien und die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigten eine große Zahl vorbestehender Oesophagus-Pathologie, die für mukosale und perioesophageale Schäden relevant waren.<sup>220,285,286</sup> Auch wenn eine Arbeitsgruppe eine Reduktion des perioesophagealen Ödems nach Cryoballon-PVI durch eine Vorbehandlung mit Protonenpumpen-Blockern nachweisen konnte,<sup>271</sup> ist dieses nicht mit der Reduktion „harter Endpunkte“ (Morbidität und Mortalität) gleichzusetzen. Randomisierte Interventionsstudien müssen den Stellenwert (1) der Vordiagnostik und Vorbehandlung einer vorbestehenden Vulnerabilität oder (2) einer unkontrollierten Vorbehandlung (z.B. mit Protonenpumpen-Inhibitoren) für klinische Endpunkte untersuchen. Wenn eine erhöhte Vulnerabilität und perioesophageale Veränderungen für die Läsionsprogression relevant sind, können diese Maßnahmen zur Verhinderung fataler Ereignisse (Fisteln) beitragen. Zum jetzigen Zeitpunkt

(Begrenzung der Analysen auf Mukosa-Läsionen und atrio-oesophageale Fisteln) wären zur Beantwortung dieser Fragestellung sehr große Patientenzahlen erforderlich.

### 9.3.2. Indirekt mit dieser Arbeit verknüpfte Überlegungen

#### **Algorithmen zur Substratidentifikation**

Auch ein Überdenken der Ablationsstrategie könnte helfen, Komplikationen zu vermeiden. Indem durch die Vorkenntnis des Ausmaßes und der Verteilung des elektrischen Substrats das geeignete Verfahren ausgewählt wird (sowohl hinsichtlich der Energieform als auch der Ablationsstrategie) könnte die Beeinträchtigung von Nachbarstrukturen und Organen reduziert werden.

Mit speziellen MRT-Aufnahmetechniken kann das Ausmaß und die räumliche Verteilung der Fibrose im linksatrialen Myokard visualisiert werden. Eine Assoziation des langfristigen Erfolgs (Arrhythmiefreiheit) der Ablationsbemühungen zum Fibroseausmaß (z.B. unterteilt im Utah-Score) konnte festgestellt, sowie die Ablationsstrategie maßgeschneidert anhand der MRT-Befunde definiert werden.<sup>43,596,597</sup> Neuere Untersuchungen stellen die Sinnhaftigkeit der Substratidentifikation wieder in Frage. Die DECAAF-II-Studie konnte keinen Vorteil gegenüber der isolierten PVI nachweisen.<sup>598,599</sup>

Algorithmen zur Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines linksatrialen Substrates bedienen sich klinischer und patientenbezogener Parameter (Alter, Geschlecht, linksatriales Volumen, Nierenerkrankung), z.B. der ZAQ-Score<sup>600</sup>, der DR-FLASH-Score<sup>601</sup> und der APPLE-Score<sup>602</sup>. Das Summenaktionspotential der Vorhöfe (die P-Welle des Sinus-EKGs) gibt ebenfalls Auskunft über Leitungsverzögerungen im linken Vorhof.<sup>110,111</sup> Vorstellbar ist, dass mit Hilfe künstlicher Intelligenz eine Analyse der P-Wellen erlaubt, mit hoher Genauigkeit den Ort und die Ausdehnung von Fibrosearealen im linken Vorhof zu definieren und eine maßgeschneiderte Ablationsstrategie zu entwickeln. Die Datensätze der dreidimensionalen elektroanatomischen Rekonstruktion der linksatrialen Voltage bieten hierfür einen Ansatzpunkt, um nachgewiesene elektrische Veränderungen retrospektiv mit den Oberflächen-EKG-Signalen zu vergleichen. Unsere Arbeitsgruppe hat mit diesen Analysen begonnen.

#### **Hybrid-Ablationen**

Patienten mit langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern und erheblicher struktureller Schädigung des linken Vorhofes weisen geringe Erfolgsquoten der kathetergestützten Therapie des Vorhofflimmerns auf.<sup>603,604</sup> Hier können Hybrid-Verfahren in der Kombination eines herzchirurgischen epikardialen Eingriffs und eines (einzeitigen oder zweizeitigen) interventionellen

endokardialen Eingriffs Anwendung finden.<sup>605-611</sup> Ein systematischer Review konnte für Hybrid-Ablationen beim persistierenden und langanhaltend-persistierenden Vorhofflimmern nach > 12 Monaten eine signifikant höhere Arrhythmiefreiheit nachweisen. Allerdings fanden sich in der Hybridgruppe mehr Komplikationen gegenüber der katheterinterventionellen Vergleichsgruppe (13,8 vs. 5,9%, nicht signifikant).<sup>612</sup> Eine Metaanalyse älterer Studien zur Hybrid-Ablation fand eine hohe Komplikationsquote (9%) und eine Mortalität von 1,7%, die maßgeblich atrio-oesophagealen Fisteln geschuldet war.<sup>613,614</sup>

Die chirurgischen Anteile dieser Hybridverfahren sind durch die Invasivität des Eingriffs gekennzeichnet, können aber unter Sicht kritische Strukturen (z.B. den Oesophagus) schonen. Demgegenüber haben die interventionellen Verfahren Zugang zum Vorhofseptum und zu den rechtsseitigen Herzhöhlen. Perikardiale Verwachsungen sind ein Hindernis für herzchirurgische Maßnahmen (z.B. nach vorausgehenden Herz- und Thorax-Operationen, entzündlichen Perikard-Erkrankungen, oder als Zweiteingriff bei Arrhythmie rezidiv nach epikardialer Ablation); auch hier liegt die Domäne des interventionellen endovaskulären Vorgehens.

Eine geeignete Zuordnung der Behandlungsbausteine zum herzchirurgischen und zum katheterinterventionellen Vorgehen könnte neben einer höheren Erfolgsquote eine zumutbare Invasivität erreichen. Läsionen an der linksatrialen Hinterwand werden herzchirurgisch ausgeführt, um unter thorakoskopischer Sicht den Oesophagus zu schonen. Das epikardiale Ablationswerkzeug und der Energietransfer sind hierbei (im Gegensatz zur endokardialen Ablation) vom Oesophagus abgewandt (Ableitung der thermischen Energie im Blutpool des linken Vorhofs). Läsionen am Vorhofseptum und im rechten Vorhof werden interventionell angelegt, um eine zusätzliche rechtsseitige Thorakotomie zu vermeiden. Ein zweizeitiges Vorgehen ermöglicht die endokardiale Kontrolle der Ablationsläsionen der herzchirurgischen Maßnahmen nach Abheilung und (sofern erforderlich) Nachbehandlungen und ergänzende Maßnahmen.<sup>615-617</sup>

Hierzu wurde die HALT-AF-Studie (Two-staged hybrid-ablation to treat atrial fibrillation) als Pilotprojekt in Cottbus initiiert. Durch die Vermeidung von katheterinterventionellen Läsionen an der Hinterwand des LA soll eine Reduktion der Oesophagus-Läsionen und der Beeinträchtigung des perioesophagealen Nervenplexus trotz formal erhöhten Risikos (dilatiertes linkes Vorhof, extensiver Ablationsbedarf bei struktureller linksatrialer Erkrankung) erreicht werden. Erste Ergebnisse werden in 3-4 Jahren erwartet.

### 9.3.3. Ergänzende Konzepte und technische Entwicklungen

Andere Arbeitsgruppen und die medizintechnische Industrie arbeiten ebenfalls an Maßnahmen zur Vermeidung von Kollateralschäden der Vorhofflimmern-Ablation. Hierzu gehören alternative Energieformen, eine Verbesserung und Visualisierung der Ablationsgüte (Wanddicke des linken Vorhofs, Transmuralität der Ablationsläsionen) und eine zuverlässige Detektion thermischer Oesophagus-Schäden. Darüber hinaus ist die Vorgehensweise bei eingetretenem Oesophagus-Schaden (Perforation oder Fistel) bislang unzureichend definiert.

#### ***Infrarot-Temperatursonden***

Technisch ist eine Näherung der Gewebetemperatur mit flächenhafter Abdeckung der gesamten inneren Oesophagus-Oberfläche denkbar, sodass die räumliche Distanz des Messensors zum Ort der größten Hitzeentwicklung als Schwäche der Oesophagus-Temperaturmessung ausgeschlossen werden kann. Eine Infrarot-Temperatursonde (Securus, Boston Scientific) detektierte bei Vorhofflimmern-Ablationen Oesophagus-Wandtemperaturen  $> 60^{\circ}\text{C}$ , bei Temperaturen  $< 50^{\circ}\text{C}$  wurden keine Oesophagus-Läsionen gefunden.<sup>420,421</sup> Über die konventionellen intraluminalen Messsonden mit Thermocouple-Elementen sind bereits Temperaturen  $> 42^{\circ}\text{C}$  mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entstehung von Oesophagus-Läsionen verbunden.<sup>267</sup>

Bedauerlicherweise wurde die Sonde 2019 aufgrund technischer Schwierigkeiten vom Markt genommen, eine Wiedereinführung ist unwahrscheinlich. Hierfür könnte auch die vorgeblich geringe Skalierbarkeit des Produkts verantwortlich sein. Allerdings hätte eine zuverlässige Messmethode der Gewebetemperatur bei jeder Vorhofflimmern-Ablation einen Stellenwert und könnte Oesophagus-Läsionen vermeiden helfen (auch unterstützt durch die Ergebnisse unserer Untersuchungen).

#### ***Parameter der Ablationsgüte***

Die Fortführung der Ablation nach Erreichen einer transmuralen linksatrialen Läsion ist nicht sinnvoll und führt zu einer übermäßigen Eindringtiefe mit Kollateralschäden. Zahlreiche Kriterien werden verwendet (Verlust der Stimulierbarkeit des Gewebes, Abfall der Impedanz, Zeitdauer der Ablation), ohne dass jeder Parameter für sich eine genügende Einschätzung erlaubt. Daher wurden Ablationsindizes entwickelt und bezüglich der Grenzwerte für das Erreichen einer effektiven (transmuralen) Läsion untersucht.<sup>381,396,397,401-406,618</sup>

Die Ablationsindizes wurden für Ablationsleistungen um 30-35 Watt entwickelt und validiert. Der Lesion-Size-Index (Abb. 9) ist an ein minimales Zeitintervall von sechs Sekunden gebunden (vgl. Kap. 6.2.3). Untersuchungen weisen darauf hin, dass mit 50 Watt RF-Leistung bei akzeptablem

Wandkontakt (10-15 Gramm) eine Ablation bereits nach sechs Sekunden transmural ist,<sup>619-621</sup> jedoch die ersten angezeigten Messwerte bereits über den als ausreichend erachteten Zielbereich hinausgehen (LSI > 5,0). Ob das mit einer zu großen Eindringtiefe der Ablationsläsion gleichzusetzen ist, kann bislang nicht beantwortet werden. Eine willkürliche Zeitbegrenzung bei High-Power Protokollen ist aber ein Schritt zurück von den Indizes zum reinen zeitgesteuerten Verweilen am Ablationsort. Die Energieabgabe müsste vor der ersten Sichtbarkeit des Index „auf Verdacht“ abgebrochen werden um eine Übertherapie zu vermeiden.<sup>554</sup> Mit Blick auf die Effektivität und die Sicherheit des Verfahrens müssen für veränderte Energieprotokolle (z.B. mit hoher Leistung oder alternativen Energieformen) geeignete Indizes entwickelt und validiert werden.

Hinzu kommen Schwächen bezüglich der automatisierten Läsionsannotation, die vom 3D-System anhand vorgegebener Parameter (Zeitintervalle, Abstand zur vorausgehenden Läsion) vorgenommen wird.<sup>404</sup> Hierbei können einzelne Ablationspunkte zusammengefasst oder in mehrere Läsionen aufgespalten werden. Beides führt zu Fehlinformationen, ersteres, weil ein falsch-hoher LSI angezeigt wird und eine effektive Läsion suggeriert, letzteres, weil ein falsch-niedriger Wert Sicherheit (ein geringes Risiko für Kollateralschäden) vortäuscht. Der Fallbericht der Oesophagus-Perforation (Kap. 8.6.5<sup>275</sup>) diskutiert den Stellenwert dieser technischen Unzulänglichkeiten für das Risiko eines schwerwiegenden Oesophagus-Schadens. Die Parameter der automatischen Annotation der Ablationsläsionen müssen optimiert werden.

Wünschenswert wäre die Möglichkeit, die Transmuralität einer Ablationsläsion zu erfassen, speziell an der anatomisch „dünneren“ linksatrialen Hinterwand. Das ist bislang nicht möglich. Neue Kathetertechniken und bildgebende Verfahren (Ultraschall-Katheter, di-elektrische Darstellung der Wanddicken) könnten hier zu einer Weiterentwicklung beitragen.<sup>622,623</sup> Die Zuverlässigkeit der Messmethoden muss allerdings in klinischen Studien untersucht und nachgewiesen werden.

### ***Gewebespezifische Ablationsenergien: Pulsed-Field-Ablation***

In den letzten Jahren (seit 2018, Marktzulassung 2021) findet mit der Pulsed-Field-Ablation eine Renaissance der Technologie der Gleichstrom-Ablation statt. Durch Impulse mit sehr hoher Spannung in ultrakurzen Sequenzen werden Nanoporen in den Zellmembranen erzeugt (Elektroporation), ein primär nicht-thermischer Effekt, der zum Zelluntergang führt.<sup>624,625</sup> Diese Reaktion scheint gewebespezifisch zu sein und ist auf myokardiales Gewebe ausgerichtet. Die Nerven (N. vagus, N. phrenicus) und die Speiseröhrenwand weisen erheblich höhere Schwellenwerte für einen Zellschaden auf.<sup>626-637</sup> Allerdings liegen einzelne Berichte zu Gefäßwandschäden (z.B. Gefäßspasmus und LGE im MRT) für diese neue Energieform vor,<sup>463,638-641</sup> sodass auch eine

Beeinträchtigung der perioesophagealen Gefäße möglich sein könnte. Zeitlich verzögert (> 24 Stunden) einsetzende neuronale Funktionsstörungen wurden in experimentellen Untersuchungen beschrieben,<sup>642,643</sup> jedoch mit Nachweis einer vollständigen Restitution (am ehesten durch Erhalt der Gewebearchitektur der Nerven).<sup>644</sup> In einem Survey wurden keine Oesophagus-Läsionen und keine Oesophagus-Motilitätsstörungen nach Pulsed-Field-Ablation berichtet.<sup>633</sup>

Nur ein Ablationskonzept, welches gewebespezifisch ist und somit den Oesophagus und das perioesophageale Gewebe ausnimmt, könnte das Problem der Oesophagus-Schäden ganz überwinden (und damit auch alle Maßnahmen hierfür überflüssig machen). Für eine abschließende Beurteilung der Pulsed-Field-Ablation müssen die Ergebnisse großer Fallzahlen und die langfristigen Verläufe (Effektivität, späte Nebenwirkungen) abgewartet werden.<sup>631,645</sup> Analysen zu Kollateraleffekten der Elektroporation im perioesophagealen Raum und auf den Vagus-Plexus stehen aus (Kohortenstudie mit Kontrolle durch Endosonographie und Elektrogastrographie vor/nach PVI).

Selbst wenn die Elektroporation Oesophagus-Komplikationen sicher ausschließen kann (wofür der Beweis in vivo noch aussteht), werden thermische Ablationswerkzeuge in den nächsten Jahren unverändert zum Einsatz kommen, und damit die Sorge vor (wenn auch sehr seltenen) Oesophagus-Komplikationen verbleiben.

#### ***Ableiten der thermischen Energie im Oesophagus (intraluminales Kühlen/Aufwärmen)***

Angelehnt an die Behandlung thermischer Hautschäden und aus der Intensivmedizin resultierten Überlegungen, Oesophagus-Schäden durch Ableiten der thermischen Energie zu vermeiden. (vgl. Kap. 6.2.5) Als geschlossenes Ballonsystem steht das ensoETM Oesophagus-Schlauchsystem (Attune medical, Chicago, IL, USA) zur Verfügung. Studien zeigten eine signifikante Reduktion der Mukosa-Läsionen nach RF-PVI (durch Kühlen mit 4°C).<sup>274,458,646</sup> Erste Untersuchungen für die Cryo-PVI (durch Aufwärmen mit 42°C) konnten keine vergleichbaren günstigen Effekte nachweisen.<sup>459</sup>

Die Tiefenwirkung dieser protektiven Effekte (zumindest für die RF-Ablation) im perioesophagealen Raum ist bislang nicht untersucht. Eine Studie mit Bildgebung (Endosonographie) und funktionellen Messungen (Elektrogastrographie) ist geplant. Analysen zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen stehen ebenfalls aus (mit welcher Flüssigkeitstemperatur im Schlauchsystem kann eine ausreichende Protektion erzielt werden, ohne nachteilige systemische Auswirkungen durch das zentrale Kühlen [bzw. Aufwärmen] über einen mehrstündigen Zeitraum in Kauf zu nehmen).

### ***Erkennen von Oesophagus-Schäden ohne Endoskopie***

Eine Endoskopie ist ein invasiver Eingriff und belastet den Patienten. Oesophageale und peri-oesophageale Schäden können auch bildgebend durch eine MRT-Untersuchung festgestellt oder ausgeschlossen werden.<sup>463,477,647</sup> Das wäre wahrscheinlich mit einer größeren logistischen Herausforderung verbunden.

Denkbar sind zukünftige Entwicklungen der Messung von Labormarkern (in Blutproben), die Aufschluss über Gewebeschäden geben können. Hitzeschockproteine werden von epithelialen Zellen exprimiert, die unter Hitzebelastung stehen.<sup>648</sup> Der laborchemische Nachweis nicht-kodierender RNA-Abschnitte konnte mit der Diagnose Vorhofflimmern assoziiert werden,<sup>649</sup> denkbar sind vergleichbare Resultate für Zellschäden im perioesophagealen Raum.

### ***Experten-Kommission***

Das Problem der atrio-oesophagealen Fisteln ist nicht gelöst, unverändert werden Fälle berichtet. Das Auftreten einer Oesophagus-Perforation (bzw. einer Fistelbildung) ist ein einschneidendes Ereignis, nicht nur für den Patienten, sondern auch für den Untersucher. Die Erfahrungen zur Prognose stammen aus Surveys, Berichte über günstige Verläufe sind anekdotisch, die Therapieansätze vielfältig. Eine persönliche Expertise kann sich nicht entwickeln, da die einzelnen Fallzahlen erfreulich niedrig sind. Die Fachgesellschaften bieten Gesprächsforen an, die über die Diskussion der Befunde aber nicht hinausgehen und sicher keine rechtsverbindliche Verfahrensweise empfehlen können. (<https://ag-ep.de/austausch/> [Internet-Zugriff])

Im Umgang mit einer schwerwiegenden Komplikation wäre ein Experten-Panel, das dem betroffenen Untersucher verbindliche (und rechtssichere) Ratschläge geben kann, wünschenswert. In jedem Fall muss jeder Einzelfall einer Perforation oder Fistelbildung veröffentlicht werden, damit hieraus der Erfahrungsschatz anwächst und eine Vermeidung oder eine angemessene Behandlung möglich werden. Darüber hinaus sollte ein verpflichtendes Register etabliert werden, damit durch die gemeinsamen Erkenntnisse und Anstrengungen die pathophysiologischen Zusammenhänge der Läsionsprogression besser verstanden werden, sowie Studien geplant werden können, die Vermeidungsstrategien überprüfen.

#### 9.4. Schlussbemerkungen

Die pathophysiologischen Grundlagen des Vorhofflimmerns sind nicht umfassend geklärt. Die katheterinterventionelle Behandlung hat sich als überlegene Therapieform herausgestellt. Die Therapieansätze wurden empirisch entwickelt und konnten die elektrische Isolation der Pulmonalvenen als „Eckpfeiler“ einer Behandlung identifizieren,<sup>15</sup> dennoch sind die Erfolgsaussichten (für das langanhaltende Vorhofflimmern) nicht zufriedenstellend.

Ein unzureichendes pathophysiologisches Verständnis ist auch für die bislang erfolglosen Bemühungen, die ablationsinduzierten Oesophagus-Schäden und atrio-oesophageale Fisteln zu verhindern, maßgeblich verantwortlich. Pathophysiologische Erkenntnisse aus Tier-Studien oder in vitro-Experimenten können nicht ohne Weiteres in den klinischen Alltag übersetzt werden.

Alle Maßnahmen zur Vermeidung oesophagealer und perioesophagealer Komplikationen der PVI halten wahrscheinlich einer Überprüfung der Kosteneffektivität nicht stand. Die Ereignisraten schwerwiegender Komplikationen sind erfreulich niedrig, der für die diagnostischen Maßnahmen erforderliche logistische Aufwand ist hoch. Dennoch sollte die Durchführung dieser Maßnahmen nicht ausschließlich von Kostengesichtspunkten abhängig gemacht werden. Die Fistelbildung ist eine schwerwiegende Komplikation und tritt zu einem Zeitpunkt auf, zu dem der Patient nicht mehr in stationärer Behandlung ist. Damit ist eine Diagnosestellung zur rechten Zeit nahezu ausgeschlossen. Die hohe Morbidität und Mortalität der atrio-oesophagealen Fistel erfordert die Betrachtung jedes Einzelfalls. Daher sollten diese Komplikationen als Sentinel-Ereignisse bewertet und damit von Kosteneffektivitäts-Betrachtungen losgelöst werden.<sup>495</sup>

Die in dieser Arbeit vorgelegten Untersuchungen liefern eine Vielzahl neuer und Neubewerteter pathophysiologischer Erkenntnisse, die Möglichkeiten der Prävention und Behandlung von Oesophagus-Schäden eröffnen und zukünftig zu einer sicheren Vorhofflimmern-Ablation beitragen können.

Derzeit bestehen keine Möglichkeiten den perioesophagealen Raum während der Ablation zu überwachen, daher können die Schlussfolgerungen dieser Arbeit noch nicht in Behandlungsansätze übertragen werden.<sup>290</sup> Verbesserte Monitoring- und Bildgebungstechnologien können hilfreich sein, die Vorgänge der Läsionsentstehung und Läsionsprogression zu verstehen, und Vermeidungsstrategien aus einem ausschließlich empirischen Stadium in ein pathophysiologisch getriebenes Vorgehen zu überführen. Möglicherweise sind hieran Maßnahmen beteiligt, die auf den ersten Blick

wenig mit der Ablationsprozedur selbst verbunden sind (Vorbehandlung einer Reflux-Oesophagitis, antiinflammatorische Ansätze).

Neue gewebespezifische Energiequellen könnten die präsentierten Überlegungen und Bemühungen, Oesophagus-Schäden zu verhindern, überflüssig machen und eine katastrophale Komplikation (atrio-oesophageale Fistel) zuverlässig ausschließen. Erste Ergebnisse der Pulsed-Field-Ablation sind vielversprechend, können aber noch nicht abschließend bewertet werden.<sup>463, 633</sup>

Die Vorhofflimmern-Ablation wird bis dahin kein Moratorium erleben, sodass die etablierten thermischen Werkzeuge in den folgenden Jahren präsent sein werden, und damit die Sorge vor Oesophagus-Fisteln und die Suche nach einer zuverlässigen Vermeidungsstrategie. Hierzu leistet die vorgelegte Arbeit einen relevanten Beitrag.

---

## 10. Literaturverzeichnis

1. 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* Oct 2012;367:1587-1595.
2. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, Kuck KH, Nair GM, Champagne J, Sterns LD, Beresh H, Healey JS, Natale A, Investigators Raافت. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* Feb 2014;311:692-700.
3. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* Oct 2020;383:1305-1316.
4. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* Jan 2010;303:333-340.
5. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* Jan 2021;384:305-315.
6. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020;384:316-324.
7. Rillig A, Magnussen C, Ozga AK, et al. Early Rhythm Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Circulation* Sep 2021;144:845-858.
8. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, et al. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2014;7:31-38.
9. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol* Jun 2015;1:200-209.
10. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus Rate-Control Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial. *Circulation* Jun 2022;145:1693-1704.
11. Arbelo E, Dagres N. The 2020 ESC atrial fibrillation guidelines for atrial fibrillation catheter ablation, CABANA, and EAST. *Europace* Jun 2022;24:ii3-ii7.
12. Arbelo E, Aktaa S, Bollmann A, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation. *Europace* Aug 2020;online. DOI: 10.1093/europace/euaa253.
13. Farwati M, Wazni OM, Tarakji KG, et al. Super and Non-responders To Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Quality-of-Life Assessment Using Patient Reported Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jul 2021;14:e009938.
14. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 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* Feb 2021;42:373-498.

15. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Oct 2017;14:e275-e444.
16. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Packer D, Skanes A. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* Mar 2005;111:1100-1105.
17. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2010;3:32-38.
18. 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* May 2009;53:1798-1803.
19. Chen C, Zhou X, Zhu M, Chen S, Chen J, Cai H, Dai J, Xu X, Mao W. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. *J Interv Card Electrophysiol* Jun 2018;52:9-18.
20. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R, Breithardt G. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace* Apr 2013;15:486-493.
21. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* Sep 2013;34:2746-2751.
22. 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* Sep 1998; 98:946-952.
23. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* Apr 2006;27:949-953.
24. Healey JS, Roberts JD, Field TS. Who is at risk of atrial fibrillation? *Heart Rhythm* Jun 2021; 18:853-854.
25. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* Aug 2004;110:1042-1046.
26. Delaney JA, Yin X, Fontes JD, Wallace ER, Skinner A, Wang N, Hammill BG, Benjamin EJ, Curtis LH, Heckbert SR. Hospital and clinical care costs associated with atrial fibrillation for Medicare beneficiaries in the Cardiovascular Health Study and the Framingham Heart Study. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312118759444.
27. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* Jul 1959;58:59-70.
28. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* Feb 1964;67:200-220.
29. Allesie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* Feb 2001;103:769-777.
30. Jalife J, Berenfeld O, Mansour M. Mother rotors and fibrillatory conduction: a mechanism of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* May 2002;54:204-216.

31. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* Sep 1998;339:659-666.
32. Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive nature of paroxysmal atrial fibrillation. Observations from a 14-year follow-up study. *Circ J* Jun 2004;68:568-572.
33. Padfield GJ, Steinberg C, Swampillai J, Qian H, Connolly SJ, Dorian P, Green MS, Humphries KH, Klein GJ, Sheldon R, Talajic M, Kerr CR. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation: 10-year follow-up in the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm* Jun 2017;14:801-807.
34. Gunawardene MA, Willems S. Atrial fibrillation progression and the importance of early treatment for improving clinical outcomes. *Europace* Jun 2022;24:ii22-ii28.
35. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allessie MA. Electrical remodeling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* Nov 1997;96:3710-3720.
36. Shinagawa K, Shi YF, Tardif JC, Leung TK, Nattel S. Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation* Jun 2002;105:2672-2678.
37. Malavasi VL, Fantecchi E, Tordoni V, Melara L, Barbieri A, Vitolo M, Lip GYH, Boriani G. Atrial fibrillation pattern and factors affecting the progression to permanent atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* Aug 2021;16:1131-1140.
38. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, Prins MH, Tieleman RG, Coelen RJ, van den Heijkant AC, Allessie MA, Crijns HJ. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. *J Am Coll Cardiol* Feb 2010;55:725-731.
39. Deng H, Bai Y, Shantsila A, Fauchier L, Potpara TS, Lip GYH. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Clin Res Cardiol* Oct 2017;106:813-823.
40. Jahangir A, Murarka S. Progression of paroxysmal to persistent atrial fibrillation factors promoting the HATCH score. *J Am Coll Cardiol* Feb 2010;55:732-734.
41. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jul 2012;23:797-799.
42. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* Sep 2013;34:2731-2738.
43. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* Feb 2014;311:498-506.
44. Higuchi K, Akkaya M, Akoum N, Marrouche NF. Cardiac MRI assessment of atrial fibrosis in atrial fibrillation: implications for diagnosis and therapy. *Heart* Apr 2014;100:590-596.
45. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* Aug 1991;22:983-988.
46. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* Mar 1991;22:312-318.
47. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* Oct 1996;27:1760-1764.

48. Magnocavallo M, Parlavecchio A, Vetta G, et al. Catheter Ablation versus Medical Therapy of Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med* 2022;11:5530.
49. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, Skattebu J, Edvardsen T, Otterstad JE. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* Sep 2017;24:1555-1566.
50. Nabauer M, Oeff M, Gerth A, et al. Prognostic markers of all-cause mortality in patients with atrial fibrillation: data from the prospective long-term registry of the German Atrial Fibrillation NETwork (AFNET). *Europace* Jun 2021;7:1903-1912.
51. Xian Y, O'Brien EC, Liang L, et al. Association of Preceding Antithrombotic Treatment With Acute Ischemic Stroke Severity and In-Hospital Outcomes Among Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA* Mar 2017;317:1057-1067.
52. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* Mar 2017;135:e146-e603.
53. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-220.
54. Friberg L, Rosenqvist M, Lindgren A, Terent A, Norrving B, Asplund K. High prevalence of atrial fibrillation among patients with ischemic stroke. *Stroke* Sep 2014;45:2599-2605.
55. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke* Sep 2016;47:2197-2202.
56. Sostmann K. Health Advisor: Eine KI-basierte App zur personalisierten Prävention von Schlaganfällen. 2021; <https://www.aperto.com/de/work/HealthAdvisor>. Accessed 31.03.2021.
57. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* Jun 2007;146:857-867.
58. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* Dec 2014;64:e1-76.
59. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* Jul 2019;74:104-132.
60. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* Sep 2009;361:1139-1151.
61. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* Mar 2011;364:806-817.
62. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* Nov 2013;369:2093-2104.
63. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* Sep 2011;365:883-891.

64. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* Sep 2011;365:981-992.
65. Freeman JV, Simon DN, Go AS, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* Jul 2015;8:393-402.
66. Burdett P, Lip GYH. Atrial fibrillation in the UK: predicting costs of an emerging epidemic recognizing and forecasting the cost drivers of atrial fibrillation-related costs. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* Mar 2022;8:187-194.
67. Cotte FE, Chaize G, Gaudin AF, Samson A, Vainchtock A, Fauchier L. Burden of stroke and other cardiovascular complications in patients with atrial fibrillation hospitalized in France. *Europace* Apr 2016;18:501-507.
68. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundorfer B, Schoffski O, Krobot KJ. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* May 2006;37:1179-1183.
69. Cavallari I, Patti G. Early risk of mortality, cardiovascular events, and bleeding in patients with newly diagnosed atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* Nov 2020;22:L110-L113.
70. Chatterjee NA, Chae CU, Kim E, Moorthy MV, Conen D, Sandhu RK, Cook NR, Lee IM, Albert CM. Modifiable Risk Factors for Incident Heart Failure in Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail* Aug 2017;5:552-560.
71. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail* Jun 2019;7:447-456.
72. Singer DE, Ziegler PD, Koehler JL, Sarkar S, Passman RS. Temporal Association Between Episodes of Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke. *JAMA Cardiol* Dec 2021;6:1364-1369.
73. Schnabel RB, Marinelli EA, Arbelo E, et al. Early diagnosis and better rhythm management to improve outcomes in patients with atrial fibrillation: the 8<sup>th</sup> AFNET/EHRA consensus conference. *Europace* Jul 2022;online. DOI: 10.1093/europace/euac062.
74. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management I. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* Dec 2002;347:1825-1833.
75. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* Dec 2002;347:1834-1840.
76. Ionescu-Ittu R, Abrahamowicz M, Jackevicius CA, Essebag V, Eisenberg MJ, Wynant W, Richard H, Pilote L. Comparative effectiveness of rhythm control vs rate control drug treatment effect on mortality in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* Jul 2012; 172:997-1004.
77. Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* Mar 2004;109:1509-1513.

78. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* Jun 2008;358:2667-2677.
79. Pedersen OD, Bagger H, Keller N, Marchant B, Kober L, Torp-Pedersen C. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigations of arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy. *Circulation* Jul 2001;104:292-296.
80. Eckardt L, Sehner S, Suling A, Borof K, Breithardt G, Crijns H, Goette A, Wegscheider K, Zapf A, Camm AJ, Metzner A, Kirchhof P. Attaining sinus rhythm mediates improved outcome with early rhythm control therapy of atrial fibrillation: the EAST – AFNET 4 trial. *Eur Heart J Aug* 2022;online. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac471.
81. Camm AJ, Naccarelli GV, Mittal S, Crijns H, Hohnloser SH, Ma CS, Natale A, Turakhia MP, Kirchhof P. The Increasing Role of Rhythm Control in Patients With Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* May 2022;79:1932-1948.
82. Li W, Wang YC, Tiwari N, Di Biase L. Amiodarone is associated with increased short-term mortality in elderly atrial fibrillation patients with preserved ejection fraction. *J Interv Card Electrophysiol* Jan 2022;63:207-214.
83. Cox JL, Boineau JP, Schuessler RB, Ferguson TB, Jr., Cain ME, Lindsay BD, Corr PB, Kater KM, Lappas DG. Operations for atrial fibrillation. *Clin Cardiol* Oct 1991;14:827-834.
84. Cox JL, Schuessler RB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. I. Summary of the current concepts of the mechanisms of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* Mar 1991;101:402-405.
85. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* Mar 1991;101:406-426.
86. Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr., Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* Apr 1991;101:569-583.
87. Cox JL. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg* Apr 1991;101:584-592.
88. Cox JL. The first Maze procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* May 2011;141:1093-1097.
89. Sundt TM, 3<sup>rd</sup>, Camillo CJ, Cox JL. The maze procedure for cure of atrial fibrillation. *Cardiol Clin* Nov 1997;15:739-748.
90. Melo J, Adragao P, Neves J, Ferreira MM, Pinto MM, Rebocho MJ, Parreira L, Ramos T. Surgery for atrial fibrillation using radiofrequency catheter ablation: assessment of results at one year. *Eur J Cardiothorac Surg* Jun 1999;15:851-854.
91. Weimar T, Schena S, Bailey MS, Maniar HS, Schuessler RB, Cox JL, Damiano RJ, Jr. The Cox-maze procedure for lone atrial fibrillation: a single-center experience over 2 decades. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2012;5:8-14.
92. Robertson JO, Saint LL, Leidenfrost JE, Damiano RJ, Jr. Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy. *Ann Cardiothorac Surg* Jan 2014;3:105-116.
93. Lee AM, Melby SJ, Damiano RJ, Jr. The surgical treatment of atrial fibrillation. *Surg Clin North Am* Aug 2009;89:1001-1020, x-xi.

94. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Gencel L, Pradeau V, Garrigues S, Chouairi S, Hocini M, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec 1996;7:1132-1144.
95. Pappone C, Oreto G, Lamberti F, Vicedomini G, Loricchio ML, Shpun S, Rillo M, Calabro MP, Conversano A, Ben-Haim SA, Cappato R, Chierchia S. Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system. *Circulation* Sep 1999;100:1203-1208.
96. Jais P, Haissaguerre M, Shah DC, Chouairi S, Gencel L, Hocini M, Clementy J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* Feb 1997; 95:572-576.
97. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, Wegscheider K, Treszl A, Metzner A, Eckardt L, Lewalter T, Breithardt G, Willems S, Gap-AF-Afnet 1 Investigators. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jan 2016; 9:e003337.
98. Furnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Nowak B, Schmidt B, Chun JKR. Improved 1-year clinical success rate of pulmonary vein isolation with the second-generation cryoballoon in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Aug 2014;25:840-844.
99. Miyazaki S, Kajiyama T, Hada M, Nakamura H, Hachiya H, Tada H, Hirao K, Iesaka Y. Does second-generation cryoballoon ablation using the current single short freeze strategy produce pulmonary vein stenosis? *Int J Cardiol* Dec 2018;272:175-178.
100. Giovanni GD, Wauters K, Chierchia GB, et al. One-year follow-up after single procedure Cryoballoon ablation: a comparison between the first and second generation balloon. *J Cardiovasc Electrophysiol* Aug 2014;25:834-839.
101. Squara F, Zhao A, Marijon E, et al. Comparison between radiofrequency with contact force-sensing and second-generation cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation catheter ablation: a multicentre European evaluation. *Europace* May 2015;17:718-724.
102. Takami M, Lehmann HI, Misiri J, Parker KD, Sarmiento RI, Johnson SB, Packer DL. Impact of freezing time and balloon size on the thermodynamics and isolation efficacy during pulmonary vein isolation using the second generation cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2015;8:836-845.
103. De Regibus V, Abugattas JP, Iacopino S, et al. Single freeze per vein strategy with the second-generation cryoballoon for atrial fibrillation: a propensity score-matched study between 180- and 240-s application time in a large cohort of patients. *Europace* Nov 2018;20:f377-f383.
104. Su W, Aryana A, Passman R, Singh G, Hokanson R, Kowalski M, Andrade J, Wang P. Cryoballoon Best Practices II: Practical guide to procedural monitoring and dosing during atrial fibrillation ablation from the perspective of experienced users. *Heart Rhythm* Sep 2018;15:1348-1355.
105. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* Jun 2016;374:2235-2245.
106. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* Oct 2016;37:2858-2865.

107. Kuck KH, Brugada J, Schluter M, Braegelmann KM, Kueffer FJ, Chun KRJ, Albenque JP, Tondo C, Calkins H. The FIRE AND ICE Trial: What We Know, What We Can Still Learn, and What We Need to Address in the Future. *J Am Heart Assoc* Dec 2018;7:e010777.
108. Arentz T, Weber R, Burkle G, Herrera C, Blum T, Stockinger J, Minners J, Neumann FJ, Kalusche D. Small or large isolation areas around the pulmonary veins for the treatment of atrial fibrillation? Results from a prospective randomized study. *Circulation* Jun 2007; 115:3057-3063.
109. Ouyang F, Bansch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* Oct 2004;110:2090-2096.
110. Jadidi A, Muller-Edenborn B, Chen J, Keyl C, Weber R, Allgeier J, Moreno-Weidmann Z, Trenk D, Neumann FJ, Lehrmann H, Arentz T. The Duration of the Amplified Sinus-P-Wave Identifies Presence of Left Atrial Low Voltage Substrate and Predicts Outcome After Pulmonary Vein Isolation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* Apr 2018;4:531-543.
111. Muller-Edenborn B, Chen J, Allgeier J, Didenko M, Moreno-Weidmann Z, Neumann FJ, Lehrmann H, Weber R, Arentz T, Jadidi A. Amplified sinus-P-wave reveals localization and extent of left atrial low-voltage substrate: implications for arrhythmia freedom following pulmonary vein isolation. *Europace* Nov 2020;22:240-249.
112. Sim I, Bishop M, O'Neill M, Williams SE. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol* Dec 2019;56:213-227.
113. Huo Y, Gaspar T, Schönbauer R, et al. Low-Voltage Myocardium-Guided Ablation Trial of Persistent Atrial Fibrillation. *NEJM Evidence* 2022;online:EVIDoA2200141.
114. Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, Garrigue S, Le Metayer P, Clementy J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* Jun 2000;101:2928-2934.
115. Cutler MJ, Johnson J, Abozguia K, Rowan S, Lewis W, Costantini O, Natale A, Ziv O. Impact of Voltage Mapping to Guide Whether to Perform Ablation of the Posterior Wall in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jan 2016;27:13-21.
116. Blandino A, Bianchi F, Grossi S, Biondi-Zoccai G, Conte MR, Gaido L, Gaita F, Scaglione M, Rametta F. Left Atrial Substrate Modification Targeting Low-Voltage Areas for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* Feb 2017;40:199-212.
117. Jiang X, Liao J, Ling Z, et al. Adjunctive Left Atrial Posterior Wall Isolation in Treating Atrial Fibrillation: Insight From a Large Secondary Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* May 2022;8:605-618.
118. He X, Zhou Y, Chen Y, Wu L, Huang Y, He J. Left atrial posterior wall isolation reduces the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* Sep 2016; 46:267-274.
119. Kim D, Yu HT, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Pak HN. Electrical Posterior Box Isolation in Repeat Ablation for Atrial Fibrillation: A Prospective Randomized Clinical Study. *JACC Clin Electrophysiol* May 2022;8:582-592.
120. Murata K, Takahashi Y, Inaba O, et al. Efficacy of left atrial posterior wall isolation guided by lesion size prediction module for non-paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* Nov 2022;24:1769-1776.

121. Tamborero D, Mont L, Berruezo A, Matiello M, Benito B, Sitges M, Vidal B, de Caralt TM, Perea RJ, Vatasescu R, Brugada J. Left atrial posterior wall isolation does not improve the outcome of circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2009;2:35-40.
122. Lee JM, Shim J, Park J, et al. The Electrical Isolation of the Left Atrial Posterior Wall in Catheter Ablation of Persistent Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* Nov 2019; 5:1253-1261.
123. Chieng D, Sugumar H, Ling LH, et al. Catheter ablation for persistent atrial fibrillation: A multicenter randomized trial of pulmonary vein isolation (PVI) versus PVI with posterior left atrial wall isolation (PWI) – The CAPLA study. *Am Heart J* Jan 2022;243:210-220.
124. Terrabras M, Piccini JP, Verma A. Ablation of persistent atrial fibrillation: Challenges and solutions. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jul 2020;31:1809-1821.
125. Kim JA, Chelu MG. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;online. DOI: 10.1007/s10840-022-01369-9.
126. Jais P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* Dec 2008;118:2498-2505.
127. Rillig A, Lin T, Ouyang F, Kuck KH, Tilz R. Comparing Antiarrhythmic Drugs and Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* Jun-Jul 2013;6:861.
128. Chen S, Purerfellner H, Ouyang F, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drugs as ‘first-line’ initial therapy for atrial fibrillation: a pooled analysis of randomized data. *Europace* Dec 2021;23:1950-1960.
129. Turagam MK, Musikantow D, Whang W, Koruth JS, Miller MA, Langan M-N, Sofi A, Choudry S, Dukkipati SR, Reddy VY. Assessment of Catheter Ablation or Antiarrhythmic Drugs for First-line Therapy of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiology* 2021;6:697-705.
130. Deshpande R, AlKhadra Y, Singanallur P, Botchway A, Labedi M. Outcomes of catheter ablation versus antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;online. DOI: 10.1007/s10840-022-01365-z.
131. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Aug 2011;22:839-845.
132. Barra S, Baran J, Narayanan K, Boveda S, Fynn S, Heck P, Grace A, Agarwal S, Primo J, Marijon E, Providencia R. Association of catheter ablation for atrial fibrillation with mortality and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* Sep 2018; 266:136-142.
133. Saglietto A, De Ponti R, Di Biase L, Matta M, Gaita F, Romero J, De Ferrari GM, Anselmino M. Impact of atrial fibrillation catheter ablation on mortality, stroke, and heart failure hospitalizations: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* May 2020;31:1040-1047.

134. Chen S, Purerfellner H, Meyer C, Acou WJ, Schratte A, Ling Z, Liu S, Yin Y, Martinek M, Kiuchi MG, Schmidt B, Chun KRJ. Rhythm control for patients with atrial fibrillation complicated with heart failure in the contemporary era of catheter ablation: a stratified pooled analysis of randomized data. *Eur Heart J* Aug 2020;41:2863-2873.
135. Honarbakhsh S, Prabhu S, Hunter RJ. With our powers combined: Does the pooled analysis of existing randomized data regarding treatment of atrial fibrillation in heart failure settle the case for catheter ablation? *Eur Heart J* Aug 2020;41:2874-2877.
136. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* Apr 2019;321:1275-1285.
137. Kim YG, Shim J, Choi JI, Kim YH. Radiofrequency Catheter Ablation Improves the Quality of Life Measured with a Short Form-36 Questionnaire in Atrial Fibrillation Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163755.
138. Lin YJ, Chao TF, Tsao HM, et al. Successful catheter ablation reduces the risk of cardiovascular events in atrial fibrillation patients with CHA2DS2-VASc risk score of 1 and higher. *Europace* May 2013;15:676-684.
139. Ghanbari H, Baser K, Jongnarangsin K, et al. Mortality and cerebrovascular events after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Sep 2014;11:1503-1511.
140. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation* Apr 2016;133:1637-1644.
141. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, Jensen SM, Bergfeldt L, Kenneback G, Rubulis A, Malmberg H, Raatikainen P, Lonnerholm S, Hognlund N, Mortzell D. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Medication on Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation: The CAPTAF Randomized Clinical Trial. *JAMA* Mar 2019;321:1059-1068.
142. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, Al-Khalidi HR, Silverstein AP, Noseworthy PA, Poole JE, Bahnson TD, Lee KL, Mark DB, Investigators Cabana. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation* Apr 2021;143:1377-1390.
143. Chen S, Yin Y, Ling Z, et al. Evolving Role of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: Early and Effective Rhythm Control. *J Clin Med* 2022;11 (online):6871.
144. Kim D, Yang PS, You SC, Sung JH, Jang E, Yu HT, Kim TH, Pak HN, Lee MH, Lip GYH, Joung B. Association of rhythm control with incident dementia among patients with atrial fibrillation: a nationwide population-based cohort study. *Age Ageing* Jan 2022;51:online. DOI: 10.1093/ageing/afab248.
145. Lin JC, Li CH, Chen YY, et al. Rhythm Control Better Prevents Dementia than Rate Control Strategies in Patients with Atrial Fibrillation – A Nationwide Cohort Study. *J Pers Med* Apr 2022;12.
146. Terrosu P. Association between heart and dementia... keep an eye on the left atrium. *Eur Heart J Supplements* 2022;24:l186-l189.
147. Jin MN, Kim TH, Kang KW, Yu HT, Uhm JS, Joung B, Lee MH, Kim E, Pak HN. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Improves 1-Year Follow-Up Cognitive Function, Especially in Patients With Impaired Cognitive Function. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jul 2019;12:e007197.

148. Bodagh N, Yap R, Kotadia I, Sim I, Bhalla A, Somerville P, O'Neill M, Williams SE. Impact of catheter ablation versus medical therapy on cognitive function in atrial fibrillation: a systematic review. *J Interv Card Electrophysiol* Oct 2022;65:271-286.
149. Asad ZUA, Yousif A, Khan MS, Al-Khatib SM, Stavrakis S. Catheter Ablation Versus Medical Therapy for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Sep 2019;12:e007414.
150. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, Haykal T, Ahmed S, Bachuwa G, Hassan M, Bhatt DL. Catheter ablation of atrial fibrillation with heart failure: An updated meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* Oct 2018;269:170-173.
151. Mulder BA, Rienstra M, Van Gelder IC, Blaauw Y. Update on management of atrial fibrillation in heart failure: a focus on ablation. *Heart* Mar 2022;108:422-428.
152. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* Feb 2016;133:484-492.
153. Willems S, Meyer C, de Bono J, et al. Cabins, castles, and constant hearts: rhythm control therapy in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* Dec 2019;40:3793-3799c.
154. Prabhu S, Taylor AJ, Costello BT, et al. Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: The CAMERA-MRI Study. *J Am Coll Cardiol* Oct 2017;70:1949-1961.
155. Khan MN, Jais P, Cummings J, et al. Pulmonary-vein isolation for atrial fibrillation in patients with heart failure. *N Engl J Med* Oct 2008;359:1778-1785.
156. Gupta D, Vijgen J, Potter T, et al. Quality of life and healthcare utilisation improvements after atrial fibrillation ablation. *Heart* Aug 2021;107:1296-1302.
157. 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* Nov 2021;6:1324-1328.
158. Boersma LVA. Surgical or catheter ablation for longstanding persistent atrial fibrillation: a game of rock paper scissors? *Eur Heart J* Dec 2020;41:4481-4482.
159. Haldar S, Khan HR, Boyalla V, et al. Catheter ablation vs. thoracoscopic surgical ablation in long-standing persistent atrial fibrillation: CASA-AF randomized controlled trial. *Eur Heart J* Dec 2020;41:4471-4480.
160. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* Feb 2018;378:417-427.
161. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* Apr 2019;321:1261-1274.
162. Andrade JG, Chierchia GB, Kuniss M, Wazni OM. New evidence: Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs for first-line therapy of atrial fibrillation. *Europace* Jun 2022; 24:ii14-ii21.
163. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, et al. Progression of Atrial Fibrillation after Cryoablation or Drug Therapy. *N Engl J Med* Nov 2022;online. DOI: 10.1056/NEJMoa2212540.

- 
164. Kuck KH, Lebedev DS, Mikhaylov EN, et al. Catheter ablation or medical therapy to delay progression of atrial fibrillation: the randomized controlled atrial fibrillation progression trial (ATTEST). *Europace* Mar 2021;23:362-369.
  165. Sawhney V, Schilling RJ, Providencia R, et al. Cryoablation for persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: results from a multicentre European registry. *Europace* Mar 2020;22:375-381.
  166. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T, Selvanayagam JB, Aylward PE, Sanders P, McGavigan AD. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* May 2016; 37:1591-1602.
  167. Dickow J, Kirchhof P, Van Houten HK, Sangaralingham LR, Dinshaw LHW, Friedman PA, Packer DL, Noseworthy PA, Yao X. Generalizability of the EAST-AFNET 4 Trial: Assessing Outcomes of Early Rhythm-Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* Jun 2022;11:e024214.
  168. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, et al. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation* Nov 2013;128:2104-2112.
  169. Steinbeck G, Sinner MF, Lutz M, Muller-Nurasyid M, Kaab S, Reinecke H. Incidence of complications related to catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter: a nationwide in-hospital analysis of administrative data for Germany in 2014. *Eur Heart J* Dec 2018;39:4020-4029.
  170. De Greef Y, Stroker E, Schwagten B, Kupics K, De Cocker J, Chierchia GB, de Asmundis C, Stockman D, Buyschaert I. Complications of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation: predictors and comparison between four different ablation techniques: Results from the Middelheim PVI-registry. *Europace* Aug 2018;20:1279-1286.
  171. Szegedi N, Széplaki G, Herczeg S, Tahin T, Salló Z, Nagy VK, Osztheimer I, Özcan EE, Merkely B, Gellér L. Repeat procedure is a new independent predictor of complications of atrial fibrillation ablation. *Europace* May 2019;21:732-737.
  172. Velghe D, Apers T, Devriendt S, Deblier I, Hendriks B, Nieuwendijk R, Rogiers P. Atriobronchial Fistula Complicated by Septic Cerebral Air Emboli After Pulmonary Vein Ablation. *Crit Care Med* Aug 2017;45:e867-e871.
  173. Cheng EP, Liu CF, Yeo I, Markowitz SM, Thomas G, Ip JE, Kim LK, Lerman BB, Cheung JW. Risk of Mortality Following Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Nov 2019;74:2254-2264.
  174. Calkins H, Gache L, Frame D, Boo LM, Ghaly N, Schilling R, Deering T, Duytschaever M, Packer DL. Predictive value of atrial fibrillation during the postradiofrequency ablation blanking period. *Heart Rhythm* Mar 2021;18:366-373.
  175. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation* Oct 2019;140:1779-1788.
  176. Steinberg C, Champagne J, Deyell MW, et al. Prevalence and outcome of early recurrence of atrial tachyarrhythmias in the Cryoballoon vs Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation (CIRCA-DOSE) study. *Heart Rhythm* Sep 2021;18:1463-1470.

177. Willems S, Khairy P, Andrade JG, et al. Redefining the Blanking Period After Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights From the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2016;9:e003909.
178. Pambrun T, Duchateau J, Delgove A, et al. Epicardial course of the septopulmonary bundle: Anatomical considerations and clinical implications for roof line completion. *Heart Rhythm* Mar 2021;18:349-357.
179. Takigawa M, Goya M, Ikenouchi T, Shimizu Y, Amemiya M, Kamata T, Nishimura T, Tao S, Takahashi Y, Miyazaki S, Sasano T. Confirmation of the achievement of linear lesions using “activation vectors” based on omnipolar technology. *Heart Rhythm* Aug 2022;online. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.07.026.
180. Teunissen C, Kassenberg W, van der Heijden JF, Hassink RJ, van Driel VJ, Zuithoff NP, Doevendans PA, Loh P. Five-year efficacy of pulmonary vein antrum isolation as a primary ablation strategy for atrial fibrillation: a single-centre cohort study. *Europace* Sep 2016; 18:1335-1342.
181. Tilz RR, Dagues N, Arbelo E, et al. Which patients with atrial fibrillation undergo an ablation procedure today in Europe? A report from the ESC-EHRA-EORP Atrial Fibrillation Ablation Long-Term and Atrial Fibrillation General Pilot Registries. *Europace* Feb 2020; 22:250-258.
182. Tilz RR, Heeger CH, Wick A, et al. Ten-Year Clinical Outcome After Circumferential Pulmonary Vein Isolation Utilizing the Hamburg Approach in Patients With Symptomatic Drug-Refractory Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2018; 11:e005250.
183. Tilz RR, Rillig A, Thum AM, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck KH, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *J Am Coll Cardiol* Nov 2012;60:1921-1929.
184. Clarnette JA, Brooks AG, Mahajan R, Elliott AD, Twomey DJ, Pathak RK, Kumar S, Munawar DA, Young GD, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. Outcomes of persistent and long-standing persistent atrial fibrillation ablation: a systematic review and meta-analysis. *Europace* Nov 2018;20:f366-f376.
185. Jais P, O'Neill M, Takahashi Y, Jönsson A, Hocini M, Sacher F, Sanders P, Kodali S, Rostock T, Clementy J, Haissaguerre M. Stepwise Catheter Ablation of Chronic Atrial Fibrillation: Importance of Discrete Anatomic Sites for Termination. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17:S28-S36.
186. Yao Y, Zheng L, Zhang S, He D, Zhang K, Tang M, Chen K, Pu J, Wang F, Chen X. Stepwise linear approach to catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;4:1497-1504.
187. Vogler J, Hoffmann BA, Steven D, Meyer C, Schaeffer B, Schreiber D, Sultan A, Rostock T, Willems S. Stepwise Approach to Atrial Fibrillation Mapping and Ablation in Persistent and Long-standing Persistent Atrial Fibrillation. In: Shenasa M, Hindricks G, Callans D, Miller J, Josephson M, eds. *Cardiac Mapping*. Fifth ed: John Wiley & Sons Ltd.; 2019:587-593.
188. Thiyagarajah A, Kadhim K, Lau DH, Emami M, Linz D, Khokhar K, Munawar DA, Mishima R, Malik V, O'Shea C, Mahajan R, Sanders P. Feasibility, Safety, and Efficacy of Posterior Wall Isolation During Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2019;12:e007005.

189. Assis FR, Shah R, Narasimhan B, Ambadipudi S, Bhambhani H, Catanzaro JN, Calkins H, Tandri H. Esophageal injury associated with catheter ablation for atrial fibrillation: Determinants of risk and protective strategies. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2020; 31:1364-1376.
190. Stauber A, Kornej J, Bollmann A, Hindricks G, Sommer P. Relevance of esophageal position and temperature on thermal injuries and rhythm outcome in atrial fibrillation ablations. *Pacing Clin Electrophysiol* Feb 2020;43:194-200.
191. Hohnloser SH, Camm J, Cappato R, et al. Uninterrupted edoxaban vs. vitamin K antagonists for ablation of atrial fibrillation: the ELIMINATE-AF trial. *Eur Heart J* Sep 2019;40:3013-3021.
192. Cardoso R, Willems S, Gerstenfeld EP, Verma A, Schilling R, Hohnloser SH, Okumura K, Nordaby M, Brouwer MA, Calkins H. Uninterrupted anticoagulation with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation catheter ablation: Lessons learned from randomized trials. *Clin Cardiol* Jan 2019;42:198-205.
193. Ernst S, Ouyang F, Goya M, et al. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2003;14:366-370.
194. Holmes DR, Jr., Monahan KH, Packer D. Pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation: clinical spectrum and interventional considerations. *JACC Cardiovasc Interv* Apr 2009;2:267-276.
195. Fender EA, Widmer RJ, Hodge DO, Cooper GM, Monahan KH, Peterson LA, Holmes DR, Jr., Packer DL. Severe Pulmonary Vein Stenosis Resulting From Ablation for Atrial Fibrillation: Presentation, Management, and Clinical Outcomes. *Circulation* Dec 2016;134:1812-1821.
196. Kuroki K, Whang W, Eggert C, et al. Ostial dimensional changes after pulmonary vein isolation: Pulsed field ablation vs radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* Sep 2020; 17:1528-1535.
197. Coutino HE, Takarada K, Sieira J, Abugattas JP, Salghetti F, De Regibus V, Stroker E, Brugada P, Iacopino S, de Asmundis C, Chierchia GB. Anatomical and procedural predictors of pulmonary vein stenosis in the setting of second-generation cryoballoon ablation. *J Cardiovasc Med* Jun 2018;19:290-296.
198. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* Apr 2013;61:1713-1723.
199. Fink T, Sciacca V, Feickert S, et al. Outcome of cardiac tamponades in interventional electrophysiology. *Europace* Aug 2020;22:1240-1251.
200. Puwanant S, Varr BC, Shrestha K, Hussain SK, Tang WH, Gabriel RS, Wazni OM, Bhargava M, Saliba WI, Thomas JD, Lindsay BD, Klein AL. Role of the CHADS2 score in the evaluation of thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation undergoing transesophageal echocardiography before pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* Nov 2009; 54:2032-2039.
201. McCready JW, Nunn L, Lambiase PD, Ahsan SY, Segal OR, Rowland E, Lowe MD, Chow AW. Incidence of left atrial thrombus prior to atrial fibrillation ablation: is pre-procedural transoesophageal echocardiography mandatory? *Europace* Jul 2010;12:927-932.
202. Calkins H, Willems S, Gerstenfeld EP, et al. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* Apr 2017;376:1627-1636.

- 
203. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* Jul 2015;36:1805-1811.
  204. Di Biase L, Callans D, Haeusler KG, Hindricks G, Al-Khalidi H, Mont L, Cosedis Nielsen J, Piccini JP, Schotten U, Kirchhof P. Rationale and design of AXAFA-AFNET 5: an investigator-initiated, randomized, open, blinded outcome assessment, multi-centre trial to comparing continuous apixaban to vitamin K antagonists in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* Jan 2017;19:132-138.
  205. van Vugt SPG, Westra SW, Volleberg R, Hannink G, Nakamura R, de Asmundis C, Chierchia GB, Navarese EP, Brouwer MA. Meta-analysis of controlled studies on minimally interrupted vs. continuous use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* Dec 2021;23:1961-1969.
  206. Briceno DF, Villablanca PA, Lupercio F, et al. Clinical Impact of Heparin Kinetics During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2016;27:683-693.
  207. Chen J, Dagues N, Hocini M, Fauchier L, Bongiorno MG, Defaye P, Hernandez-Madrid A, Estner H, Sciaraffia E, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiatives Committee of the European Heart Rhythm Association. Catheter ablation for atrial fibrillation: results from the first European Snapshot Survey on Procedural Routines for Atrial Fibrillation Ablation (ESS-PRAFA) Part II. *Europace* Nov 2015;17:1727-1732.
  208. Wieczorek M, Lukat M, Hoeltgen R, Condie C, Hilje T, Missler U, Hirsch J, Scharf C. Investigation into causes of abnormal cerebral MRI findings following PVAC duty-cycled, phased RF ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Feb 2013;24:121-128.
  209. Deneke T, Nentwich K, Krug J, Müller P, Grewe PH, Mügge A, Schade A. Silent Cerebral Events after Atrial Fibrillation Ablation – Overview and Current Data. *J Atr Fibrillation* Feb-Mar 2014;6:996.
  210. Kuhne M, Krisai P, Coslovsky M, et al. Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation. *Eur Heart J* Feb 2022;43:2127–2135.
  211. Koh YH, Lew LZW, Franke KB, Elliott AD, Lau DH, Thiyagarajah A, Linz D, Arstall M, Tully PJ, Baune BT, Munawar DA, Mahajan R. Predictive role of atrial fibrillation in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of 2.8 million individuals. *Europace* Sep 2022;24:1229-1239.
  212. Deneke T, Jais P, Scaglione M, et al. Silent cerebral events/lesions related to atrial fibrillation ablation: a clinical review. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2015;26:455-463.
  213. Herrera Siklody C, Deneke T, Hocini M, et al. Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* Aug 2011;58:681-688.
  214. Verma A, Debruyne P, Nardi S, Deneke T, DeGreef Y, Spitzer S, Balzer JO, Boersma L, Investigators Erace. Evaluation and reduction of asymptomatic cerebral embolism in ablation of atrial fibrillation, but high prevalence of chronic silent infarction: results of the evaluation of reduction of asymptomatic cerebral embolism trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Oct 2013;6:835-842.
  215. Halbfass P, Wielandts JY, Knecht S, et al. Safety of very high-power short-duration radiofrequency ablation for pulmonary vein isolation: a two-centre report with emphasis on silent oesophageal injury. *Europace* Mar 2022;24:400-405.

- 
216. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* Mar 2013;2:e004549.
  217. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med* Jan 2012;366:120-129.
  218. Verma A, Champagne J, Sapp J, Essebag V, Novak P, Skanes A, Morillo CA, Khaykin Y, Birnie D. Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF): a prospective, multicenter study. *JAMA Intern Med* Jan 2013;173:149-156.
  219. Stazi F. Knots to untie: anticoagulant and antiarrhythmic therapy after ablation for atrial fibrillation. *Eur Heart J Suppl* Nov 2020;22:L136-L139.
  220. Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T, Geller JC, Matthes H. Pulmonary Vein Isolation-induced Vagal Nerve Injury and Gastric Motility Disorders detected by Electrogastrography – The Side Effects of Pulmonary Vein Isolation in Atrial Fibrillation (SEPIA) Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2023;34(3):583-592. DOI: 10.1111/jce.15820
  221. Patel N, Patel K, Shenoy A, Baker WL, Makaryus AN, El-Sherif N. Cryoballoon Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Curr Cardiol Rev* 2019;15:230-238.
  222. Okishige K, Aoyagi H, Shigeta T, Nakamura RA, Nishimura T, Yamauchi Y, Keida T, Sasano T, Hirao K. Quick, safe, and effective maneuver to prevent phrenic nerve injury during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* Nov 2018;53:233-238.
  223. Tohoku S, Chen S, Last J, Bordignon S, Bologna F, Trolese L, Zanchi S, Bianchini L, Schmidt B, Chun KRJ. Phrenic nerve injury in atrial fibrillation ablation using balloon catheters: Incidence, characteristics, and clinical recovery course. *J Cardiovasc Electrophysiol* Aug 2020;31:1932-1941.
  224. Gandjbakhch E, Mandel F, Dagher Y, Hidden-Lucet F, Rollin A, Maury P. Incidence, epidemiology, diagnosis and prognosis of atrio-oesophageal fistula following percutaneous catheter ablation: a French nationwide survey. *Europace* Apr 2021;23:557-564.
  225. Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm* Feb 2019;16:204-212.
  226. Ha FJ, Han HC, Sanders P, the 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* Jan 2019;21:80-90.
  227. Ngo L, Ali A, Ganesan A, Woodman R, Adams R, Ranasinghe I. Ten-year trends in mortality and complications following catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* Jun 2022;8:398-408.
  228. Leung LW, Akhtar Z, Hayat J, Gallagher MM. Protecting Against Collateral Damage to Non-cardiac Structures During Endocardial Ablation for Persistent Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* Apr 2022;11:e15.
  229. Aryana A, Braegelman KM, Lim HW, Ellenbogen KA. Cryoballoon ablation dosing: From the bench to the bedside and back. *Heart Rhythm* Jul 2020;17:1185-1192.

- 
230. Erinjeri JP, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol* Aug 2010;21:S187-191.
  231. Nath S, Lynch C 3rd, Wayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation* Oct 1993;88:1826-1831.
  232. Nath S, DiMarco JP, Haines DE. Basic aspects of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Oct 1994;5:863-876.
  233. Haines DE. The biophysics of radiofrequency catheter ablation in the heart: the importance of temperature monitoring. *Pacing Clin Electrophysiol* Mar 1993;16:586-591.
  234. Haines D. Biophysics of ablation: application to technology. *J Cardiovasc Electrophysiol* Oct 2004;15:S2-S11.
  235. Yamashita K, Kholmovski E, Ghafoori E, Kamali R, Kwan E, Lichter J, MacLeod R, Dossall DJ, Ranjan R. Characterization of edema after cryo and radiofrequency ablations based on serial magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* Feb 2019;30:255-262.
  236. Nakagawa H, Ikeda A, Sharma T, Govari A, Ashton J, Maffre J, Lifshitz A, Fuimaono K, Yokoyama K, Wittkamp FHM, Jackman WM. Comparison of In Vivo Tissue Temperature Profile and Lesion Geometry for Radiofrequency Ablation With High Power-Short Duration and Moderate Power-Moderate Duration: Effects of Thermal Latency and Contact Force on Lesion Formation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jul 2021;14:e009899.
  237. Muthalaly RG, John RM, Schaeffer B, Tanigawa S, Nakamura T, Kapur S, Zei PC, Epstein LM, Tedrow UB, Michaud GF, Stevenson WG, Koplan BA. Temporal trends in safety and complication rates of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2018;29:854-860.
  238. Lemola K, Sneider M, Desjardins B, et al. Computed tomographic analysis of the anatomy of the left atrium and the esophagus: implications for left atrial catheter ablation. *Circulation* Dec 2004;110:3655-3660.
  239. Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Climent V, Farre J, Mendonca MC, Ho SY. Anatomic relations between the esophagus and left atrium and relevance for ablation of atrial fibrillation. *Circulation* Sep 2005;112:1400-1405.
  240. Ho SY, Sanchez-Quintana D, Cabrera JA, Anderson RH. Anatomy of the left atrium: Implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Nov 1999;10:1525-1533.
  241. Ho SY, McCarthy KP. Anatomy of the left atrium for interventional electrophysiologists. *Pacing Clin Electrophysiol* May 2010;33:620-627.
  242. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2012;5:220-228.
  243. Suenari K, Nakano Y, Hirai Y, et al. Left atrial thickness under the catheter ablation lines in patients with paroxysmal atrial fibrillation: insights from 64-slice multidetector computed tomography. *Heart Vessels* May 2013;28:360-368.
  244. Soor N, Morgan R, Varela M, Aslanidi OV. Towards patient-specific modelling of lesion formation during radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* Aug 2016;2016:489-492.
  245. Teres C, Soto-Iglesias D, Penela D, et al. Personalized paroxysmal atrial fibrillation ablation by tailoring ablation index to the left atrial wall thickness: t'e 'Ablate by-'AW' single-centre stu-y - a pilot study. *Europace* Mar 2022;24:390-399.

- 
246. Gillinov AM, Pettersson G, Rice TW. Esophageal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* Dec 2001;122:1239-1240.
  247. 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* May 2002;123:919-927.
  248. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* Jun 2004;109:2724-2726.
  249. Di Biase L, Saenz LC, Burkhardt DJ, et al. 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* Apr 2009;2:108-112.
  250. Yokokawa M, Chugh A, Dubovoy A, et al. A comparison of clinical outcomes and cost of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation with monitored anesthesia care versus general anesthesia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1714-1722.
  251. Nakagawa H, Seres KA, Jackman WM. Limitations of esophageal temperature-monitoring to prevent esophageal injury during atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2008;1:150-152.
  252. Freitas-Ferraz AB, Bernier M, Vaillancourt R, et al. Safety of Transesophageal Echocardiography to Guide Structural Cardiac Interventions. *J Am Coll Cardiol* Jun 30 2020;75:3164-3173.
  253. Schade A, Costello-Boerrigter L, Deneke T, et al. Oesophageal safety in voltage-guided atrial fibrillation ablation using ablation index or contact force only: a prospective comparison. *Europace* Jul 2022;online. DOI: 10.1093/europace/euac103.
  254. Garg L, Garg J, Gupta N, Shah N, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Bozorgnia B, Natale A. Gastrointestinal complications associated with catheter ablation for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* Dec 2016;224:424-430.
  255. Black-Maier E, Piccini JP. Reply to the Editor- Contact force-sensing catheters and increased risk of atrioesophageal fistula: Is the tool to blame or the workmen? *Heart Rhythm* Jan 2018;15:e1-e2.
  256. Black-Maier E, Pokorney SD, Barnett AS, Zeitler EP, Sun AY, Jackson KP, Bahnson TD, Daubert JP, Piccini JP. Risk of atrioesophageal fistula formation with contact force-sensing catheters. *Heart Rhythm* Sep 2017;14:1328-1333.
  257. Zhang X, Kuang X, Gao X, et al. RESCUE-AF in Patients Undergoing Atrial Fibrillation Ablation: The RESCUE-AF Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* May 2019;12:e007044.
  258. Bahnson TD. Strategies to minimize the risk of esophageal injury during catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* Feb 2009;32:248-260.
  259. 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* Sep 2010;7:1224-1230.
  260. Ayoub T, El Hajjar AH, Singh Sidhu GD, Bhatnagar A, Zhang Y, Mekhael M, Noujaim C, Dagher L, Pottle C, Marrouche N. Esophageal temperature during atrial fibrillation ablation poorly predicts esophageal injury: An observational study. *Heart Rhythm* O2 2021;2:570-577.

261. Muller P, Dietrich JW, Halbfass P, Abouarab A, Fochler F, Szollosi A, Nentwich K, Roos M, Krug J, Schade A, Mugge A, Deneke T. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fibrillation related to the use of esophageal temperature probes. *Heart Rhythm* Jul 2015;12:1464-1469.
262. 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* Aug 2008;1:162-168.
263. Halbfass P, Muller P, Nentwich K, Krug J, Roos M, Hamm K, Barth S, Szollosi A, Mugge A, Schieffer B, Deneke T. Incidence of asymptomatic oesophageal lesions after atrial fibrillation ablation using an oesophageal temperature probe with insulated thermocouples: a comparative controlled study. *Europace* Mar 2017;19:385-391.
264. Schoene K, Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace* Oct 2020;22:1487-1494.
265. Chen S, Schmidt B, Seeger A, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using ablation index-guided high power (50 W) for pulmonary vein isolation: With or without esophageal temperature probe? *Heart Rhythm* May 2020;17:1833-1840.
266. Halm U, Gaspar T, Zachaus 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* Mar 2010;105:551-556.
267. 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* Feb 2021;18:926-934.
268. Furnkranz A, Bordignon S, Bohmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L, Klopffleisch T, Nowak B, Dignass AU, Schmidt B, Chun JK. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm* Feb 2015;12:268-274.
269. Glover BM, Hong KL, Dagues N, et al. Impact of body mass index on the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart* Feb 2019;105:244-250.
270. Müller J, Berkovitz A, Halbfass P, et al. Acute oesophageal safety of high-power short duration with 50 W for atrial fibrillation ablation. *Europace* Feb 2022;24:928-937.
271. Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, Frommeyer G, Kochhauser S, Lange PS, Pott C, Lenze F, Kabar I, Schmidt H, Ullerich H, Eckardt L. Pre-procedural proton pump inhibition is associated with fewer peri-oesophageal lesions after cryoballoon pulmonary vein isolation. *Sci Rep* Feb 2021;11:4728.
272. Barbhuiya CR, Kumar S, Guo Y, Zhong J, John RM, Tedrow UB, Koplan BA, Epstein LM, Stevenson WG, Michaud GF. Global Survey of Esophageal Injury in Atrial Fibrillation Ablation: Characteristics and Outcomes of Esophageal Perforation and Fistula. *JACC Clin Electrophysiol* Apr 2016;2:143-150.
273. Keshishian J, Young J, Hill E, Saloum Y, Brady PG. Esophageal injury following radiofrequency ablation for atrial fibrillation: injury classification. *Gastroenterol Hepatol* Jun 2012;8:411-414.

- 
274. Leung LWM, Bajpai A, Zuberi Z, et al. Randomized comparison of oesophageal protection with a temperature control device: results of the IMPACT study. *Europace* Nov 2021; 23:205-215.
  275. Grosse Meininghaus D, Freund R, Kushnir A, Koerber B, Geller JC, Kleemann T. Asymptomatic Esophageal Perforation Following High-Power Short-Duration Pulmonary Vein Isolation - A case of conservative cure. *HeartRhythm Case Reports* 2022;8(10):661-665.
  276. 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* Jan 2009;24:33-36.
  277. Barbhaiya CR, Kumar S, John RM, Tedrow UB, Koplan BA, Epstein LM, Stevenson WG, Michaud GF. Global survey of esophageal and gastric injury in atrial fibrillation ablation: incidence, time to presentation, and outcomes. *J Am Coll Cardiol* Apr 2015;65:1377-1378.
  278. Medeiros De Vasconcelos JT, Filho S, Atie J, Maciel W, De Souza OF, Saad EB, Kalil CA, De Castro Mendonca R, Araujo N, Pisani CF, Scanavacca MI. Atrial-oesophageal fistula following percutaneous radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the risk still persists. *Europace* Feb 2017;19:250-258.
  279. Han HC, Ha FJ, Sanders P, Spencer R, Teh AW, O'Donnell D, Farouque O, Lim HS. Atrioesophageal Fistula: Clinical Presentation, Procedural Characteristics, Diagnostic Investigations, and Treatment Outcomes. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Nov 2017; 10:e005579.
  280. Kapur S, Barbhaiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal Injury and Atrioesophageal Fistula Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Circulation* Sep 2017;136:1247-1255.
  281. Zellerhoff S, Lenze F, Eckardt L. Prophylactic proton pump inhibition after atrial fibrillation ablation: is there any evidence? *Europace* Sep 2011;13:1219-1221.
  282. Lakkireddy D, Reddy YM, Atkins D, Rajasingh J, Kanmanthareddy A, Olyae M, Dusing R, Pimentel R, Bommana S, Dawn B. Effect of atrial fibrillation ablation on gastric motility: the atrial fibrillation gut study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jun 2015;8:531-536.
  283. Schmidt M, Nolker G, Marschang H, Gutleben KJ, Schibgilla V, Rittger H, Sinha AM, Ritscher G, Mayer D, Brachmann J, Marrouche NF. Incidence of oesophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. *Europace* Feb 2008;10:205-209.
  284. Halbfass P, Pavlov B, Muller P, Nentwich K, Sonne K, Barth S, Hamm K, Fochler F, Mugge A, Lusebrink U, Kuhn R, Deneke T. Progression From Esophageal Thermal Asymptomatic Lesion to Perforation Complicating Atrial Fibrillation Ablation: A Single-Center Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2017;10:e005233.
  285. Grosse Meininghaus D, Freund R, Heimbaecher L, Kleemann T, Kushnir A, Geller JC. Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol* 2022; 111(9):1069-1076.
  286. Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T, Christoph Geller J. Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2022;33(6):1167-1176.

287. Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T. Impact of preprocedural upper gastrointestinal endoscopy for pulmonary vein isolation - A single-center experience of 400 patients. *Eur Heart J Supplements* 2022;43.
288. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Vagaries of the vagus nerve: relevance to ablationists. *J Cardiovasc Electrophysiol* Mar 2006;17:330-331.
289. Bunch TJ, Ellenbogen KA, Packer DL, Asirvatham SJ. Vagus nerve injury after posterior atrial radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* Sep 2008;5:1327-1330.
290. Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, Komatsu Y, Ichihara N, Takagi T, Iwasawa J, Kuroi A, Nakamura H, Hachiya H, Hirao K, Iesaka Y. Factors associated with periesophageal vagal nerve injury after pulmonary vein antrum isolation. *J Am Heart Assoc* Sep 2014; 3:e001209.
291. Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. *J Clin Gastroenterol* May-Jun 2008;42:610-619.
292. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev* Apr 2020;100:573-602.
293. Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, et al. Clinical characteristics and management of periesophageal vagal nerve injury complicating left atrial ablation of atrial fibrillation: lessons from eleven cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* Aug 2013;24:847-851.
294. Kuwahara T, Takahashi A. Periesophageal vagal nerve injury complicating atrial fibrillation ablation. *Circ J* 2013;77:1984-1985.
295. 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* Oct 2009;6:1457-1462.
296. Jackson PG, Niedringhaus M, Verbalis J, Evans S, Richard G, Sahibzada N. The vagus plays a role in the anti-reflux barrier by controlling both the lower esophageal sphincter pressure and crural diaphragm activity. *J Am Coll Surg* 2005;201:S11.
297. Schuring CA, Mountjoy LJ, Prialux AB, Schneider RJ, Smith HL, Wall GC, Kadaria D, Sodhi A. Atrio-Esophageal Fistula: A Case Series and Literature Review. *Am J Case Rep* Aug 2017; 18:847-854.
298. Hayashi Y, Shimeno K, Tamura S, Naruko T. Severe sphincter of Oddi spasm after cryoballoon ablation: a case report of an unusual complication after atrial fibrillation ablation. *Eur Heart J Case Rep* Feb 2022;6:ytac082.
299. Tsuboi I, Hayashi M, Miyauchi Y, Iwasaki YK, Yodogawa K, Hayashi H, Uetake S, Takahashi K, Shimizu W. Anatomical factors associated with periesophageal vagus nerve injury after catheter ablation of atrial fibrillation. *J Nippon Med Sch* 2014;81:248-257.
300. Sarna S. In vivo myoelectrical activity: Methods, analysis, and interpretation. In: Schultz S, Wood JD, eds. *Handbook of physiology. The gastrointestinal system*. Baltimore: Waverly press; 1988:817-863.
301. Koch KL, Stern RM. Electrogastrography. In: Kumar D, Wingate DL, eds. *An illustrated guide to gastrointestinal motility*. London: Churchill Livingstone; 1993:290-307.
302. Koch K, Stern R. Electrogastrographic data acquisition and analysis. In: Chen J, McCallum RW, eds. *Electrogastrography. Principles and applications*. New York: Raven press; 1994:31-44.

- 
303. Hinder RA, Kelly KA. Human gastric pacesetter potential. Site of origin, spread and response to gastric transection and proximal gastric vagotomy. *Am J Surg* 1978;133:29-33.
  304. Stern RM, Koch KL, Stewart WR, Lindblad IM. Spectral analysis of tachygastria recorded during motion sickness. *Gastroenterology* Jan 1987;92:92-97.
  305. Bortolotti M. Gastric electrical stimulation for gastroparesis: a goal greatly pursued, but not yet attained. *World J Gastroenterol* Jan 2011;17:273-282.
  306. Ouyang H, Xing J, Chen JD. Tachygastria induced by gastric electrical stimulation is mediated via alpha- and beta-adrenergic pathway and inhibits antral motility in dogs. *Neurogastroenterol Motil* Dec 2005;17:846-853.
  307. Chen JD, Lin Z, Pan J, McCallum RW. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci* Aug 1996;41:1538-1545.
  308. Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology* Nov 2004;127:1592-1622.
  309. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L, American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* Jan 2013;108:18-37.
  310. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ, Kalloo AN, Schuster MM. Pain: the overlooked symptom in gastroparesis. *Am J Gastroenterol* Apr 1999;94:1029-1033.
  311. Lacy BE, Parkman HP, Camilleri M. Chronic nausea and vomiting: evaluation and treatment. *Am J Gastroenterol* May 2018;113:647-659.
  312. Ye Y, Jiang B, Manne S, Moses PL, Almansa C, Bennett D, Dolin P, Ford AC. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut* Apr 2021;70:644-653.
  313. Haveman J, Van Der Zee J, Wondergem J, Hoogeveen JF, Hulshof MCCM. Effects of hyperthermia on the peripheral nervous system: a review. *International Journal of Hyperthermia* 2004;20:371-391.
  314. Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, Hachiya H, Takagi T, Igarashi M, Kajiyama T, Watanabe T, Niida T, Hirao K, Iesaka Y. Gastric hypomotility after second-generation cryoballoon ablation - Unrecognized silent nerve injury after cryoballoon ablation. *Heart Rhythm* May 2017;14:670-677.
  315. Akhtar T, Calkins H, Bulat R, Pollack MM, Spragg DD. Atrial fibrillation ablation-induced gastroparesis: A case report and literature review. *HeartRhythm Case Rep* May 2020; 6:249-252.
  316. Park SY, Camilleri M, Packer D, Monahan K. Upper gastrointestinal complications following ablation therapy for atrial fibrillation. *Neurogastroenterol Motil* Nov 2017; 29:e13109.
  317. Liu E, Shehata M, Liu T, Amorn A, Cingolani E, Kannarkat V, Chugh SS, Wang X. Prevention of esophageal thermal injury during radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* Oct 2012;35:35-44.
  318. Oikawa J, Fukaya H, Wada T, et al. Additional posterior wall isolation is associated with gastric hypomotility in catheter ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol* Mar 2021; 326:103-108.

319. Oikawa J, Fukaya H, Wada T, et al. Esophagogastric complications in radiofrequency and cryoballoon catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2022; 33:1160-1166.
320. Kuwahara T, Takahashi A, Okubo K, et al. Oesophageal cooling with ice water does not reduce the incidence of oesophageal lesions complicating catheter ablation of atrial fibrillation: randomized controlled study. *Europace* Jun 2014;16:834-839.
321. Guiot A, Savoure A, Godin B, Anselme F. Collateral nervous damages after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2012;23:346-351.
322. Yakabe D, Fukuyama Y, Araki M, Nakamura T. Anatomical evaluation of the esophagus using computed tomography to predict acute gastroparesis following atrial fibrillation ablation. *J Arrhythm* Oct 2021;37:1330-1336.
323. Knopp H, Halm U, Lamberts R, Knigge I, Zachaus 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* Apr 2014;11:574-578.
324. Aksu T, Golcuk S, Guler TE, Yalin K, Erden I. Gastroparesis as a Complication of Atrial Fibrillation Ablation. *Am J Cardiol* Jul 2015;116:92-97.
325. Aksu T, Guler TE, Bozyel S, Ebru Golcuk S, Erden I. An underestimated complication of atrial fibrillation ablation: gastroparesis. *Pacing Clin Electrophysiol* May 2015;38:653-654.
326. Goff RP, Bersie SM, Iazzo PA. In vitro assessment of induced phrenic nerve cryothermal injury. *Heart Rhythm* Oct 2014;11:1779-1784.
327. Ripley KL, Gage AA, Olsen DB, Van Vleet JF, Lau CP, Tse HF. Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: implication for atrio-esophageal fistula formation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2007;18:642-646.
328. Sarairah SY, Woodbury B, Methachittiphan N, Tregoning DM, Sridhar AR, Akoum N. Esophageal Thermal Injury Following Cryoballoon Ablation for Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* 2020;6:262-268.
329. Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, Takagi T, Iwasawa J, Watanabe T, Hachiya H, Hirao K, Iesaka Y. Esophagus-Related Complications During Second-Generation Cryoballoon Ablation - Insight from Simultaneous Esophageal Temperature Monitoring from 2 Esophageal Probes. *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 2016;27:1038-1044.
330. Dagues N, Hindricks G, Kottkamp H, Sommer P, Gaspar T, Bode K, Arya A, Husser D, Rallidis LS, Kremastinos DT, Piorkowski C. Complications of atrial fibrillation ablation in a high-volume center in 1,000 procedures: still cause for concern? *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 2009;20:1014-1019.
331. Stockigt F, Schrickel JW, Andrie R, Lickfett L. Atrioesophageal fistula after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Nov 2012;23:1254-1257.
332. Lim HW, Cogert GA, Cameron CS, Cheng VY, Sandler DA. Atrioesophageal fistula during cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Feb 2014;25:208-213.
333. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrioesophageal fistula formation with cryoballoon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Heart Rhythm* Feb 2017;14:184-189.

- 
334. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Bohmig M, Bohmer MC, Bode F, Schulte-Hahn B, Nowak B, Dignass AU, Chun JK. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* Jun 2013;10:789-793.
  335. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, et al. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2013;6:769-775.
  336. Yoshiga Y, Okamoto T, Shimizu A, et al. Correlation between asymptomatic gastroesophageal excessive transmural injury after pulmonary vein isolation and a bonus freeze protocol using the second-generation 28-mm cryoballoon for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* Dec 2019;74:494-500.
  337. Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, Frommeyer G, Kochhauser S, Lange PS, Pott C, Lenze F, Schmidt H, Ullerich H, Eckardt L. Time-to-isolation-guided cryoballoon ablation reduces oesophageal and mediastinal alterations detected by endoscopic ultrasound: results of the MADE-PVI trial. *Europace* Sep 2019;21:1325-1333.
  338. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Dec 2013;6:1082-1088.
  339. Piccini JP, Braegelmann KM, Simma S, Koneru JN, Ellenbogen KA. Risk of atrioesophageal fistula with cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* O2 Aug 2020;1:173-179.
  340. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzschig HK. Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* Nov 2010;23:1115-1127.
  341. Kumar S, Ling LH, Halloran K, Morton JB, Spence SJ, Joseph S, Kistler PM, Sparks PB, Kalman JM. Esophageal hematoma after atrial fibrillation ablation: incidence, clinical features, and sequelae of esophageal injury of a different sort. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2012;5:701-705.
  342. Ramalingam G, Choi SW, Agarwal S, Kunst G, Gill R, Fletcher SN, Klein AA, Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. Complications related to peri-operative transoesophageal echocardiography - a one-year prospective national audit by the Association of Cardiothoracic Anaesthesia and Critical Care. *Anaesthesia* Jan 2020;75:21-26.
  343. Yousuf T, Keshmiri H, Bulwa Z, Kramer J, Sharjeel Arshad HM, Issa R, Woznicka D, Gordon P, Abi-Mansour P. Management of Atrio-Esophageal Fistula Following Left Atrial Ablation. *Cardiol Res* Feb 2016;7:36-45.
  344. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Bohm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace* Jan 2017;19:16-20.
  345. Macedo PG, Kapa S, Mears JA, Fratianni A, Asirvatham SJ. Correlative anatomy for the electrophysiologist: ablation for atrial fibrillation. Part II: regional anatomy of the atria and relevance to damage of adjacent structures during AF ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jul 2010;21:829-836.
  346. Macedo PG, Kapa S, Mears JA, Fratianni A, Asirvatham SJ. Correlative anatomy for the electrophysiologist: ablation for atrial fibrillation. Part I: pulmonary vein ostia, superior vena cava, vein of Marshall. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2010;21:721-730.

347. 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* Jan 2012;27:58-64.
348. Jang SW, Kwon BJ, Choi MS, et al. Computed tomographic analysis of the esophagus, left atrium, and pulmonary veins: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* Oct 2011;32:1-6.
349. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, et al. Outcomes of atrioesophageal fistula following catheter ablation of atrial fibrillation treated with surgical repair versus esophageal stenting. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2014;25:579-584.
350. Steiger N, Qian PC, Foley G, et al. Measured temperatures using uninterrupted and interrupted sequences of radiofrequency applications in a phantom gel model: implications for esophageal injury. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;online. DOI: 10.1007/s10840-022-01373-z.
351. Thomas SP, Lim TW, McCall R, Seow SC, Ross DL. Electrical isolation of the posterior left atrial wall and pulmonary veins for atrial fibrillation: feasibility of and rationale for a single-ring approach. *Heart Rhythm* Jun 2007;4:722-730.
352. Lim TW, Koay CH, See VA, McCall R, Chik W, Zecchin R, Byth K, Seow SC, Thomas L, Ross DL, Thomas SP. Single-ring posterior left atrial (box) isolation results in a different mode of recurrence compared with wide antral pulmonary vein isolation on long-term follow-up: longer atrial fibrillation-free survival time but similar survival time free of any atrial arrhythmia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Oct 2012;5:968-977.
353. Mahajan R, Thiyagarajah A, Lau DH, Sanders P. Single ring isolation for atrial fibrillation ablation: How to do it and avoid the esophagus. *HeartRhythm Case Rep* Apr 2020;6:169-173.
354. Teres C, Soto-Iglesias D, Penela D, et al. Relationship between the posterior atrial wall and the esophagus: esophageal position and temperature measurement during atrial fibrillation ablation (AWESOME-AF). A randomized controlled trial. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;online. DOI: 10.1007/s10840-022-01302-0.
355. Han J, Good E, Morady F, Oral H. Images in cardiovascular medicine. Esophageal migration during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* Dec 2004;110:e528.
356. Pollak SJ, Monir G, Chernoby MS, Elenberger CD. Novel imaging techniques of the esophagus enhancing safety of left atrial ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Mar 2005;16:244-248.
357. 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* Oct 2005;128:2581-2587.
358. Starek Z, Lehar F, Jez J, Scurek M, Wolf J, Kulik T, Zbankova A. Esophageal positions relative to the left atrium; data from 293 patients before catheter ablation of atrial fibrillation. *Indian Heart J* Jan-Feb 2018;70:37-44.
359. Kobza R, Schoenenberger AW, Erne P. Esophagus imaging for catheter ablation of atrial fibrillation: comparison of two methods with showing of esophageal movement. *J Interv Card Electrophysiol* Dec 2009;26:159-164.
360. Good E, Oral H, Lemola K, et al. Movement of the esophagus during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Dec 2005;46:2107-2110.

361. Teres C, Soto-Iglesias D, Penela D, et al. Relationship between the posterior atrial wall and the esophagus: Esophageal position during atrial fibrillation ablation. *Heart Rhythm* 02 Jun 2022;3:252-260.
362. Kaneshiro T, Matsumoto Y, Nodera M, Kamioka M, Kamiyama Y, Yoshihisa A, Ohkawara H, Suzuki H, Takeishi Y. Anatomical predisposing factors of transmural thermal injury after pulmonary vein isolation. *Europace* Jul 2018;20:1122-1128.
363. Whiteman S, Saker E, Courant V, Salandy S, Gielecki J, Zurada A, Loukas M. An anatomical review of the left atrium. *Translational Research in Anatomy* 2019;17:100052.
364. Sohns C, Sossalla S, Vollmann D, Luethje L, Seegers J, Schmitto JD, Zabel M, Obenauer S. Extra cardiac findings by 64-multidetector computed tomography in patients with symptomatic atrial fibrillation prior to pulmonary vein isolation. *Int J Cardiovasc Imaging* Jan 2011;27:127-134.
365. Grosse Meininghaus D, Al-Taie O, Zuenckel H, Fischbach W, Deist T, Geller JC. Esophageal lesions following pulmonary vein isolation with a new duty-cycled phased radiofrequency ablation catheter. *Eur Heart J Supplements* 2011;32:803.
366. Singh SM, d'Avila A, Singh SK, Stelzer P, Saad EB, Skanes A, Aryana A, Chinitz JS, Kulina R, Miller MA, Reddy VY. Clinical outcomes after repair of left atrial esophageal fistulas occurring after atrial fibrillation ablation procedures. *Heart Rhythm* Nov 2013;10:1591-1597.
367. Borchert B, Lawrenz T, Hansky B, Stellbrink C. Lethal atrioesophageal fistula after pulmonary vein isolation using high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Heart Rhythm* Jan 2008;5:145-148.
368. Reynolds MR, Zheng Q, Doros G. Laser balloon ablation for AF: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* Oct 2018;29:1363-1370.
369. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, Deyell MW, Rivard L, Macle L, Thibault B, Talajic M, Roy D, Dubuc M. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: A systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-1451.
370. 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* Jul 2009;20:726-733.
371. Blockhaus C, Muller P, Vom Dahl S, et al. Low Incidence of Esophageal Lesions After Pulmonary Vein Isolation Using Contact-Force Sensing Catheter Without Esophageal Temperature Probe. *Int Heart J* Dec 2017;58:880-884.
372. Halbfass P, Berkovitz A, Pavlov B, Sonne K, Nentwich K, Ene E, Hoerning F, Barth S, Zacher M, Deneke T. Incidence of acute thermal esophageal injury after atrial fibrillation ablation guided by prespecified ablation index. *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 2019;30:2256-2261.
373. Kuwahara T, Takahashi A, Kobori A, Miyazaki S, Takahashi Y, Takei A, Nozato T, Hikita H, Sato A, Aonuma K. Safe and effective ablation of atrial fibrillation: importance of esophageal temperature monitoring to avoid periesophageal nerve injury as a complication of pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jan 2009;20:1-6.

- 
374. Ikeda A, Nakagawa H, Lambert H, Shah DC, Fonck E, Yulzari A, Sharma T, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. Relationship between catheter contact force and radiofrequency lesion size and incidence of steam pop in the beating canine heart: electrogram amplitude, impedance, and electrode temperature are poor predictors of electrode-tissue contact force and lesion size. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Dec 2014;7:1174-1180.
375. Shah D, Dumonceau JM, Burri H, Sunthorn H, Schroft A, Gentil-Baron P, Yokoyama Y, Takahashi A. Acute pyloric spasm and gastric hypomotility: an extracardiac adverse effect of percutaneous radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Jul 2005; 46:327-330.
376. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, Nalliah C, Qian P, Barry T, Nadri F, Samanta R, Tran Y, Thomas S, Kovoov P, Thiagalingam A. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace* May 2017;19:874-880.
377. Leshem E, Zilberman I, Tschabrunn CM, Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Govari A, Anter E. High-Power and Short-Duration Ablation for Pulmonary Vein Isolation: Biophysical Characterization. *JACC Clin Electrophysiol* Apr 2018;4:467-479.
378. Barkagan M, Contreras-Valdes FM, Leshem E, Buxton AE, Nakagawa H, Anter E. High-power and short-duration ablation for pulmonary vein isolation: Safety, efficacy, and long-term durability. *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 2018;29:1287-1296.
379. Bourier F, Duchateau J, Vlachos K, et al. High-power short-duration versus standard radiofrequency ablation: Insights on lesion metrics. *J Cardiovasc Electrophysiol* Nov 2018; 29:1570-1575.
380. Winkle RA, Moskovitz R, Hardwin Mead R, Engel G, Kong MH, Fleming W, Salcedo J, Patrawala RA, Tranter JH, Shai I. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol* Jun 2018; 52:1-8.
381. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, Mead RH, Kong MH, Engel G, Salcedo J, Trivedi CG, Gianni C, Jais P, Natale A, Day JD. Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm* Feb 2019;16:165-169.
382. Althoff TF, Mont L. Novel concepts in atrial fibrillation ablation-breaking the trade-off between efficacy and safety. *J Arrhythm* Aug 2021;37:904-911.
383. Kottmaier M, Popa M, Bourier F, et al. Safety and outcome of very high-power short-duration ablation using 70 W for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* Mar 2020;22:388-393.
384. Wolf M, El Haddad M, De Wilde V, Philips T, De Pooter J, Almorad A, Strisciuglio T, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Crijns HJ, Knecht S, Duytschaever M. Endoscopic evaluation of the esophagus after catheter ablation of atrial fibrillation using contiguous and optimized radiofrequency applications. *Heart Rhythm* Jul 2019;16:1013-1020.
385. Nair KK, Shurrab M, Skanes A, et al. The prevalence and risk factors for atrioesophageal fistula after percutaneous radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: the Canadian experience. *J Interv Card Electrophysiol* Mar 2014;39:139-144.
386. 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* Oct 2020;13:e008602.
387. Shin DG, Lim HE. Esophageal Endoscopy after High-power and Short-duration Ablation in Atrial Fibrillation Patients. *Korean Circ J* Feb 2021;51:154-156.

- 
388. Castrejon-Castrejon S, Martinez Cossiani M, Ortega Molina M, Escobar C, Froilan Torres C, Gonzalo Bada N, Diaz de la Torre M, Suarez Parga JM, Lopez Sendon JL, Merino JL. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation by high-power short-duration radiofrequency application: short-term results of the POWER-FAST PILOT study. *J Interv Card Electrophysiol* Jan 2020;57:57-65.
  389. Waranugraha Y, Rizal A, Firdaus AJ, Sihotang FA, Akbar AR, Lestari DD, Firdaus M, Nurudinulloh AI. The superiority of high-power short-duration radiofrequency catheter ablation strategy for atrial fibrillation treatment: A systematic review and meta-analysis study. *J Arrhythm* Aug 2021;37:975-989.
  390. Kautzner J, Albenque JP, Natale A, et al. A Novel Temperature-Controlled Radiofrequency Catheter Ablation System Used to Treat Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* Mar 2021;7:352-363.
  391. Chen CF, Wu J, Jin CL, Liu MJ, Xu YZ. Comparison of high-power short-duration and low-power long-duration radiofrequency ablation for treating atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* Dec 2020;43:1631-1640.
  392. Mohanty S, Trivedi C, Della Rocca DG, et al. Recovery of Conduction Following High-Power Short-Duration Ablation in Patients With Atrial Fibrillation: A Single-Center Experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Oct 2021;14:e010096.
  393. Kistler PM, Ho SY, Rajappan K, Morper M, Harris S, Abrams D, Sporton SC, Schilling RJ. Electrophysiologic and anatomic characterization of sites resistant to electrical isolation during circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: a prospective study. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec 2007;18:1282-1288.
  394. Inoue J, Skanes AC, Gula LJ, Drangova M. Effect of Left Atrial Wall Thickness on Radiofrequency Ablation Success. *J Cardiovasc Electrophysiol* Nov 2016;27:1298-1303.
  395. Viles-Gonzalez JF, Berjano E, d'Avila A. Complications of Radiofrequency Catheter Ablation: Can We Prevent Steam Pops? *JACC Clin Electrophysiol* Apr 2018;4:501-503.
  396. Das M, Luik A, Shepherd E, et al. Local catheter impedance drop during pulmonary vein isolation predicts acute conduction block in patients with paroxysmal atrial fibrillation: initial results of the LOCALIZE clinical trial. *Europace* Jul 2021;23:1042-1051.
  397. Neuzil P, Reddy VY, Kautzner J, Petru J, Wichterle D, Shah D, Lambert H, Yulzari A, Wissner E, Kuck KH. Electrical reconnection after pulmonary vein isolation is contingent on contact force during initial treatment: results from the EFFICAS I study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Apr 2013;6:327-333.
  398. Kautzner J, Neuzil P, Lambert H, Peichl P, Petru J, Cihak R, Skoda J, Wichterle D, Wissner E, Yulzari A, Kuck KH. EFFICAS II: optimization of catheter contact force improves outcome of pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* Aug 2015;17:1229-1235.
  399. Calzolari V, De Mattia L, Indiani S, Crosato M, Furlanetto A, Licciardello C, Squasi PAM, Olivari Z. In Vitro Validation of the Lesion Size Index to Predict Lesion Width and Depth After Irrigated Radiofrequency Ablation in a Porcine Model. *JACC Clin Electrophysiol* Oct 2017;3:1126-1135.
  400. Lozano Granero C, Franco E, Matía Francés R, Hernández-Madrid A, Sánchez-Pérez I, Zamorano Gómez JL, Moreno J. Impact of power and contact force on index-guided radiofrequency lesions in an ex vivo porcine heart model. *J Interv Card Electrophysiol* Apr 2022;63:687-697.

401. Das M, Loveday JJ, Wynn GJ, Gomes S, Saeed Y, Bonnett LJ, Waktare JEP, Todd DM, Hall MCS, Snowdon RL, Modi S, Gupta D. Ablation index, a novel marker of ablation lesion quality: prediction of pulmonary vein reconnection at repeat electrophysiology study and regional differences in target values. *Europace* May 2017;19:775-783.
402. Mattia L, Crosato M, Indiani S, Causin E, Licciardello C, Maria Squasi PA, De Leo A, Calzolari V. Prospective Evaluation of Lesion Index-Guided Pulmonary Vein Isolation Technique in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-year Follow-Up. *J Atr Fibrillation* Apr 2018;10:1858.
403. Whitaker J, Fish J, Harrison J, et al. Lesion Index-Guided Ablation Facilitates Continuous, Transmural, and Durable Lesions in a Porcine Recovery Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Apr 2018;11:e005892.
404. Prasad KV, Bonso A, Woods C, et al. Lesion Index-guided workflow for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation is safe and effective - Final results from the LSI Workflow Study. *Heart Rhythm O2* 2022;online. DOI: 10.1016/j.hroo.2022.06.004.
405. 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* Sep 2017; 28:1037-1047.
406. Philips T, Taghji P, El Haddad M, Wolf M, Knecht S, Vandekerckhove Y, Tavernier R, Duytschaever M. Improving procedural and one-year outcome after contact force-guided pulmonary vein isolation: The role of interlesion distance, ablation index, and contact force variability in the 'CLOSE'-protocol. *Europace* Nov 2018;20:f419-f427.
407. Dello Russo A, Fassini GM, Casella M, et al. Lesion index: a novel guide in the path of successful pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* Jun 2019;55:27-34.
408. Gasimova NZ, Nechepurenko AA, Kropotkin EB, Ivanitsky EA, Kolunin GV, Shavshin DA, Antolic B, Artyukhina EA, Abdrakhmanov AS, Korolev KS, Lebedev DS, Mikhaylov EN. Performance of the ablation index during pulmonary vein isolation: Periprocedural data from a multicenter registry. *J Interv Card Electrophysiol* Oct 2022;65:167-177.
409. Kanamori N, Kato T, Sakagami S, et al. Optimal lesion size index to prevent conduction gap during pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec 2018;29:1616-1623.
410. Dhillon G, Ahsan S, Honarbakhsh S, et al. A multicentered evaluation of ablation at higher power guided by ablation index: Establishing ablation targets for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Mar 2019;30:357-365.
411. Leo M, Pedersen M, Rajappan K, Ginks MR, Hunter RJ, Bowers R, Kalla M, Bashir Y, Betts TR. Power, Lesion Size Index and Oesophageal Temperature Alerts During Atrial Fibrillation Ablation: A Randomized Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Oct 2020; 13:e008316.
412. Okamatsu H, Koyama J, Sakai Y, Negishi K, Hayashi K, Tsurugi T, Tanaka Y, Nakao K, Sakamoto T, Okumura K. High-power application is associated with shorter procedure time and higher rate of first-pass pulmonary vein isolation in ablation index-guided atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec 2019;30:2751-2758.
413. Kyriakopoulou M, Wielandts JY, Strisciuglio T, et al. Evaluation of higher power delivery during RF pulmonary vein isolation using optimized and contiguous lesions. *J Cardiovasc Electrophysiol* May 2020;31:1091-1098.

- 
414. Berte B, Hilfiker G, Russi I, Moccetti F, Cuculi F, Toggweiler S, Ruschitzka F, Kobza R. Pulmonary vein isolation using a higher power shorter duration CLOSE protocol with a surround flow ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* Nov 2019;30:2199-2204.
  415. Mulder MJ, Kemme MJB, Allaart CP. Radiofrequency ablation to achieve durable pulmonary vein isolation. *Europace* Jul 2022;24:874-886.
  416. Lewalter T, Dobreanu D, Proclemer A, Marinskis G, Pison L, Blomstrom-Lundqvist C, Scientific Initiative Committee-European Heart Rhythm Association. Atrial fibrillation ablation techniques. *Europace* Oct 2012;14:1515-1517.
  417. Cummings JE, Barrett CD, Litwak KN, et al. Esophageal luminal temperature measurement underestimates esophageal tissue temperature during radiofrequency ablation within the canine left atrium: Comparison between 8 mm tip and open irrigation catheters. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jun 2008;19:641-644.
  418. Ikeda A, Nakagawa H, Seres K, Pitha J, Sharma T, Barold H, Merino J, Jung E, Jackman W. Can cryo-catheter ablation in left atrium produce esophageal injury. *Heart Rhythm* 2008; 15:S68.
  419. Yokoyama K, Nakagawa H, Seres KA, Jung E, Merino J, Zou Y, Ikeda A, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. Canine model of esophageal injury and atrial-esophageal fistula after applications of forward-firing high-intensity focused ultrasound and side-firing unfocused ultrasound in the left atrium and inside the pulmonary vein. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Feb 2009;2:41-49.
  420. 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* Feb 2018;11:e005667.
  421. Deneke T, Nentwich K, Berkovitz A, Sonne K, Ene E, Pavlov B, Fochler F, Botsch AK, Kuhn R, Halbfass P. High-Resolution Infrared Thermal Imaging of the Esophagus During Atrial Fibrillation Ablation as a Predictor of Endoscopically Detected Thermal Lesions. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Nov 2018;11:e006681.
  422. Kar R, Post A, John M, Rook A, Razavi M. An initial ex vivo evaluation of temperature profile and thermal injury formation on the epiesophageal surface during radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021;32:704-712.
  423. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, Burkhardt JD, Brachmann J, Gunther J, Schibgilla V, Verma A, Dery M, Drago JL, Kilicaslan F, Natale A. Assessment of temperature, proximity, and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium. *Circulation* Jul 2005;112:459-464.
  424. Nguyen DT, Barham W, Zheng L, Dinegar S, Tzou WS, Sauer WH. Effect of radiofrequency energy delivery in proximity to metallic medical device components. *Heart Rhythm* Oct 2015;12:2162-2169.
  425. Carroll BJ, Contreras-Valdes FM, Heist EK, Barrett CD, Danik SB, Ruskin JN, Mansour M. Esophageal temperature monitoring during AF ablation: multi-sensor or single-sensor probe? Response to letter to the editor. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec 2013;24:E25.
  426. Carroll BJ, Contreras-Valdes FM, Heist EK, Barrett CD, Danik SB, Ruskin JN, Mansour M. Multi-sensor esophageal temperature probe used during radiofrequency ablation for atrial fibrillation is associated with increased intraluminal temperature detection and increased risk of esophageal injury compared to single-sensor probe. *J Cardiovasc Electrophysiol* Sep 2013;24:958-964.

- 
427. Barbhaiya CR, Kogan EV, Jankelson L, Knotts RJ, Spinelli M, Bernstein S, Park D, Aizer A, Chinitz LA, Holmes D. Esophageal temperature dynamics during high-power short-duration posterior wall ablation. *Heart Rhythm* Jan 2020;17:721-727.
  428. Maenosono R, Oketani N, Ishida S, Iriki Y, Ichiki H, Okui H, Ninomiya Y, Hamasaki S, Namino F, Matsushita M, Tei C, Hashiguchi T. Effectiveness of esophagus detection by three-dimensional electroanatomical mapping to avoid esophageal injury during ablation of atrial fibrillation. *J Cardiol* Aug 2012;60:119-125.
  429. Musat D, Mittal S. The esophageal temperature probe: helpful monitoring device or inadvertent amplifier of risk? *J Cardiovasc Electrophysiol* Mar 2011;22:262-264.
  430. Pérez JJ, González-Suárez A, Maher T, Nakagawa H, d'Avila A, Berjano E. Relationship between luminal esophageal temperature and volume of esophageal injury during RF ablation: In silico study comparing low power-moderate duration vs. high power-short duration. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:220-230.
  431. Otsuka N, Okumura Y, Kuorkawa S, Nagashima K, Wakamatsu Y, Hayashida S, Ohkubo K, Nakai T, Hao H, Takahashi R, Taniguchi Y. Actual tissue temperature during ablation index-guided high-power short-duration ablation versus standard ablation: Implications in terms of the efficacy and safety of atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jan 2022;33:55-63.
  432. Tomlinson DR, Mandrola J. Radiofrequency ablation data associated with atrioesophageal fistula. *HeartRhythm Case Rep* Dec 2021;7:781-790.
  433. Kadado AJ, Akar JG, Hummel JP. Luminal esophageal temperature monitoring to reduce esophageal thermal injury during catheter ablation for atrial fibrillation: A review. *Trends Cardiovasc Med* Jul 2019;29:264-271.
  434. Leung LWM, Akhtar Z, Sheppard MN, Louis-Auguste J, Hayat J, Gallagher MM. Preventing Esophageal Complications from Atrial Fibrillation Ablation: A Review. *Heart Rhythm* O2 2021;2:651-664.
  435. 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* Dec 2016;9:1452.
  436. Jankelson L, Dai M, Aizer A, Bernstein S, Park DS, Holmes D, Chinitz LA, Barbhaiya C. Lesion Sequence and Catheter Spatial Stability Affect Lesion Quality Markers in Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* Mar 2021;7:367-377.
  437. Jankelson L, Dai M, Bernstein S, Park D, Holmes D, Aizer A, Chinitz L, Barbhaiya C. Quantitative analysis of ablation technique predicts arrhythmia recurrence following atrial fibrillation ablation. *Am Heart J* Feb 2020;220:176-183.
  438. Joseph C, Nazari J, Zagrodzky J, Sherman J, Zagrodzky W, Balley S, Kulstad E, Metz M. Improved One-year Outcomes After Active Cooling During Left Atrial Radiofrequency Ablation. *ResearchGate* 2022;online. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1972344/v1.
  439. Turagam MK, Miller S, Sharma SP, Prakash P, Gopinathannair R, Lakkireddy P, Mohanty S, Cheng J, Natale A, Lakkireddy D. Differences in Transient Thermal Response of Commercial Esophageal Temperature Probes: Insights From an Experimental Study. *JACC Clin Electrophysiol* Nov 2019;5:1280-1288.
  440. Berggren KA, Janardhan AH. Unusual esophageal injury after atrial fibrillation ablation: Early diagnosis and treatment to optimize outcomes. *HeartRhythm Case Reports* 2022;online. DOI: 10.1016/j.hrcr.2022.06.007.

- 
441. Kiuchi K, Okajima K, Shimane A, et al. Impact of esophageal temperature monitoring guided atrial fibrillation ablation on preventing asymptomatic excessive transmural injury. *J Arrhythm Feb 2016*;32:36-41.
  442. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, et al. Ablation index-guided 50 W ablation for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: Procedural data, lesion analysis, and initial results from the FAFA AI High Power Study. *J Cardiovasc Electrophysiol Dec 2019*;30:2724-2731.
  443. Tran VN, Kusa S, Smietana J, et al. The relationship between oesophageal heating during left atrial posterior wall ablation and the durability of pulmonary vein isolation. *Europace Oct 2017*;19:1664-1669.
  444. Pisani CF, Hachul D, Sosa E, Scanavacca M. Gastric hypomotility following epicardial vagal denervation ablation to treat atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol Feb 2008*; 19:211-213.
  445. Yavin HD, Leshem E, Shapira-Daniels A, Sroubek J, Barkagan M, Haffajee CI, Cooper JM, Anter E. Impact of High-Power Short-Duration Radiofrequency Ablation on Long-Term Lesion Durability for Atrial Fibrillation Ablation. *JACC Clin Electrophysiol Aug 2020*;6:973-985.
  446. Chun KR, Stich M, Furnkranz A, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, Bologna F, Schmidt B. Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ICE-T trial. *Heart Rhythm Apr 2017*;14:495-500.
  447. Su W, Zhang Q, Reichert W, Ahmad Z, Tomaiko E, Su X. Minimal dose of cryoballoon ablation leading to atrioesophageal fistula formation. *HeartRhythm Case Rep Mar 2021*; 7:148-149.
  448. Palaniswamy C, Koruth JS, Mittnacht AJ, et al. The Extent of Mechanical Esophageal Deviation to Avoid Esophageal Heating During Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol Oct 2017*;3:1146-1154.
  449. Bhardwaj R, Naniwadekar A, Whang W, Mittnacht AJ, Palaniswamy C, Koruth JS, Joshi K, Sofi A, Miller M, Choudry S, Dukkipati SR, Reddy VY. Esophageal Deviation During Atrial Fibrillation Ablation: Clinical Experience With a Dedicated Esophageal Balloon Retractor. *JACC Clin Electrophysiol Aug 2018*;4:1020-1030.
  450. Mateos JC, Mateos EI, Pena TG, Lobo TJ, Mateos JC, Vargas RN, Pachon CT, Acosta JC. Simplified method for esophagus protection during radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation – prospective study of 704 cases. *Rev Bras Cir Cardiovasc Mar-Apr 2015*; 30:139-147.
  451. Oral H, Siontis KC. Prevention of Atrioesophageal Fistula After Catheter Ablation: If the Esophagus Cannot Stand the Heat (Cold), Can It Be Moved to the Sidelines? *JACC Clin Electrophysiol Oct 2017*;3:1155-1157.
  452. Koruth JS, Reddy VY, Miller MA, Patel KK, Coffey JO, Fischer A, Gomes JA, Dukkipati S, D'Avila A, Mittnacht A. Mechanical esophageal displacement during catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol Feb 2012*;23:147-154.
  453. Bunch TJ, Day JD. Novel ablative approach for atrial fibrillation to decrease risk of esophageal injury. *Heart Rhythm Apr 2008*;5:624-627.
  454. Iwasawa J, Koruth JS, Mittnacht AJ, et al. The impact of mechanical oesophageal deviation on posterior wall pulmonary vein reconnection. *Europace Feb 2020*;22:232-239.

- 
455. Zagrodzky J, Bailey S, Shah S, Kulstad E. Impact of Active Esophageal Cooling on Fluoroscopy Usage During Left Atrial Ablation. *J Innov Card Rhythm Manag* Nov 2021; 12:4749-4755.
  456. Leung LW, Gallagher MM, Santangeli P, Tschabrunn C, Guerra JM, Campos B, Hayat J, Atem F, Mickelsen S, Kulstad E. Esophageal cooling for protection during left atrial ablation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* Nov 2020; 59:347-355.
  457. Mercado Montoya M, Gomez Bustamante T, Berjano E, Mickelsen SR, Daniels JD, Hernandez Arango P, Schieber J, Kulstad E. Proactive esophageal cooling protects against thermal insults during high-power short-duration radiofrequency cardiac ablation. *Int J Hyperthermia* 2022;39:1202-1212.
  458. Tschabrunn CM, Attalla S, Salas J, et al. Active esophageal cooling for the prevention of thermal injury during atrial fibrillation ablation: a randomized controlled pilot study. *J Interv Card Electrophysiol* Jan 2022;63:197-205.
  459. Sink J, Nimmagadda K, Zhao M, et al. Esophageal temperature management during cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Nov 2022;online. DOI: 10.1111/jce.15724.
  460. Aryana A, Heist EK, D'Avila A, Holmvang G, Chevalier J, Ruskin JN, Mansour MC. Pain and anatomical locations of radiofrequency ablation as predictors of esophageal temperature rise during pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Jan 2008;19:32-38.
  461. Tilz RR, Chun KRJ, Deneke T, Kelm M, Piorkowski C, Sommer P, Stellbrink C, Steven D. Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zur Kardioanalgesiedierung: Fokus auf Eingriffe in der Rhythmologie. *Kardiologie* 2017;11:369-382.
  462. Nakagawa H, Seres K, Yokoyama K, Collier J, Katari V, Lockwood D, Po S, Slobodova A, Herring L, Olsen J. High incidence of asymptomatic esophageal ulceration after pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007;14:S61.
  463. Cochet H, Nakatani Y, Sridi-Cheniti S, et al. Pulsed field ablation selectively spares the oesophagus during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Europace* May 2021; 23:1391-1399.
  464. Ahmed H, Neuzil P, d'Avila A, Cha YM, Laragy M, Mares K, Brugge WR, Forcione DG, Ruskin JN, Packer DL, Reddy VY. The esophageal effects of cryoenergy during cryoablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Jul 2009;6:962-969.
  465. Kuck K, Boecker D, Chun J, Deneke T, Hindricks G, Hoffmann E, Piorkowski C, Willems S. Qualitätskriterien zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflimmern: Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologie* 2017;11:161-182.
  466. Labenz J, Borkenstein DP, Müller M, Labenz G. Gastroösophageale Refluxkrankheit – Update 2021. *Internist* 2020;61:1249-1263.
  467. Kunz JS, Hemann B, Edwin Atwood J, Jackson J, Wu T, Hamm C. Is there a link between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation? *Clin Cardiol* Oct 2009;32:584-587.
  468. Bunch TJ, Packer DL, Jahangir A, Locke GR, Talley NJ, Gersh BJ, Roy RR, Hodge DO, Asirvatham SJ. Long-term risk of atrial fibrillation with symptomatic gastroesophageal reflux disease and esophagitis. *Am J Cardiol* Nov 2008;102:1207-1211.
  469. Gerson LB, Friday K, Triadafilopoulos G. Potential relationship between gastroesophageal reflux disease and atrial arrhythmias. *J Clin Gastroenterol* Oct 2006;40:828-832.

- 
470. Huang CC, Chan WL, Luo JC, Chen YC, Chen TJ, Chung CM, Huang PH, Lin SJ, Chen JW, Leu HB. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One* 2012;7:e47575.
471. Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymislawski M. Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med* 2018;27:567-572.
472. Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC. New risk factors for atrial fibrillation: causes of 'not-so-lone atrial fibrillation'. *Europace* Jun 2008;10:668-673.
473. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* Jul 2006; 114:119-125.
474. Schuchart S. Berühmte Entdecker von Krankheiten: Ludwig Roemheld war ein Pionier der Ernährungsmedizin. *Dtsch Arztebl International* 2021;118:[40].
475. Sami SS, Rangunath K. The Los Angeles Classification of Gastroesophageal Reflux Disease. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy* 2013;1:103-104.
476. Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, Meister T, Wasmer K, Monnig G, Kobe 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* Apr 2010;3:155-159.
477. Halbfass P, Lehmkuhl L, Foldyna B, Berkovitz A, Sonne K, Nentwich K, Ene E, Fochler F, Horning F, Matveeva A, Lusebrink U, Deneke T. Correlation of magnetic resonance imaging and post-ablation endoscopy to detect oesophageal thermal injury in patients after atrial fibrillation ablation: MRI-EDEL-study. *Europace* Jul 2020;22:1009-1016.
478. Marashly Q, Gopinath C, Baher A, et al. Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging Evaluation of Post-Atrial Fibrillation Ablation Esophageal Thermal Injury Across the Spectrum of Severity. *J Am Heart Assoc* Apr 2021;10:e018924.
479. Bhuta S, Hsu J, Hoffmayer KS, Mello M, Savides T, Bashti M, Hunter J, Lewis K, Feld GK. Intraluminal Esophageal Temperature Monitoring Using the Circa S-Cath™ Temperature Probe to Guide Left Atrial Ablation in Patients with Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation* 2021;13:2386.
480. Nolker G, Ritscher G, Gutleben KJ, Marschang H, Schmidt M, Rittger H, Mayer D, Marrouche N, Brachmann J, Sinha AM. Esophageal acid levels after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* Mar 2009;32 Suppl 1:S228-230.
481. Braden B, Adams S, Duan LP, Orth KH, Maul FD, Lembcke B, Hor G, Caspary WF. The [13C]acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* Apr 1995;108:1048-1055.
482. Kanaeda T, Ueda M, Arai M, Ishimura M, Kajiyama T, Hashiguchi N, Nakano M, Kondo Y, Hiranuma Y, Oyamada A, Yokosuka O, Kobayashi Y. Evaluation of periesophageal nerve injury after pulmonary vein isolation using the (13)C-acetate breath test. *J Arrhythm* Dec 2015;31:364-370.
483. McCallum RW, George SJ. Gastric Dysmotility and Gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol* Apr 2001;4:179-191.
484. Lo LW, Lu CL, Lin YJ, Chang SL, Hu YF, Tsao HM, Chao TF, Li CH, Chang HY, Chung FP, Chen SA. A novel finding - impairment of gastric myoelectricity after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J* 2013;77:2014-2023.

- 
485. Chen JD, Richards RD, McCallum RW. Identification of gastric contractions from the cutaneous electrogastrogram. *Am J Gastroenterol* Jan 1994;89:79-85.
  486. Bortolotti M, Sarti P, Barbara L, Brunelli F. Gastric Myoelectric Activity in Patients with Chronic Idiopathic Gastroparesis. *Neurogastroenterology & Motility* 1990;2:104-108.
  487. Rothstein RD, Alavi A, Reynolds JC. Electrogastrography in patients with gastroparesis and effect of long-term cisapride. *Dig Dis Sci* Aug 1993;38:1518-1524.
  488. Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* Mar 2009;296:G461-475.
  489. Parkman HP, Harris AD, Miller MA, Fisher RS. Influence of age, gender, and menstrual cycle on the normal electrogastrogram. *Am J Gastroenterol* Jan 1996;91:127-133.
  490. Hasegawa K, Miyazaki S, Hisazaki K, et al. Gastric Hypomotility After Luminal Esophageal Temperature Guided Second-Generation Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Aug 2018;11:e006691.
  491. Saha SA, Trohman RG. Periesophageal vagal nerve injury following catheter ablation of atrial fibrillation: A case report and review of the literature. *HeartRhythm Case Rep* Jul 2015;1:252-256.
  492. Jacobs V, May HT, Crandall BG, et al. Vagus nerve injury symptoms after catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* Apr 2018;41:389-395.
  493. 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;2:e000257.
  494. Kulkarni N, Su W, Wu R. How to Prevent, Detect and Manage Complications Caused by Cryoballoon Ablation of Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* Mar 2018;7:18-23.
  495. Bodziock GM, Norton CA, Montgomery JA. Prevention and Treatment of Atrioesophageal Fistula Related to Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *J Innov Card Rhythm Manag* May 2019;10:3634-3640.
  496. He F, Zhang WM, Xu BJ, Huang GP, Chen HD. Atrioesophageal fistula after atrial fibrillation catheter ablation: A case report. *Medicine (Baltimore)* Jan 2021;100:e24226.
  497. Pappone C, Vicedomini G, Santinelli V. Atrio-Esophageal Fistula After AF Ablation: Pathophysiology, Prevention & Treatment. *J Atr Fibrillation* Oct-Nov 2013;6:860.
  498. Dive F, le Polain de Waroux JB, Pierard S, Colin GC. Atrio-oesophageal fistula following atrial fibrillation ablation procedure: Diagnosis with cardiac CT. *Intensive Care Med* Sep 2018;44:1565-1567.
  499. Assis FR, Wu E, Elayi CS, Tandri H, Catanzaro JN. Esophageal protection during catheter ablation for atrial fibrillation. *EP Lab Digest* Sep 2021:online.
  500. Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: Optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* Feb 2000;118:S9-31.
  501. Bunch TJ, Nelson J, Foley T, Allison S, Crandall BG, Osborn JS, Weiss JP, Anderson JL, Nielsen P, Anderson L, Lappe DL, Day JD. Temporary esophageal stenting allows healing of esophageal perforations following atrial fibrillation ablation procedures. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2006;17:435-439.
  502. Benhayon D, Wu F, Tarrazzi F, Cogan J, Castillo D, Levine J, Cortelli M, Block M, Gongora E. Atrio-esophageal fistula post atrial fibrillation ablation managed with an esophageal stent followed by surgical repair. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:378-381.

- 
503. Osorio TG, Iacopino S, Coutino HE, et al. Evaluation of the luminal esophageal temperature behavior during left atrium posterior wall ablation by means of second-generation cryoballoon. *J Interv Card Electrophysiol* Aug 2019;55:191-196.
  504. Lakhani M, Saiful F, Parikh V, Goyal N, Bekheit S, Kowalski M. Recordings of diaphragmatic electromyograms during cryoballoon ablation for atrial fibrillation accurately predict phrenic nerve injury. *Heart Rhythm* Mar 2014;11:369-374.
  505. Anter E, Josephson ME. Bipolar voltage amplitude: What does it really mean? *Heart Rhythm* Jan 2016;13:326-327.
  506. Rolf S, Kircher S, Arya A, Eitel C, Sommer P, Richter S, Gaspar T, Bollmann A, Altmann D, Piedra C, Hindricks G, Piorkowski C. Tailored atrial substrate modification based on low-voltage areas in catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Oct 2014;7:825-833.
  507. Masuda M, Fujita M, Iida O, et al. Left atrial low-voltage areas predict atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* Apr 15 2018;257:97-101.
  508. Rodriguez-Manero M, Valderrabano M, Baluja A, et al. Validating Left Atrial Low Voltage Areas During Atrial Fibrillation and Atrial Flutter Using Multielectrode Automated Electroanatomic Mapping. *JACC Clin Electrophysiol* Dec 2018;4:1541-1552.
  509. de Groot NMS, Shah D, Boyle PM, et al. Critical appraisal of technologies to assess electrical activity during atrial fibrillation: a position paper from the European Heart Rhythm Association and European Society of Cardiology Working Group on eCardiology in collaboration with the Heart Rhythm Society, Asia Pacific Heart Rhythm Society, Latin American Heart Rhythm Society and Computing in Cardiology. *Europace* Feb 2022;24:313-330.
  510. Chen JD, McCallum RW. Clinical applications of electrogastrography. *Am J Gastroenterol* Sep 1993;88:1324-1336.
  511. Chen JD, Zou X, Lin X, Ouyang S, Liang J. Detection of gastric slow wave propagation from the cutaneous electrogastrogram. *Am J Physiol* Aug 1999;277:G424-430.
  512. Chen J, McCallum RW. Electrogastrography: measurement, analysis and prospective applications. *Med Biol Eng Comput* 1991;29:339-350.
  513. Chen J, McCallum RW. Gastric slow wave abnormalities in patients with gastroparesis. *Am J Gastroenterol* Apr 1992;87:477-482.
  514. Komorowski D, Pietraszek S. The Use of Continuous Wavelet Transform Based on the Fast Fourier Transform in the Analysis of Multi-channel Electrogastrography Recordings. *J Med Syst* Jan 2016;40.
  515. Komorowski D. EGG DWPack: System for Multi-Channel Electrogastrographic Signals Recording and Analysis. *J Med Syst* Sep 2018;42:201.
  516. Mika B, Komorowski D, Tkacz E. Assessment of slow wave propagation in multichannel electrogastrography by using noise-assisted multivariate empirical mode decomposition and cross-covariance analysis. *Comput Biol Med* Sep 2018;100:305-315.
  517. Komorowski D, Mika B. A new approach for denoising multichannel electrogastrographic signals. *Biomedical Signal Processing and Control* 2018;45:213-224.
  518. Simonian HP, Panganamamula K, Parkman HP, et al. Multichannel electrogastrography (EGG) in normal subjects: a multicenter study. *Dig Dis Sci* Apr 2004;49:594-601.

- 
519. Bytzer P, Talley NJ, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* Sep 2001;161:1989-1996.
520. Eikam M, Steinke T, Moritz S, Bucher M, Raspé C. [Gastrointestinal disorders in critically ill patients]. *Anästh Intensivmed* 2014;55:158-180.
521. Grajecki D, Tacke F. [Gastrointestinal motility disorders in critically ill patients]. *Dtsch Med Wochenschr* Jun 2022;147:696-704.
522. Mancilla Asencio C, Gálvez-Arévalo LR, Tobar Almonacid E, Landskron-Ramos G, Madrid-Silva AM. Evaluation of gastric motility through surface electrogastrography in critically ill septic patients. Comparison of metoclopramide and domperidone effects: A pilot randomized clinical trial. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)* 2019;84:149-157.
523. Geldof H, Van Der Schee EJ. Electrogastrography: Clinical Applications. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1989;24:75-82.
524. Cucchiara S, Riezzo G, Minella R, Pezzolla F, Giorgio I, Auricchio S. Electrogastrography in non-ulcer dyspepsia. *Arch Dis Child* May 1992;67:613-617.
525. Soykan I, Lin Z, Bennett JP, McCallum RW. Gastric myoelectrical activity in patients with Parkinson's disease: evidence of a primary gastric abnormality. *Dig Dis Sci* May 1999; 44:927-931.
526. Yin J, Chen JD. Electrogastrography: methodology, validation and applications. *J Neurogastroenterol Motil* Jan 2013;19:5-17.
527. Lim HC, Lee SI, Chen JD, Park H. Electrogastrography associated with symptomatic changes after prokinetic drug treatment for functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* Nov 2012;18:5948-5956.
528. Fodor G, Schwab R, Gyökeres T, Pap A. [Electrogastrography monitoring of the effectiveness of prokinetic and cognitive therapy in functional dyspepsia]. *Orv Hetil* Jun 2005;146:1393-1397.
529. Sommer P, Steven D, Sperzel J, Weimar T, Doll N, Markewitz A, Burger H. 4. Herzrhythmusstörungen. In: *Herzstiftung*, ed. 33. *Deutscher Herzbericht: Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland 2021*:67-84.
530. Fredersdorf S, Weber S, Jilek C, Heinicke N, von Bary C, Jungbauer C, Riegger GA, Hamer OW, Jeron A. Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator. *J Cardiovasc Electrophysiol* Oct 2009;20:1097-1101.
531. Beukema RJ, Elvan A, Smit JJ, Delnoy PP, Misier AR, Reddy V. Pulmonary vein isolation to treat paroxysmal atrial fibrillation: conventional versus multi-electrode radiofrequency ablation. *J Interv Card Electrophysiol* Aug 2012;34:143-152.
532. Bittner A, Monnig G, Zellerhoff S, Pott C, Kobe J, Dechering D, Milberg P, Wasmer K, Eckardt L. Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* Sep 2011;8:1383-1390.
533. Bulava A, Hanis J, Sitek D, Osmera O, Karpianus D, Snorek M, Rehouškova K, Tousek F, Pesl L. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* Sep 2010; 33:1039-1046.

- 
534. Tivig C, Dang L, Brunner-La Rocca HP, Ozcan S, Duru F, Scharf C. Duty-cycled unipolar/bipolar versus conventional radiofrequency ablation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Int J Cardiol* May 2012;157:185-191.
535. Scharf C, Ng GA, Wieczorek M, et al. European survey on efficacy and safety of duty-cycled radiofrequency ablation for atrial fibrillation. *Europace* Dec 2012;14:1700-1707.
536. Zeb M, Yue A, Scott PA, Roberts PR, Morgan JM. Single-center experience of catheter ablation for atrial fibrillation using multi-electrode mapping and ablation catheters. *J Invasive Cardiol* Oct 2011;23:407-413.
537. Deneke T, Bunz K, Bastian A, Pasler M, Anders H, Lehmann R, Meuser W, de Groot JR, Horlitz M, Haberkorn R, Mugge A, Shin DI. Utility of esophageal temperature monitoring during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using duty-cycled phased radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* Mar 2011;22:255-261.
538. Zoppo F, Bertaglia E, Bandolino G. Persistent barium sulphate oesophagus opacification while pulmonary veins ablation. *Europace* 2007;9:931-931.
539. Große Meininghaus D, Zuenckel H, Deist T, Geller C. Ösophagusläsionen nach Pulmonalvenenisolation mit phasenverschobener Radiofrequenzablation (PVAC): Ist ein Temperaturmonitoring erforderlich? 36. Herbsttagung der DGK und 23. Jahrestagung der Arbeitsgruppe Herzschrittmacher und Arrhythmie. *Clin Res Cardiol* 2012; 101, Suppl. 2.
540. Große Meininghaus D, Zünckel H. 100 Pulmonalvenenisolationen mit PVAC-Katheter – Erfahrungen eines Einzelzentrums. *Herzschr Elektrophys* 24, 5–70 2013;24:5-70 (P388).
541. Ye Y, Chen SQ, Lu YF, et al. PV isolation guided by esophageal visualization with a tailored ablation strategy for the avoidance of esophageal thermal injury: a randomized trial. *J Interv Card Electrophysiol* Aug 2020;58:219-227.
542. Ruby RS, Wells D, Sankaran S, Good E, Jongnarangsin K, Ebinger M, Bogun F, Pelosi F, Jr., Oral H, Morady F, Chugh A. Prevalence of fever in patients undergoing left atrial ablation of atrial fibrillation guided by barium esophagography. *J Cardiovasc Electrophysiol* Aug 2009; 20:883-887.
543. Yokoyama K, Nakagawa H, Seres KA, Ikeda A, Pitha JV, Jung E, Merino J, Zou Y, Lazzara R, Jackman WM. Canine Model of Esophageal Injury and Left Atrial-Esophageal Fistula After Pulmonary Vein Ablation. *Circulation* 2007;116:2248.
544. du Fay de Lavallaz J, Badertscher P, Kobori A, et al. Sex-specific efficacy and safety of cryoballoon versus radiofrequency ablation for atrial fibrillation: An individual patient data meta-analysis. *Heart Rhythm* Aug 2020;17:1232-1240.
545. Lagi A, Spini S, Meucci E, Cartei A, Cencetti S. Upper Digestive Bleeding in Atrial Fibrillation: Evaluation of Gastroscopy Prior to Oral Anticoagulant Therapy (GOAT), Prospective, Randomized, Double Blind Study on a Community Population. *Cardiol Res* Apr 2011;2:66-71.
546. Pasricha PJ, Fleischer DE, Kalloo AN. Endoscopic perforations of the upper digestive tract: a review of their pathogenesis, prevention, and management. *Gastroenterology* Mar 1994;106:787-802.
547. McLernon DJ, Donnan PT, Crozier A, Dillon J, Mowat C. A study of the safety of current gastrointestinal endoscopy (EGD). *Endoscopy* Aug 2007;39:692-700.
548. Levy I, Gralnek IM. Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* Oct 2016;30:705-718.

- 
549. Winkle RA, Mead RH, Engel G, Kong MH, Salcedo J, Brodt CR, Patrawala RA. High-power, short-duration atrial fibrillation ablations using contact force sensing catheters: Outcomes and predictors of success including posterior wall isolation. *Heart Rhythm* Aug 2020; 17:1223-1231.
550. Friedman DJ, Overmann JA, Fish JM, Gaeta SA, Tranter JH, Thao R, Piccini JP. Continuous and discontinuous radiofrequency energy delivery on the atrial free wall: Lesion transmural, width, and biophysical characteristics. *Heart Rhythm* Oct 2021;2:635-641.
551. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* Jan 1950;3:32-35.
552. Pereira R, Pisani C, Lemes C, Moura E, Sakai P, Scanavacca M. Endoscopic closure of oesophageal perforation after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* Feb 2022; 24:178.
553. Kaman L, Iqbal J, Kundil B, Kochhar R. Management of Esophageal Perforation in Adults. *Gastroenterology Res* Dec 2010;3:235-244.
554. Liu X, Gui C, Wen W, He Y, Dai W, Zhong G. Safety and Efficacy of High Power Shorter Duration Ablation Guided by Ablation Index or Lesion Size Index in Atrial Fibrillation Ablation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Interv Cardiol* 2021;2021:5591590.
555. Chaldoupi SM, Luermans J, Vernooij K, Linz D. High-power short-duration ablation: The new standard for pulmonary vein isolation? *Int J Cardiol Heart Vasc* Oct 2021;36:100865.
556. Wielandts JY, Kyriakopoulou M, Almorad A, et al. Prospective Randomized Evaluation of High Power During CLOSE-Guided Pulmonary Vein Isolation: The POWER-AF Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jan 2021;14:e009112.
557. König S, Svetlosak M, Grabowski M, et al. Utilization and perception of same-day discharge in electrophysiological procedures and device implantations: an EHRA survey. *Europace* 2020;23:149-156.
558. Rashedi S, Tavolinejad H, Kazemian S, Mardani M, Masoudi M, Masoudkabar F, Haghjoo M. Efficacy and safety of same-day discharge after atrial fibrillation ablation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* Feb 2022;45:162-172.
559. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, Carter RE, Yao X, Rabinstein AA, Erickson BJ, Kapa S, Friedman PA. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* Sep 2019;394:861-867.
560. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med* Jan 2019;25:30-36.
561. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Development and validation of a patient-assessed gastroparesis symptom severity measure: the Gastroparesis Cardinal Symptom Index. *Aliment Pharmacol Ther* Jul 2003;18:141-150.
562. Revicki DA, Rentz AM, Dubois D, Kahrilas P, Stanghellini V, Talley NJ, Tack J. Gastroparesis Cardinal Symptom Index (GCSI): development and validation of a patient reported assessment of severity of gastroparesis symptoms. *Qual Life Res* May 2004;13:833-844.
563. Lagoo J, Pappas TN, Perez A. A relic or still relevant: the narrowing role for vagotomy in the treatment of peptic ulcer disease. *Am J Surg* Jan 2014;207:120-126.
564. Lu D, Altieri MS, Yang J, Yin D, Obeid N, Spaniolas K, Talamini M, Pryor AD. Investigating rates of reoperation or postsurgical gastroparesis following fundoplication or paraesophageal hernia repair in New York State. *Surg Endosc* Sep 2019;33:2886-2894.

- 
565. Masclee AA, Lamers CB. Effect of endoscopic sclerotherapy of esophageal varices on vagus nerve integrity. *J Hepatol* Nov 1994;21:724-729.
566. Radaelli F, Paggi S, Terreni N, Toldi A, Terruzzi V. Acute reversible gastroparesis and megaduodenum after botulinum toxin injection for achalasia. *Gastrointest Endosc* Jun 2010;71:1326-1327.
567. Ricci DA, McCallum RW. Diagnosis and treatment of delayed gastric emptying. *Adv Intern Med* 1988;33:357-384.
568. Jones R, Junghard O, Dent J, Vakil N, Halling K, Wernersson B, Lind T. Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Aliment Pharmacol Ther* Nov 2009;30:1030-1038.
569. Malin JP, Schliack H. Elektrothermische Schädigung des Nervus ischiadicus während einer Operation. *Akt Neurol* 1984;11:208.
570. Mumenthaler SM, Schliack H. Läsionen peripherer Nerven. Vol 6. Auflage. Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag; 1993.
571. Thomas P, Holdorff B. Neuropathy due to physical agents. *Peripheral neuropathy* 1993;2:1948.
572. Cuetter A. The type of neuropathy in non-freezing cold injury. *Current Trends in Neurology* 2018;12:39-42.
573. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann M, Wolf G, Stacher-Janotta G. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut* Nov 2000;47:661-666.
574. Matsumoto Y, Kaneshiro T, Hijioka N, Nodera M, Yamada S, Kamioka M, Yoshihisa A, Ohkawara H, Hikichi T, Suzuki H, Takeishi Y. Predicting factors of transmural thermal injury after cryoballoon pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol* Mar 2019;54:101-108.
575. Piotrowski R, Zuk A, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Ultrasound-guided extracardiac vagal stimulation - New approach for visualization of the vagus nerve during cardioneuroablation. *Heart Rhythm* Aug 2022;19:1247-1252.
576. Driessen AHG, Berger WR, Krul SPJ, van den Berg NWE, Neefs J, Piersma FR, Chan Pin Yin D, de Jong J, van Boven WP, de Groot JR. Ganglion Plexus Ablation in Advanced Atrial Fibrillation: The AFACT Study. *J Am Coll Cardiol* Sep 2016;68:1155-1165.
577. Buckley U, Rajendran PS, Shivkumar K. Ganglionated plexus ablation for atrial fibrillation: Just because we can, does that mean we should? *Heart Rhythm* Jan 2017;14:133-134.
578. Kim M-Y, Coyle C, Tomlinson DR, et al. Ectopy-triggering ganglionated plexuses ablation to prevent atrial fibrillation: GANGLIA-AF study. *Heart Rhythm* 2022;19:516-524.
579. Stavrakis S, Nakagawa H, Po SS, Scherlag BJ, Lazzara R, Jackman WM. The role of the autonomic ganglia in atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol* Mar-Apr 2015;1:1-13.
580. Stavrakis S, Stoner JA, Humphrey MB, et al. TREAT AF (Transcutaneous Electrical Vagus Nerve Stimulation to Suppress Atrial Fibrillation): A Randomized Clinical Trial. *JACC Clin Electrophysiol* Mar 2020;6:282-291.
581. Karatela MF, Fudim M, Mathew JP, Piccini JP. Neuromodulation therapy for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Aug 2022;online. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.08.011.

- 
582. Goff ZD, Laczay B, Yenokyan G, Sivasambu B, Sinha SK, Marine JE, Ashikaga H, Berger RD, Akhtar T, Spragg DD, Calkins H. Heart rate increase after pulmonary vein isolation predicts freedom from atrial fibrillation at 1 year. *J Cardiovasc Electrophysiol* Dec 2019;30:2818-2822.
583. Aksu T, Guler TE, Mutluer FO, Bozyel S, Golcuk SE, Yalin K. Electroanatomic-mapping-guided cardioneuroablation versus combined approach for vasovagal syncope: a cross-sectional observational study. *J Interv Card Electrophysiol* Mar 2019;54:177-188.
584. Vandenberg B, Lei LY, Ballantyne B, Vickers D, Liang Z, Sheldon RS, Chew DS, Aksu T, Raj SR, Morillo CA. Cardioneuroablation for vasovagal syncope: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* Jun 2022;online. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.06.017.
585. Valles E, Benito B, Jimenez J, Cabrera S, Alcalde O, Altaba C, Guijo MA, Fan R, Marti-Almor J. Double factor single shot to diminish complications in cryoballoon ablation procedures for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* Jun 2019;55:17-26.
586. Farkowski MM, Karlinski M, Barra S, Providencia R, Golicki D, Pytkowski M, Anic A, Chun JKR, de Asmundis C, Lane DA, Boveda S. Effectiveness and safety of a single freeze strategy of cryoballoon ablation of atrial fibrillation: an EHRA systematic review and meta-analysis. *Europace* Jan 2022;24:58-69.
587. Bordignon S, Chen S, Bologna F, et al. Optimizing cryoballoon pulmonary vein isolation: lessons from >1000 procedures- the Frankfurt approach. *Europace* Jun 2021;23:868-877.
588. Chen S, Schmidt B, Bordignon S, Perrotta L, Bologna F, Chun KRJ. Impact of Cryoballoon Freeze Duration on Long-Term Durability of Pulmonary Vein Isolation: ICE Re-Map Study. *JACC Clin Electrophysiol* May 2019;5:551-559.
589. Buist TJ, Adiyaman A, Smit JJJ, Ramdat Misier AR, Elvan A. Arrhythmia-free survival and pulmonary vein reconnection patterns after second-generation cryoballoon and contact-force radiofrequency pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol* Jun 2018;107:498-506.
590. Zhang P, Zhang YY, Ye Q, Jiang RH, Liu Q, Ye Y, Wu JG, Sheng X, Fu GS, Cha YM, Jiang CY. Characteristics of Atrial Fibrillation Patients Suffering Esophageal Injury Caused by Ablation for Atrial Fibrillation. *Sci Rep* Feb 2020;10:2751.
591. Haskova J, Jedlickova K, Cvek J, Knybel L, Neuwirth R, Kautzner J. Oesophagopericardial fistula as a late complication of stereotactic radiotherapy for recurrent ventricular tachycardia. *Europace* Jul 2022;24:969.
592. Avari H, Berkmortel C, Savory E. An Insight to the Role of Thermal Effects on the Onset of Atrioesophageal Fistula: A Computer Model of Open-Irrigated Radiofrequency Ablation. *Cardiovasc Eng Technol* Aug 2020;11:481-493.
593. Yamasaki H, Kaneshiro T, Sekiguchi Y, Tada H, Aonuma K. Ischemic esophageal ulceration that developed after an early endoscopic surveillance in a patient receiving catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* May 2013;127:e635-636.
594. Yamasaki H, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevalence and characteristics of asymptomatic excessive transmural injury after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* Jun 2011;8:826-832.
595. Rizzo JA, Burgess P, Cartie RJ, Prasad BM. Moderate systemic hypothermia decreases burn depth progression. *Burns* May 2013;39:436-444.
596. Siebermair J, Kholmovski EG, Marrouche N. Assessment of Left Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging: Methodology and Clinical Implications. *JACC Clin Electrophysiol* Aug 2017;3:791-802.

- 
597. Chelu MG, King JB, Kholmovski EG, et al. Atrial Fibrosis by Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging and Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: 5-Year Follow-Up Data. *J Am Heart Assoc* Dec 2018;7:e006313.
  598. Marrouche NF, Greene T, Dean JM, et al. Efficacy of LGE-MRI-guided fibrosis ablation versus conventional catheter ablation of atrial fibrillation: The DECAAF II trial: Study design. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2021;32:916-924.
  599. Marrouche NF, Wazni O, McGann C, et al. Effect of MRI-Guided Fibrosis Ablation vs Conventional Catheter Ablation on Atrial Arrhythmia Recurrence in Patients With Persistent Atrial Fibrillation: The DECAAF II Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327:2296-2305.
  600. D'Ambrosio G, Romano S, Alothman O, Frommhold M, Borisov G, El Garhy M, Issa K, Penco M, Raffa S, Geller JC. Computed tomography-derived left atrial volume index, sex, and age to predict the presence and the extent of left atrial low-voltage zones in patients with atrial fibrillation: The ZAQ score. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2020;31:895-902.
  601. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm* Nov 2015;12:2207-2212.
  602. Seewöster T, Kosich F, Sommer P, Bertagnolli L, Hindricks G, Kornej J. Prediction of low-voltage areas using modified APPLE score. *Europace* 2020;23:575-580.
  603. Su WW, Reddy VY, Bhasin K, Champagne J, Sangrigoli RM, Braegelmann KM, Kueffer FJ, Novak P, Gupta SK, Yamane T, Calkins H, STOP persistent AF Investigators. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for persistent atrial fibrillation: Results from the multicenter STOP Persistent AF trial. *Heart Rhythm* Nov 2020;17:1841-1847.
  604. Mansour M, Calkins H, Osorio J, et al. Persistent Atrial Fibrillation Ablation With Contact Force-Sensing Catheter: The Prospective Multicenter PRECEPT Trial. *JACC Clin Electro-physiol* Aug 2020;6:958-969.
  605. Kumar P, Kiser AC, Gehi AK. Hybrid treatment of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis* Sep-Oct 2015;58:213-220.
  606. Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ, Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results. *Curr Opin Cardiol* Jan 2015;30:58-64.
  607. Civello KC, Smith CA, Boedefeld W. Combined endocardial and epicardial ablation for symptomatic atrial fibrillation: Single center experience in 100+ consecutive patients. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management* 2013;4:1-7.
  608. Elbatran AI, Anderson RH, Mori S, Saba MM. The rationale for isolation of the left atrial pulmonary venous component to control atrial fibrillation: A review article. *Heart Rhythm* Sep 2019;16:1392-1398.
  609. Muneretto C, Bisleri G, Bontempi L, Curnis A. Durable staged hybrid ablation with thoracoscopic and percutaneous approach for treatment of long-standing atrial fibrillation: a 30-month assessment with continuous monitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg* Dec 2012;144:1460-1465.
  610. Kumar P, Bamimore AM, Schwartz JD, Chung EH, Gehi AK, Kiser AC, Hummel JP, Mounsey JP. Challenges and Outcomes of Posterior Wall Isolation for Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* Sep 2016;5:e003885.

611. DeLurgio DB, Ferguson E, Gill J, Blauth C, Oza S, Mostovych M, Awasthi Y, Ndikintum N, Crossen K. Convergence of Epicardial and Endocardial RF Ablation for the Treatment of Symptomatic Persistent AF (CONVERGE Trial): Rationale and design. *Am Heart J* Jun 2020; 224:182-191.
612. van der Heijden CAJ, Vroomen M, Luermans JG, Vos R, Crijns H, Gelsomino S, La Meir M, Pison L, Maesen B. Hybrid versus catheter ablation in patients with persistent and longstanding persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* Sep 2019;56:433-443.
613. Luo X, Li B, Zhang D, Zhu J, Qi L, Tang Y. Efficacy and safety of the convergent atrial fibrillation procedure: a meta-analysis of observational studies. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* Feb 2019;28:169-176.
614. Shrestha S, Plasseraud KM, Makati K, et al. Hybrid Convergent Ablation for Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Rhythm O2* 2022;online. DOI: 10.1016/j.hroo.2022.05.006.
615. Bhatia NK, Shah RL, Deb B, Pong T, Kapoor R, Rogers AJ, Badhwar N, Brodt C, Wang PJ, Narayan SM, Lee AM. Mapping Atrial Fibrillation After Surgical Therapy to Guide Endocardial Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jun 2022;15:e010502.
616. Gulkarov I, Wong B, Kowalski M, Worku B, Afzal A, Ivanov A, Ramasubbu K, Reddy B. Convergent ablation for persistent atrial fibrillation: Single center experience. *J Card Surg* Oct 2019;34:1037-1043.
617. Maclean E, Yap J, Saberwal B, et al. The convergent procedure versus catheter ablation alone in longstanding persistent atrial fibrillation: A single centre, propensity-matched cohort study. *Int J Cardiol* Mar 2020;303:49-53.
618. Reichlin T, Knecht S, Lane C, et al. Initial impedance decrease as an indicator of good catheter contact: Insights from radiofrequency ablation with force sensing catheters. *Heart Rhythm* Feb 2014;11:194-201.
619. Chelu MG, Morris AK, Kholmovski EG, King JB, Kaur G, Silver MA, Cates JE, Han FT, Marrouche NF. Durable lesion formation while avoiding esophageal injury during ablation of atrial fibrillation: Lessons learned from late gadolinium MR imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* Mar 2018;29:385-392.
620. Baher A, Kheirkhahan M, Rechenmacher SJ, et al. High-Power Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Using Late Gadolinium Enhancement Magnetic Resonance Imaging as a Novel Index of Esophageal Injury. *JACC Clin Electrophysiol* Dec 2018;4:1583-1594.
621. Gorman DR, Peterson KA, Fang J, Olpin J, Sommers DO, McFadden M, Morshedzadeh JH, Akoum N, Daccarett M, Marrouche N, Adler DG. Cross-sectional imaging obtained immediately following radiofrequency atrial fibrillation ablation does not predict endoscopic evidence of esophageal injury. *Dig Dis Sci* Dec 2011;56:3453-3458.
622. Lee JMS, Nelson TA, Clayton RH, Kelland NF. Characterization of persistent atrial fibrillation with non-contact charge density mapping and relationship to voltage. *J Arrhythm* 2022;38:77-85.
623. Schillaci V, Stabile G, Arestia A, Shopova G, Agresta A, Salito A, Giannitti CM, Natalizia A, De Simone A, Solimene F. Dielectric-based tissue thickness measured during radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1587-1589.
624. Kotnik T, Rems L, Tarek M, Miklavcic D. Membrane Electroporation and Electro-permeabilization: Mechanisms and Models. *Ann Rev Biophys* May 2019;48:63-91.

- 
625. Stewart MT, Haines DE, Miklavčič D, Kos B, Kirchhof N, Barka N, Mattison L, Martien M, Onal B, Howard B, Verma A. Safety and chronic lesion characterization of pulsed field ablation in a porcine model. *J Cardiovasc Electrophysiol* Apr 2021;32:958-969.
626. Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of Atrial Fibrillation With Pulsed Electric Fields: An Ultra-Rapid, Tissue-Selective Modality for Cardiac Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* Aug 2018;4:987-995.
627. Koruth JS, Kuroki K, Kawamura I, Brose R, Viswanathan R, Buck ED, Donskoy E, Neuzil P, Dukkipati SR, Reddy VY. Pulsed Field Ablation Versus Radiofrequency Ablation: Esophageal Injury in a Novel Porcine Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Mar 2020; 13:e008303.
628. Reddy VY, Anic A, Koruth J, Petru J, Funasako M, Minami K, Breskovic T, Sikiric I, Dukkipati SR, Kawamura I, Neuzil P. Pulsed Field Ablation in Patients With Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* Sep 2020;76:1068-1080.
629. van Driel VJ, Neven K, van Wessel H, Vink A, Doevendans PA, Wittkamp FH. Low vulnerability of the right phrenic nerve to electroporation ablation. *Heart Rhythm* Aug 2015;12:1838-1844.
630. Wittkamp FHM, van Es R, Neven K. Electroporation and its Relevance for Cardiac Catheter Ablation. *JACC Clin Electrophysiol* Aug 2018;4:977-986.
631. Maor E, Sugrue A, Witt C, Vaidya VR, DeSimone CV, Asirvatham SJ, Kapa S. Pulsed electric fields for cardiac ablation and beyond: A state-of-the-art review. *Heart Rhythm* Jul 2019; 16:1112-1120.
632. Boersma L. New energy sources and technologies for atrial fibrillation catheter ablation. *Europace* Jun 2022;24:ii44-ii51.
633. Ekanem E, Reddy VY, Schmidt B, et al. Multi-national survey on the methods, efficacy, and safety on the post-approval clinical use of pulsed field ablation (MANIFEST-PF). *Europace* Jun 2022;online. DOI: 10.1093/europace/euac050.
634. Reddy VY, Dukkipati SR, Neuzil P, et al. Pulsed Field Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: 1-Year Outcomes of IMPULSE, PEFCAT, and PEFCAT II. *JACC Clin Electrophysiol* May 2021;7:614-627.
635. Neven K, van Es R, van Driel V, van Wessel H, Fidler H, Vink A, Doevendans P, Wittkamp F. Acute and Long-Term Effects of Full-Power Electroporation Ablation Directly on the Porcine Esophagus. *Circ Arrhythm Electrophysiol* May 2017;10:e004672.
636. Howard B, Haines DE, Verma A, Kirchhof N, Barka N, Onal B, Stewart MT, Sigg DC. Characterization of Phrenic Nerve Response to Pulsed Field Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Jun 2022;15:e010127.
637. Howard B, Haines DE, Verma A, Packer D, Kirchhof N, Barka N, Onal B, Fraasch S, Miklavcic D, Stewart MT. Reduction in Pulmonary Vein Stenosis and Collateral Damage With Pulsed Field Ablation Compared With Radiofrequency Ablation in a Canine Model. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Sep 2020;13:e008337.
638. Gunawardene MA, Schaeffer BN, Jularic M, Eickholt C, Maurer T, Akbulak RO, Flindt M, Anwar O, Hartmann J, Willems S. Coronary Spasm During Pulsed Field Ablation of the Mitral Isthmus Line. *JACC Clin Electrophysiol* Dec 2021;7:1618-1620.
639. Koruth JS, Kawamura I, Buck E, Jerrell S, Brose R, Reddy VY. Coronary Arterial Spasm and Pulsed Field Ablation: Preclinical Insights. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;online. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.06.015.

- 
640. Ramirez FD, Reddy VY, Viswanathan R, Hocini M, Jais P. Emerging Technologies for Pulmonary Vein Isolation. *Circ Res* Jun 2020;127:170-183.
641. Higuchi S, Im SI, Stillson C, Buck ED, Jerrell S, Schneider CW, Speltz M, Gerstenfeld EP. Effect of Epicardial Pulsed Field Ablation Directly on Coronary Arteries. *JACC Clin Electrophysiol* 2022;online. DOI: 10.1016/j.jacep.2022.09.003.
642. Li W, Fan Q, Ji Z, Qiu X, Li Z. The effects of irreversible electroporation (IRE) on nerves. *PLoS One* Apr 2011;6:e18831.
643. Vogel JA, van Veldhuisen E, Agnass P, Crezee J, Dijk F, Verheij J, van Gulik TM, Meijerink MR, Vroomen LG, van Lienden KP, Besselink MG. Time-Dependent Impact of Irreversible Electroporation on Pancreas, Liver, Blood Vessels and Nerves: A Systematic Review of Experimental Studies. *PLoS One* 2016;11:e0166987.
644. Schoellnast H, Monette S, Ezell PC, Maybody M, Erinjeri JP, Stubblefield MD, Single G, Solomon SB. The delayed effects of irreversible electroporation ablation on nerves. *Eur Radiol* Feb 2013;23:375-380.
645. Sugrue A, Maor E, Del-Carpio Munoz F, Killu AM, Asirvatham SJ. Cardiac ablation with pulsed electric fields: principles and biophysics. *Europace* Sep 2022;24:1213-1222.
646. Cooper J, Joseph C, Zagrodzky J, Woods C, Metz M, Turer RW, McDonald SA, Kulstad E, Daniels J. Active esophageal cooling during radiofrequency ablation of the left atrium: data review and update. *Expert Review of Medical Devices* 2022;online. DOI: 10.1080/17434440.2022.2150930.
647. Badger TJ, Adjei-Poku YA, Burgon NS, et al. Initial experience of assessing esophageal tissue injury and recovery using delayed-enhancement MRI after atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* Dec 2009;2:620-625.
648. Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70): membrane location, export and immunological relevance. *Methods* Nov 2007;43:229-237.
649. Ho KS, Keefe JA, Wehrens XHT. Diagnosing atrial fibrillation: Can we do better than the ECG? *Heart Rhythm* Jun 2022;19:1459-1460.
650. Schätzing F. Nachrichten aus einem unbekanntem Universum - Eine Zeitreise durch die Meere. 1. Auflage ed. Köln: Verlag Kiepenheuer & Witsch; 2006.

## 11. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Frank Mayer danken, der mich als Habilitanden angenommen hat, und mich von Beginn an beraten, unterstützt und begleitet hat. Ohne ihn wäre das Projekt meiner Habilitation nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinem langjährigen Freund Prof. Dr. J. Christoph Geller. Auch wenn wir nie gemeinsam in einer Klinik tätig waren, habe ich in den vergangenen 15 Jahren aus seinen Ratschlägen und Anregungen viel gelernt. Hierzu gehört auch seine unermüdliche fachliche Begleitung, sei es bei komplexen rhythmologischen Prozeduren ebenso wie bei meinen wissenschaftlichen Bemühungen.

An dritter Stelle möchte ich Herrn Dr. Robert Freund danken, der mich als wissenschaftlicher Assistent (seit 2020) unterstützt. In unzähligen Diskussionen hat er mit seinen mathematischen Kenntnissen meine Arbeiten bereichert und durch statistische Auswertungen geholfen, die wissenschaftlichen Ergebnisse zu bewerten. In den Jahren 2019-2020 unterstützte mich Frau Dr. Claudia Waniek bei den statistischen Analysen.

Danken möchte ich auch meinem Freund Prof. Dr. Ibrahim Akin für die Zusammenarbeit und die gemeinsamen Publikationen zum Plötzlichen Herztod.

Ich danke allen Patientinnen und Patienten, die an den Studien dieser Arbeit teilgenommen haben. Mit ihrem Einverständnis haben sie signalisiert, zum wissenschaftlichen Fortschritt beizutragen. Ich hoffe, dass sie ihre Entscheidung hierzu nie bereut haben, und dass die hiermit gewonnenen Erkenntnisse Ihnen selber und auch anderen Patienten zugutekommen.

Wissenschaftliche Untersuchungen und medizinische Behandlungen können nie alleine geleistet werden. Ich bin den Mitarbeitern der Rhythmologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus sehr dankbar, die mich bei den invasiven und nicht-invasiven Untersuchungen unterstützt haben. Frau Elke Theuner, Frau Bianca Friedrich, Frau Colette Ohloff, Frau Jenny Gottowik, Frau Denise Friebe, Frau Manuela Werchosch, Frau Katja Moch. Ich bitte mir nachzusehen, wenn ich jemanden nicht berücksichtigt haben sollte.

Ebenso möchte ich den Kollegen der Gastroenterologie, Herrn PD Dr. Helmut Ernst und Herrn Dr. Tobias Kleemann, sowie den Kollegen der Radiologie des Carl-Thiem-Klinikums Cottbus, Herrn PD Dr. Thomas Schulz und Herrn Anton Kushnir, danken, die in die Vor- und Nachuntersuchungen unserer Patienten und die Bewertung dieser Untersuchungsbefunde eingebunden waren. Gleiches gilt für meine Doktoranden, Herrn Dr. Kai Blembel, Herrn Lukas Heimbächer, Frau Vanessa Bastek,

---

sowie die Oberärzte der Rhythmologie des CTK, Frau Dr. Britta Koerber und Herrn Martin Lengiewicz.

Für die Unterstützung im Carl-Thiem-Klinikum Cottbus danke ich (auch stellvertretend für nicht genannte Mitarbeiter) Herrn Dr. Goetz Brodermann (Geschäftsführer), Frau Prof. Dr. Christina Rogalski (Ärztliche Direktorin) und Frau Dr. Madlen Loebel (Leiterin der interdisziplinären Studienzentrale). Darüber hinaus möchte ich Herrn Dr. Jürgen Kruels-Muench danken, langjähriger Chefarzt der 1. Medizinischen Klinik des CTK. Seine Ratschläge und motivierenden Worte, wissenschaftlich tätig zu sein, waren und sind mir sehr wertvoll.

Herrn Prof. Dr. Harald Matthes danke ich für die fachliche und kollegiale Begleitung der abschließenden Studie dieser Arbeit (Sepia). Als ich auf ihn zugegangen bin mit dem Vorschlag, elektrogastrographische Untersuchungen bei rhythmologischen Patienten durchzuführen, hat er maßgeblich dazu beigetragen, mir dieses Verfahren zu erläutern und die Ergebnisse zu bewerten.

Zum Schluss bleibt der private Dank an meine Familie. Meine Ehefrau Bettina und unsere Kinder Marie-Kristin, Jan-Lukas und Anna-Sophie haben mir zu allen Zeiten für meine beruflichen und wissenschaftlichen Tätigkeiten den Rücken gestärkt. Ohne die Akzeptanz, dass hiermit der Familie gemeinsame Zeit verloren geht, sind wissenschaftliche Projekte und die hierfür erforderliche berufliche Einbindung nicht denkbar. Daher ist diese Arbeit auch Euer Verdienst.

Wissenschaftliche Betätigung darf nicht von den Unwägbarkeiten und Grenzen ablenken. Hierfür finde ich einen Satz von Frank Schätzing in seinem Buch „Nachrichten aus einem unbekanntem Universum“<sup>650</sup> sehr treffend. Daraus soll keine Ernüchterung, sondern Ansporn entstehen (so war und ist das zumindest für mich).

*„... Wissenschaft kann niemals absolut sein. Sie ist die Kunst der Annäherung. Sie definiert nicht, sondern kreist ein, zieht keine Trennlinien, sondern schafft Übergänge, kennt keine Dogmen, sondern Entwicklungen. Sie kann nichts verifizieren, sondern nur durch Wegstreichen von Variablen ein möglichst klares Bild entwerfen.“*

*Cottbus und Potsdam, im Januar 2023*

*Dirk Große Meininghaus*

## 12. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die kumulative Habilitationsschrift (zusammenfassende Darstellung der eingereichten Arbeiten mit Einleitung und interpretierender Diskussion) mit dem Thema

*Determinanten und Strategien zur Vermeidung oesophagealer und perioesophagealer Komplikationen bei der Katheterablation des Vorhofflimmerns*

selbständig verfasst habe. Bei der Wahl und Bearbeitung des Themas habe ich mich keiner anderen als der in den eingereichten Arbeiten angeführten fremden Hilfe bedient sowie keine andere als die angegebene Literatur verwendet. Aus fremden Arbeiten übernommene Stellen habe ich als solche genau kenntlich gemacht.

Ich habe weder frühere Habilitationsversuche unternommen, noch befinde ich mich in einem schwebenden Habilitationsverfahren an einer anderen deutschen wissenschaftlichen Hochschule.

Cottbus / Potsdam, 15. Januar 2023

Dr. med. Dirk Große Meininghaus

### 13. Anhang

#### 13.1. (2011) Esophageal lesions following pulmonary vein isolation with a new duty-cycled phased radiofrequency ablation catheter

D. Grosse Meininghaus, O. Al-Taie, H. Zuenkel, W. Fischbach, T. Deist, J.C. Geller  
ESC Scientific Sessions. Eur Heart J (Supplements [Abstract])

# Esophageal Lesions following Pulmonary Vein Isolation with a new duty-cycled phased Radiofrequency Ablation Catheter

D. Grosse Meininghaus<sup>1</sup>, O. Al-Taie<sup>2</sup>, H. Zuenckel<sup>1</sup>, W. Fischbach<sup>2</sup>, T. Deist<sup>3</sup>, J.C. Geller<sup>4</sup>

(1) Medizinische Klinik I, Klinikum Erlenbach; (2) Medizinische Klinik II, Klinikum Aschaffenburg;

(3) Medizinische Klinik II, Klinikum Erlenbach; (4) Abteilung Rhythmologie, Zentralklinik Bad Berka; Germany



## Introduction

Pulmonary vein isolation (PVI) using radiofrequency (RF) ablation is frequently used to treat paroxysmal atrial fibrillation. However, the procedure is complex and time consuming, and major complications can occur. The most devastating complication is the development of an atrio-esophageal fistula (AEF), in most cases leading to death [12,13,14]. Esophageal damage is reported in up to 50% of the procedures [8,9,10,15], and presumed to be due to conductive heat transfer. AEF is reported with an incidence of 0.2% [1,2,7], and represents the second most frequent reason for procedure-related mortality. Efforts to avoid esophageal damage include monitoring of luminal esophageal temperature (LET), visualization of the esophageal course, local cooling and mechanical removal, depending on the different ablation technologies.

The Pulmonary Vein Ablation Catheter (PVAC, Medtronic™) allows creation of circular ablation lesions, thus reducing the ablation time substantially [6]. The PVAC is a low-power duty-cycled unipolar-bipolar RF energy ablation catheter. The different ablation modes (unipolar-bipolar ratio 1:1, 2:1 or 4:1) allow control of lesion depth and, thus, reduction of damage to adjacent structures. The catheter is anatomically designed with a fixed 25 mm diameter, and generates an 80 mm continuous lesion. However, due to the fixed shape and diameter of the catheter, a safety distance of the ablation lesion to the esophagus cannot always be kept.

So far, no incidence of an AEF has been reported for procedures using this catheter. However, several studies report esophageal alterations. Deneke followed patients with LET > 39° by endoscopy: five patients (8%) showed esophageal erythema or intramural bleeding. Interestingly, two of five patients never had LET > 40°, whereas one patient in whom complete isolation could not be achieved due to repetitive esophageal temperature rises > 40° had no esophageal lesion. In addition, a control group without LET-monitoring showed no esophageal lesions at all. Therefore, the authors speculated on a potential deleterious effect of the metal temperature probe in the esophagus. Finally, the place of the temperature probe may not represent the nearest aspect of the esophagus to the ablation catheter, and the tissue temperature can exceed the LET by far [3,4,5,11,16].

## Purpose of the study

Avoidance of esophageal lesions is crucial for the safety of PVI. Both endoluminal esophageal heating detected by temperature probes and epithelial lesions have been reported. The LET does not always correspond with the development of esophageal lesions. In addition, the temperature probe itself might contribute to the lesion generation. We sought to investigate the risk of esophageal alterations following PVI using the PVAC without temperature monitoring, simply by visualization of the esophagus and reducing the unipolar RF-current, if the distance <6 mm to the esophagus (by visual assessment) were encountered.

## Methods

In 70 consecutive patients, complete PVI was achieved for all veins using PVAC even if a small safety distance to the esophagus had to be accepted. After transseptal puncture, a steerable sheath (Channel, Bard™) was introduced, followed by systemic anticoagulation with Heparin (ACT 350-400 sec.). Ablation energy was set at a maximum of 10 Watts per electrode, the temperature-cutoff to 60° C. The bipolar:unipolar ratio was usually 2:1, rarely 1:1 or 4:1.

The esophageal course was visualized by barium contrast, a temperature probe was not inserted. If the catheter-to-esophagus-distance was < 6 mm, 1:1-ablation was not performed. The procedures took place under conscious sedation. All patients routinely received Pantoprazole 40 mg per day (starting on the procedure day and continued for 6 weeks).

All patients underwent a first esophago-gastroscopy (EGS) on the 3<sup>rd</sup> postinterventional day, and if pathologic followed by control-EGS on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day. All esophageal alterations near the left atrium (usually 25 to 35 cm from the incisors) were presumed to be related to the ablation.



Visualization of the esophagus by barium, His- and Ca-Catheter, PVAC at RSPV ostium



LAO view



RAO view

## Results

68/70 patients (97%) did not show any alteration of the esophagus following ablation. 2 patients had pathologic findings at 30 cm and 32 cm, respectively, distance from teeth-line on the anterior esophageal wall (just behind the left atrium). Both patient did not complain of gastrointestinal symptoms (e.g. retrosternal pain, dysphagia or odynophagia) during nor after the procedure. Retrospective analysis of esophageal course, number of ablations and venous anatomy could not identify any specific procedural reason for the development of esophageal lesions in these two patients. Long term follow-up of all patients did not reveal late esophageal symptoms, both patients with early findings do well and are free of arrhythmia.

### Patient 1, male, 37 years old

- small esophageal erythema (2mm)
- complete resolution within 1 week (not visible at the first control-EGS).



### Patient 2, male, 41 years old

- small esophageal erosion (3mm)
- diameter reduction at 1-week-control, complete resolution within 2 weeks
- difficult manipulation of the TEE-probe pre-PVI



## Conclusion

Despite the still small patient number and the observational character of this study, PVI with the PVAC was safe without esophageal temperature monitoring. Epithelial lesions were seen in 3% of patients, were asymptomatic and healed within 2 weeks. Therefore, visualization of the esophagus with barium contrast seems to be sufficient to guide energy delivery modes (1:1/2:1/4:1), and insertion of a temperature probe might only add risk. The LET-electrodes might function as secondary antenna during unipolar RF applications, thereby creating an ablation lesion inside the esophagus.

## Discussion

Temperature monitoring has shown to be helpful to avoid esophageal damage. However, the absence of an endoluminal temperature rise does not completely exclude local (over)-heating (position of the probe, variable "hot zone" tissue temperature) [4,10]. Fistula formation starts at the esophageal border, therefore endoscopy seems to be a comfortable tool to watch for esophageal lesions. Endosonographic studies revealed alterations in numerous cases, the clinical relevance in the absence of epithelial lesions needs further investigations. Our two patients with esophageal lesions were young male persons with a normal body-mass-index. The protective effect of a fat layer between the left atrium and the esophagus has been discussed. The influence of wall contact pressure on the risk of lesion formation has been documented, the PVAC should reduce the contact pressure due to its larger contact area and might reduce the inherent risk.

At our institution, PVI procedures are still followed by routine-EGS to further substantiate these results.

## References

1. Cappato 2009, JACC 53: 1798-1803: Prevalence and causes of fatal outcome in ablation of atrial fibrillation
2. Cappato 2009, Circ Arrhythmia Electrophysiol 3: 32-38: Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation
3. Cummings 2005, Circ 112: 459-464: Assessment of temperature, proximity, and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium
4. Cummings 2006, JCE 15: 641-44: Esophageal luminal temperature measurement underestimates esophageal tissue temperature during radiofrequency ablation within the canine left atrium
5. Deneke 2011, JCE 22: 255-261: Utility of esophageal temperature monitoring during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation using duty-cycled phased radiofrequency ablation
6. Frederdorf 2009, JCE 230: 10876-1101: Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator
7. Gha 2009, JCE 24: 33-36: A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency ablation
8. Halm 2010, Am J Gastroenterol 105: 951-956: Thermal esophageal lesions after radiofrequency catheter ablation of left atrial arrhythmias
9. Martinek 2009, JCE 20: 726-733: Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: Impact of energy settings, lesion sets and esophageal visualization
10. Hladik 2011, JCE 22: 262: The esophageal temperature probe: Helpful tool or unwanted emitter of fire?
11. Hladik 2008, Circ Arrhythmia Electrophysiol 1: 150-152: Limitations of esophageal temperature-monitoring to prevent esophageal injury during atrial fibrillation ablation
12. Papone 2004, Circ 109: 2724-26: Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation
13. Sanchez-Quintana 2005, Circ 112: 1400-05: Anatomic relations between the esophagus and left atrium and ablation for atrial fibrillation
14. Scavazza 2004, JCE 15: 960-962: Left atrial-esophageal fistula following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation
15. Schmidt 2008, Europace 10: 205-209: Incidence of esophageal wall injury post pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation
16. Wiecek 2010, JCE 21: 399-405: Results of a short-term and long-term pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation using duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy

No conflict of interest regarding this topic

- 13.2. (2012) Oesophagusläsionen nach Pulmonalvenenisolation mit phasenverschobener Radiofrequenzablation (PVAC):  
Ist ein Temperaturmonitoring erforderlich?

D. Große Meininghaus, H. Zünckel, T. Deist, J.C. Geller  
Clin Res Cardiol 101 (Supplement 2, P456 [Abstract])

**P456 - Ösophagusläsionen nach Pulmonalvenenisolation mit phasenverschobener Radiofrequenzablation (PVAC): Ist ein Temperaturmonitoring erforderlich ?**

*D. Große Meininghaus<sup>1</sup>, H. Zünckel<sup>1</sup>, T. Deist<sup>2</sup>, J. C. Geller<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Medizinische Klinik I, Kliniken Miltenberg-Erlenbach GmbH, Erlenbach; <sup>2</sup>Medizinische Klinik II, Kliniken Miltenberg-Erlenbach, Erlenbach; <sup>3</sup>Abt. für Rhythmologie und invasive Elektrophysiologie, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka;

**Einführung:** Die Pulmonalvenenisolation [PVI] mit Hochfrequenzstrom [RF] wird häufig zur Behandlung des paroxysmalen Vorhofflimmerns eingesetzt. Die schwerwiegendste Komplikation dieses Verfahrens ist eine Beschädigung des Ösophagus, endoluminale Temperaturanstiege, epitheliale Läsionen und ösophagoatriale Fisteln sind beschrieben. Zur Überwachung wird oft eine Temperatursonde im Ösophagus eingesetzt, insbesondere jedoch auf einen ausreichenden Abstand zum Ösophagus geachtet. Der PVAC (Pulmonary Vein Ablation Catheter, Medtronic<sup>TM</sup>) erlaubt die Anlage zirkulärer Ablationsläsionen, und kann hierdurch die Prozedur vereinfachen und verkürzen. In Folge der vorgegebenen Form des Katheters kann jedoch nicht immer ein Sicherheitsabstand der Ablationselektroden zum Ösophagus eingehalten werden. Wir untersuchten daher das Risiko ösophagealer Veränderungen nach PVAC-PVI.

**Methoden:** Wir führten eine PVI mit PVAC bei 100 konsekutiven Patienten unserer Klinik durch. Die Ablationsenergie des Katheters ist bauartbedingt auf 10 Watt pro Elektrode beschränkt, die max. Temperatur auf 60°C. Der Abgabemodus wird für jede Ablation bipolar:unipolar 2:1 oder 1:1 (selten 4:1) programmiert. Der Verlauf des Ösophagus wurde mit Bariumpaste kontrastiert, auf eine Temperatursonde bewusst verzichtet. Sofern im Durchleuchtungsbild der Abstand des Katheters zum Ösophagus < 6 mm erschien wurde auf 1:1-Stromabgaben verzichtet, ansonsten aber auch geringe Sicherheitsabstände zum Ösophagus akzeptiert. Die Prozeduren erfolgten unter spontanatmender Analgosedierung. Drei Patienten mussten zusätzlich mit gekühltem Hochfrequenzstrom-Ablationskatheter nachbehandelt werden (in gleicher Sitzung). Alle Patienten erhielten eine erste Ösophagoskopie (ÖGD) am zweiten bzw. dritten postinterventionellen Tag.

**Ergebnisse:** 97 von 100 Patienten zeigten keinerlei Ösophagusveränderungen. 2 Patienten hatten pathologische Befunde bei 30 cm bzw. 32 cm ab Zahnreihe, wobei eine Verursachung durch Hochfrequenzstrom nicht sicher ausgeschlossen werden konnte: 1. kleines ösophageales Erythem (2 mm), vollständige Abheilung in einer Woche; 2. kleine ösophageale Erosion (3 mm), vollständige Abheilung binnen zwei Wochen (kontrolliert jeweils durch Folge-ÖGD nach 1 bzw. nach 2 Wochen). Eine dritte Patientin zeigte eine epitheliale Läsion bei 34 cm ab Zahnreihe, die mechanisch durch die Ultraschallsonde der transösophagealen Echokardiografie vom Vortag verursacht war.

Die nachträgliche Analyse konnte keine spezifischen Parameter im Verlauf des Ösophagus, der Anzahl der Ablationen, sowie der Nähe der Ablationselektroden zum Ösophagus identifizieren, die für die Ösophagusläsionen der erstgenannten beiden Patienten verantwortlich waren.

**Schlussfolgerung:** In unserer kleinen Serie war die PVI mit PVAC auch ohne Temperaturmonitoring des Ösophagus sicher. Mögliche ablationsbedingte epitheliale Ösophagusläsionen fanden sich bei zwei Patienten, waren asymptomatisch und heilten binnen zwei Wochen vollständig ab. Die Visualisation des Ösophagus mit Bariumpaste und hierdurch geführte Einstellung des Energiemodus waren ausreichend, die Verwendung einer Temperatursonde könnte hierbei durch die Instrumentation auch ein zusätzliches Risiko bedingen. In unserer Klinik werden alle Pulmonalvenenisolationen weiterhin routinemäßig durch Ösophagoskopie am 2. postprozeduralen Tag nachuntersucht.

13.3. (2013) 100 Pulmonalvenenisolationen mit PVAC-Katheter –  
Erfahrungen eines Einzelzentrums

D. Große Meininghaus, H. Zünckel

Herzschr Elektrophysiol (Supplement, P388 [Abstract])

# 100 Pulmonalvenenisolationen mit PVAC-Katheter Erfahrungen eines Einzelzentrums

D. Große Meininghaus, H. Zünckel  
Medizinische Klinik I, Klinikum Erlenbach

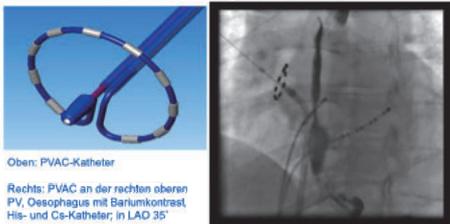
Kliniken  
Miltenberg – Erlenbach



## Einleitung

Die Pulmonalvenenisolation [PVI] mit Hochfrequenzstrom (RF) hat sich zu einem etablierten Behandlungsverfahren des paroxysmalen Vorhofflimmerns [AF] entwickelt. Hierbei werden Erfolgsquoten (Arrhythmiefreiheit) von bis zu 80% berichtet. Die Prozedur ist komplex, zeitaufwändig und mit klinisch relevanten Komplikationen belastet. Für den Erfolg der Behandlung ist eine zirkuläre Ablationsläsion um die Pulmonalvenen [PV] notwendig; nur hierdurch kann eine vollständige bidirektionale elektrische Isolation der PV hergestellt werden. [4] Eine unterbrechungsfreie Ablationslinie ist mit konventionellen Ablationskathetern oft schwierig anzulegen. Zirkuläre Ablationswerkzeuge können die Untersuchungsdurchführung vereinfachen und beschleunigen.

Im Klinikum Erlenbach wird die PVI seit dem 01.05.2011 durchgeführt. Neben der gekühlten RF-Ablation (mit 3D-Mapping) wird für die Primärprozedur auch der „Pulmonary Vein Ablation Catheter“ (PVAC) eingesetzt. Die RF-Ablation mit PVAC erfolgt hierbei niederenergetisch, phasenverschoben, temperaturkontrolliert mit max. 10 Watt für jede der 10 Ablationselektroden, sowie in verschiedenen Ablationsmodi (bipolar, unipolar, oder in 1:1, 2:1 bzw. 4:1-Ratio). Jede der 10 Ablationselektroden ist einzeln steuerbar. Durch den Anteil unipolarer zu bipolarer Ablationsenergie kann die Tiefe der Ablationsläsionen beeinflusst, und hierdurch tiefere extrakardiale Strukturen geschont werden. Daneben ermöglicht das Katheterdesign (10 Elektroden mit fixiertem und lagestabilem Abstand auf einem Ablationskatheter) die Anlage einer kontinuierlichen Läsion; allerdings kann der Wandkontakt jeder einzelnen Elektrode nur anhand der Ablationsparameter (Temperatur, Leistung) beurteilt, und nur in begrenztem Ausmaß beeinflusst werden (Lage- und „Druck“-Veränderung nur für alle Elektroden gleichzeitig möglich). [6,10,11,14]



Oben: PVAC-Katheter

Rechts: PVAC an der rechten oberen PV, Oesophagus mit Bariumkontrast, His- und Cs-Katheter; in LAO 35°

## Methode

100 konsekutive PVI im Zeitraum 01.05.2011 – 31.05.2013 wurden im Klinikum Erlenbach primär mit PVAC durchgeführt. Sechs Patienten hatten fünf PV (zusätzliche rechte mittlere PV), acht Patienten ein gemeinsames Ostium der linken PV, alle übrigen vier separate PV. Insgesamt waren somit 398 Pulmonalvenen zu isolieren. 72 Patienten hatten paroxysmales, 28 Patienten persistierendes Vorhofflimmern mit Arrhythmieverlauf von weniger als einem Jahr.

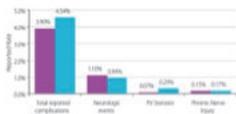
Inhalt der Untersuchung war die Auswertung und Überprüfung der primären und chronischen Erfolgs- und Komplikationsraten der PVI mit PVAC-Katheter in unserem Zentrum, sowie die Analyse der prozeduralen Untersuchungsdaten. Die Ergebnisse wurden mit publizierten Daten verglichen.

## Zusammenfassung / Diskussion

Der PVAC erlaubt eine effektive und gegenüber der Punkt-für-Punkt-Technik zeitsparende (Untersuchungszeit, Durchleuchtungszeit) elektrische Isolation der PV, die PVI kann mit akzeptablen primären Erfolgsaussichten und geringem Risiko durchgeführt werden. [1,2,3,12,16] Dennoch ist bereits für die Primärprozedur die Verfügbarkeit konventioneller Ablationstechniken erforderlich.

Für den Vergleich der Erfolgsraten und der Komplikationen können die Daten des II. Worldwide Survey herangezogen werden. Hierin sind primäre Erfolgsraten bei paroxysmale AF um 70% berichtet, sowie 1,3 bzw. 1,5 Prozeduren pro Patient angegeben. Die Abhängigkeit der Erfolgsrate von der Anzahl jährlicher PVI führt für unser Zentrum zu vergleichbaren Ergebnissen: 60 bis 90 PVI pro Jahr, Erfolg 73%, ohne Antiarrhythmika 46,6%. In unserem Zentrum (Survey-Zahlen in Klammern) traten keine Todesfälle (0,15%) auf, 1 Perikardtamponade (1,3%), 2 operationspflichtige Nachblutungen (1-2%), 1 Schlaganfall (0,23%) und 1 Pulmonalvenenstenose (0,29%). [2] Das Auftreten asymptomatischer Vorhofflimmerns wird in unserem Zentrum durch dreimonatliche 3- bis 7-Tage-Langzeit-EKGs soweit möglich ausgeschlossen.

Vergleichbare Komplikationsraten nach PVI mit PVAC (blau) bzw. konv. RF-Ablation (rot) [5,12]



## Technische Durchführung

Alle Prozeduren wurden von zwei Untersuchern durchgeführt. Im ersten Jahr (2011) wurde die mindestens vierwöchige Antikoagulation mit Marcumar für eine Woche unterbrochen und mit niedermolekularem Heparin [NMH] in therapeutischer Dosis überbrückt. Seit Anfang 2012 erfolgten die PVI unter fortgesetzter oraler Antikoagulation (Ziel-INR 2,0-2,5). Die Untersuchungen fanden unter kontinuierlicher Analgosedierung (Fentanyl, Midazolam, Propofol) bei spontanatmemdem Patienten statt. Nach transeptaler Punktion mit BRK-Nadel unter direkter Verwendung der für den PVAC geeigneten steuerbaren Schleuse (Bard Channel® 9F) wurde durch Heparinbolus eine ACT (activated clotting time) > 350 Sek. eingestellt, und die Pulmonalvenen über die Schleuse durch Kontrastmittelinjektion angiographisch dargestellt. Das Einführen des PVAC und die Katheterwechsel nahmen wir seit März 2012 ausschließlich im Wasserbad (Ventil der Bard-Schleuse vollständig vom Wasser bedeckt) vor.



Die RF-Ablationen erfolgten nur über die Elektrodenpaare mit lokalen elektrischen Signalen, seit März 2012 über max. 8 Elektroden (4 Paare) gleichzeitig (keine simultane Aktivierung der Elektroden 1/2 und 9/10), sowie überwiegend im 2:1 bipolar/unipolar - Modus, selten 1:1. Bei visueller Nähe zum bariumkontrastmarkierten Oesophagus wurden keine 1:1-Stromabgaben durchgeführt; kein Temperaturmonitoring im Oesophagus. Sofern für ein Elektrodenpaar die Leistung  $\leq 3$  Watt oder die Temperatur  $\leq 50^\circ\text{C}$  verblieb, wurde das Paar für diese Stromabgabe deaktiviert. Persistierendes AF wurde vor der ersten Stromapplikation durch Elektrokardioversion terminiert. Die elektrische Isolation der PV wurde nach 30-minütiger Wartezeit mit einem 10-poligen Lasso-Katheter (Biosense Webster®) unter Basisbedingungen und nach Adenosinbolus überprüft. Rekonnectierte PV wurden zunächst weiter mit PVAC behandelt, bis verbleibender elektrischer Leitung nachfolgend durch punktuelle gekühlte Hochfrequenzstromablationen (Thermocool, Biosense Webster®). Fand sich unter Adenosin eine Reinduktion des AF mit Ursprung in der oberen Hohlvene wurde auch diese mit PVAC isoliert (3 Patienten).

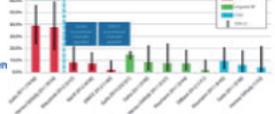
Alle Patienten wurden für 24 Stunden monitorüberwacht, und am Folgetag eine Oesophagusläsion endoskopisch ausgeschlossen. Eine Stichprobe von 10 Patienten im II. Quartal 2012 wurde durch Magnetresonanztomographie [MRT] des Schädels am Folgetag mit der Frage nach asymptomatischen cerebralen Läsionen untersucht. Die Antikoagulation wurde unter NMH wiederaufgenommen (Bridging) bzw. seit 2012 im therapeutischen Bereich fortgeführt.

Alle Patienten erhielten in dreimonatigen Abständen ambulante Kontrolluntersuchungen einschl. Langzeit-EKG-Registrierung über drei (bis sieben) konsekutive Tage. Die vorausgehende antiarrhythmische Medikation wurde nach frühestens drei Monaten, die Antikoagulation nach sechs Monaten abgesetzt. Rezidivintervalle wurden frühestens nach drei Monaten durchgeführt, dann in allen Fällen mit gekühlter Hochfrequenzstromablation und 3D-Mapping (SJM-Ensite NavX®).

Die Bedeutung asymptomatischer cerebraler Läsionen im MRT ist bisher nur unzureichend bekannt. Systematische Aussagen zum Auftreten können wir mit unseren Daten nicht treffen (MRT nur bei 10 von 100 Patienten), auch wenn die Stichprobe keine Auffälligkeiten aufzeigte. Die routinemäßigen Untersuchungsschritte (Katheterwechsel im Wasserbad, keine simultane Ablation über die Elektroden 1 und 10 des PVAC, Stromabgaben nur bei lokalen elektrischen Signalen und bei effektiver Leistung und Temperatur) geben in Übereinstimmung zu publizierten Patientenserien und zuletzt der ERACE-Studie Anlass zu der Annahme, dass die im Vorfeld berichteten besorgniserregend hohen Raten asymptomatischer cerebraler Läsionen nach PVAC-PVI bei dieser Vorgehensweise nicht auftreten. [8,9,13,15] Ein klinisch-neurologisches Defizit trat in unserer Serie nur bei 1 Patientin auf.

Zusammenfassend ist die PVAC-PVI ein praktikables, zeiteffektives und sicheres Verfahren der katheterinterventionellen Behandlung des paroxysmalen AF.

Asymptomatische cerebrale Läsionen nach Verwendung verschiedener Ablationstechniken [aus 9; u.a. 8,13,14]



## Ergebnisse

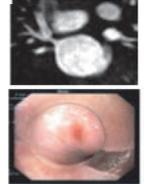
Die Prozedurdauer der PVAC-PVI betrug im Median 160 Minuten (100 - 260), die Durchleuchtungszeit 32 Minuten (14 - 56).

**Erfolgsrate und Rezidive** Mit PVAC alleine gelang die Isolation bei 92 Patienten und 390 Pulmonalvenen (97,9%). Bei 8 Patienten wurden in gleicher Sitzung Stromapplikationen mit einem konventionellen gekühlten Ablationskatheter durchgeführt; weil die linke obere (4), die linke untere (2), eine linke gemeinsame (1) und eine rechte obere PV (1) mit PVAC nicht isoliert werden konnten. Die linke gemeinsame und eine linke obere PV konnten auch hierdurch in dieser Sitzung nicht anhaltend isoliert werden (2 Patienten).

Die Nachuntersuchungen zeigten ein AF-Rezidiv bei 36 Patienten (11 nach Absetzen der Antiarrhythmika) (= Erfolgsquote 64%). Hiervon wurden 33 Patienten einer Folgeprozedur nach drei bis 24 Monaten unterzogen (Median: 7 Monate). Im Mittel waren 2,6 Venen (0 bis 4) nicht isoliert (85 Venen bei 32 Patienten, 1 Patient mit AF-Rezidiv trotz anhaltender PVI). Alle Venen (einschl. der primär nicht zu isolierenden zwei Venen) konnten mit gekühlter Hochfrequenzstromablation erfolgreich ablatiert werden. 8 der 33 Re-PVI-Patienten hatten in der Nachbeobachtung zusätzlich Vorhofflimmern: 5 Patienten mit Tricuspidalkappenisthmus-abhängigem Vorhofflimmern (Ablation in gleicher Sitzung), 2 Patienten mit Flatterreentry abhängig von den PVI-Linien (Beseitigung durch Re-PVI), 1 Patient mit LA-Dach-abhängigem Vorhofflimmern. Zwischenzeitlich wurden zwei Patienten einer Drittprozedur unterzogen (mit 1 bzw. 2 erneut rekonnectierten PV).

**Komplikationen** Die Überwachung und später Komplikationen wurde durch folgende Maßnahmen sichergestellt: Echokardiographie nach PVI und am Folgetag. Oesophagoskopie bei allen Patienten am Folgetag. Schädel-MRT zum Ausschluss von Diffusionsstörungen bei 10 Patienten am folgendem Werktag. Computertomographie bzw. MRT der Pulmonalvenen oder Bestimmung der Flussgeschwindigkeit in den PV durch transoesophageale Echokardiographie initial routinemäßig, später nach klinischer Indikation (Belastungsdyspnoe, Infektnegung) bei 24 Patienten (MRT 10, CT 2, TEE 12) zum Ausschluss einer PV-Stenose.

- Ein Patient mit einer 70%-igen Stenose der rechten oberen PV (klinisch Belastungsdyspnoe NYHA II-III), behandelt durch Dilatation und Stentimplantation. Seither klinisch unauffällig, normale Flussgeschwindigkeit im TEE.
- Drei erythematöse Läsionen im Oesophagus, Abheilung nach 1 bzw. 2 Wochen. [7]
- Ein akuter Perikarderguss; Diagnose bei hämodynamischer Stabilität während der Prozedur unmittelbar nach Untersuchungsende. Komplikationslose Perikardpunktion.
- Ein Apoplex mit Hemiparese links: 77-jährige Patientin, PVI 2011 unter NMH-Bridging; nach drei Monaten verbleibender Sensibilitätsverlust an der Innenseite des linken Oberarmes. Nach Umstellung auf ununterbrochene orale Antikoagulation kein weiterer Fall mit neurologischer Symptomatik nach Ablation.
- Zwei operationsbedürftige Nachblutungen im Bereich der rechten Leiste am ersten bzw. dritten postprozeduralen Tag, beide unter „NMH-Bridging“. Unter lückenlos fortgeführter oraler Antikoagulation keine weiteren operationsbedürftigen Hämatomane an den Zugangsstellen.
- Die zehn Patienten mit MRT-Untersuchung des Cerebrums wiesen keine akuten Diffusionsstörungen im Sinne einer „silent cerebral ischemia“ auf.



## Literatur

1. Boukema 2012. JICE: Pulmonary vein isolation to treat paroxysmal atrial fibrillation: conventional versus multi-electrode radiofrequency ablation
2. Böttner 2011. Heart Rhythm: Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation
3. Bujaia 2010. PACE: Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized comparison between multielectrode catheter and point-by-point ablation
4. Callens 2012. Europace: HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural technique, patient management and follow-up, definitions, endpoints and research trial design
5. Cappato 2009. Circ Arrhythmia Electrophysiol 3: 32-38: Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation
6. Foredesott 2009. JCE 230: 1098-1101: Safe and rapid isolation of pulmonary veins using a novel circular ablation catheter and duty-cycled RF generator
7. Große Meininghaus 2012: Oesophagusläsionen nach Pulmonalvenenisolation mit phasenverschobener Radiofrequenz (PVAC): ist ein Temperaturmonitoring erforderlich? Poster Jahrestagung der Arbeitsgruppe Arrhythmie, Hamburg 2012
8. Herrero-Sikody 2011. JACC: Incidence of asymptomatic intracranial embolic events after pulmonary vein isolation: comparison of different atrial fibrillation ablation technologies in a multicenter study
9. Medtronic 2012: Phased RF customer presentation post ERACE
10. Mulder 2009. Europace: Long-term results of multi electrode pulmonary vein isolation with bipolar/unipolar RF-energy for paroxysmal AF
11. Schwarz 2012. Europace: European survey on efficacy of duty-cycled radiofrequency ablation for atrial fibrillation
12. Twigg 2012. Int J Cardiol: Duty-cycled unipolar/bipolar versus conventional radiofrequency ablation in paroxysmal and persistent atrial fibrillation
13. Verma 2012. Europace: Do procedural changes reduce the rate of asymptomatic cerebral embolism? Results from the ERACE trial
14. Wlaczek 2010. JCE 21: 398-405: Results of a short-term and long-term pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation using duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy
15. Wlaczek 2012: Investigation into causes of abnormal cerebral MRI findings following PVAC duty-cycled phased RF ablation for atrial fibrillation
16. Zeb 2011. J Invasive Cardiol: Single center experience of catheter ablation for atrial fibrillation using multi-electrode mapping and ablation catheters

DGM hat Vortragshonoreare von Medtronic erhalten, HZ hat keine Interessenkonflikte

- 13.4. (2021) 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

D. Grosse Meininghaus, K. Blembel, C. Waniek, J. Kruells-Muench,  
H. Ernst, T. Kleemann, J.C. Geller  
Heart Rhythm 18:926–934

# 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



Dirk Grosse Meininghaus, MD,\* Kai Blembel, MD,\* Claudia Waniek, PhD,\*<sup>†</sup>  
Juergen Kruells-Muench, MD,\* Helmut Ernst, MD,<sup>‡</sup> Tobias Kleemann, MD,<sup>‡</sup>  
J. Christoph Geller, MD<sup>§¶</sup>

From the \*Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Germany, <sup>†</sup>Thiem Research, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Germany, <sup>‡</sup>Department of Gastroenterology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Germany, <sup>§</sup>Division of Cardiology, Arrhythmia Section, Zentralklinik Bad Berka, Germany, and <sup>¶</sup>Otto-von-Guericke University School of Medicine, Magdeburg, Germany.

**BACKGROUND** Endoscopically detected esophageal lesions (EDELs) are common following pulmonary vein isolation (PVI) and may progress to atrioesophageal fistula (AEF).

**OBJECTIVE** The purpose of this study was to study (1) the benefit of luminal esophageal temperature (LET) monitoring and (2) the impact of esophagogastroduodenoscopy (EGD) in detecting EDEL and defining pre-existing lesions. The primary endpoint was the number of ablation-induced lesions.

**METHODS** Patients with atrial fibrillation were randomized to PVI with LET monitoring (LET[+]) or without LET monitoring (LET[-]). All patients underwent EGD before and after PVI. Ablation power at the left atrial (LA) posterior wall was limited to 25 W in all patients and was titrated to a minimum of 10 W guided by esophageal temperature in the LET[+] group.

**RESULTS** Eighty-six patients (age  $67 \pm 10$  years; 57% male) were included (44 LET[+], 42 LET[-]). PVI was achieved in all, and additional linear LA lesions were done in 50%. Eight patients developed

EDEL (6 LET[+], 2 LET[-];  $P = \text{NS}$ ). Whereas  $\text{LET} < 41^\circ\text{C}$  did not differentiate with regard to EDEL formation, temperature overshooting  $\geq 42^\circ\text{C}$  was associated with a higher risk for new EDEL. Two-thirds of patients showed incidental findings (esophagitis, gastric ulcer) on preprocedural EGD; 8 esophageal lesions were pre-existing. Four patients in the LET[+] group developed epistaxis following insertion of the probe.

**CONCLUSION** Monitoring of LET does not prevent ablation-induced esophageal lesions. Patients without temperature surveillance were not at higher risk, but temperatures  $\geq 42^\circ\text{C}$  were associated with increased likelihood of mucosal lesions.

**KEYWORDS** Atrial fibrillation; Atrioesophageal fistula; Esophageal lesions; Esophageal temperature monitoring; Esophagogastroduodenoscopy; Irrigated radiofrequency ablation; Pulmonary vein isolation

(Heart Rhythm 2021;18:926–934) © 2021 Heart Rhythm Society. All rights reserved.

## Introduction

Catheter ablation of atrial fibrillation (AF) has become a valuable treatment option,<sup>1</sup> but potential risks include esophageal lesions (ELs) and atrioesophageal fistula (AEF).

Although AEF formation is rare (1:1000),<sup>2–5</sup> its poor prognosis necessitates effective prevention. Luminal

esophageal temperature (LET) monitoring has been suggested, but temperature limits are still controversial.<sup>6–9</sup>

Mucosal ELs are common (10%–40%) after pulmonary vein isolation (PVI),<sup>3</sup> and their degree is related to the risk of fistula progression.<sup>10</sup> Upper gastrointestinal esophagogastroduodenoscopy (EGD) might detect lesions, thereby

Funding sources: The authors have no funding sources to disclose. Disclosures: Dr Geller is a consultant for Abbott, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, and Pfizer; and has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, and Abbott. All other authors have reported that they have relationships relevant to the contents of this paper to disclose. **Address reprint requests and correspondence:** Dr Dirk Grosse Meininghaus, Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, Germany. E-mail address: [dirk\\_gm@t-online.de](mailto:dirk_gm@t-online.de).

guiding therapy to prevent progression and fistula formation. On the one hand, lesions might be pre-existing or caused by mechanical instrumentation (and thus not prone to progression).<sup>11</sup> On the other hand, pre-existing inflammation (eg, reflux-induced esophagitis) might facilitate lesion generation and progression, and thereby influence procedure planning.<sup>6</sup> The purpose of this study was to (1) evaluate the value of LET monitoring in preventing ablation-induced endoscopically detected esophageal lesions (EDELs) and (2) assess the incidence of pre-existing pathology of the upper gastrointestinal tract (detected by preprocedural EGD).

## Methods

### Population

Between August 2018 and June 2020, 96 consecutive patients undergoing radiofrequency (RF) energy wide antral circumferential ablation (WACA) PVI were screened. The inclusion and exclusion criteria are summarized in [Table 1](#). Informed written consent was received from all patients at least 24 hours before the first examination.

### Procedures

#### Preprocedural examination

All patients underwent transesophageal echocardiography to exclude left atrial (LA) thrombi, EGD to detect pre-existing ELs, and computed tomographic (CT) scan to define pulmonary vein (PV) and LA anatomy. Within the CT slices, the esophageal course was carefully marked, and the minimal distances of the anterior esophageal wall to the left atrial posterior wall (LAPW) were measured.

#### Ablation

In addition to WACA in all patients, linear LA lesions (eg, roof line between the superior PVs, inferior line between the lower PVs, LAPW box isolation by both, superoseptal mitral isthmus line between the right superior PV and mitral

annulus) and/or a tricuspid isthmus line were performed when atrial macroreentry was observed or voltage criteria for LA substrate ( $<0.5$  mV) were met.<sup>12</sup> Entrance and exit block of all PVs and bidirectional block of linear lesions were confirmed by differential pacing maneuvers.

Direct oral anticoagulants were withheld on the morning of the procedure, Vitamin K antagonists were not interrupted.

Patients were randomized in 1:1 fashion to PVI with LET monitoring (LET[+]) vs without LET monitoring (LET[-]). Although esophageal movement may occur, distances within the CT slices were used as estimates for the proximity of the esophagus ([Supplemental Table A](#)). In the LET[+] group, the multipolar LET probe (S-Cath, Circa Scientific, LLC, Englewood, CO) was positioned transnasally behind the entire longitudinal expansion of the LA (controlled by fluoroscopy).

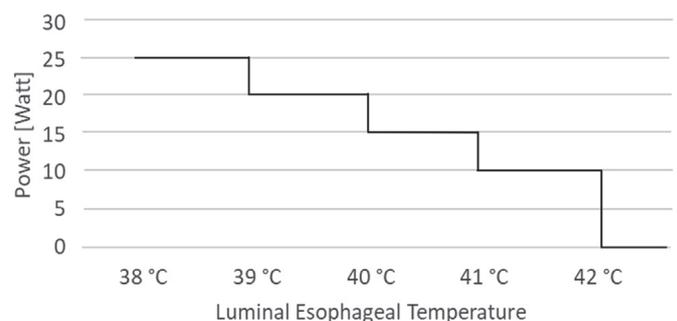
Following insertion of 2 transseptal sheaths (Agilis, SL1, Abbott Inc, Chicago, IL), a 3-dimensional electroanatomic LA reconstruction (EnSite Precision, Abbott) was achieved with a high-density mapping catheter (HD-Grid, Abbott) in sinus rhythm. If AF was present, electrical cardioversion was performed. Ablation was done with an irrigated RF ablation catheter with wall contact force monitoring (TactiCath, Abbott) in a point-by-point fashion. Contact force 10–30g and lesion size index (LSI)  $>4.5$  on the anterior wall and 3.5 on the posterior wall were attempted.

Ablation on the anterior LA wall was performed with a maximum power of 40 W. For the inferior and posterior parts of the WACA lesions and the inferior LA line, maximum power was set to 25 W. If the operator noted patient discomfort (rising blood pressure, unrest) or in patients with pre-existing esophagitis, power was reduced to 20 W in the LET[-] patients. In LET[+] patients, the maximum energy at the LAPW was titrated according to LET following a predefined regimen ([Figure 1](#)). In summary, if LET exceeded 39°C, power was reduced stepwise for each degree temperature rise down to 10 W  $\geq 41^\circ\text{C}$ . RF was stopped at 42°C. After normalization of LET, ablation was continued at a spot 8 mm (2 ablation tags of 4-mm diameter each) distant and, if LSI was  $\leq 3.5$ , was returned to the point where ablation had been previously stopped.

Ablation lesion parameters (duration, power, and energy applied; calculated indices LSI and force-time integral)

**Table 1** Inclusion and exclusion criteria and endpoints

|  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| Inclusion criteria   |                                       |
| Consecutive patients   | $>18$ years of age                    |
| Paroxysmal or persistent atrial fibrillation   |                                       |
| Wide antral circumferential radiofrequency energy pulmonary vein isolation   |                                       |
| Written informed consent provided  |                                       |
| Exclusion criteria   |                                       |
| Left atrial thrombus in transesophageal echocardiography   |                                       |
| Pulmonary vein isolation by different approaches (eg, cryoballoon)   |                                       |
| Valvular heart disease   | $\geq$ second degree (4-degree scale) |
| Primary study endpoint   |                                       |
| New endoscopically detected esophageal lesions by ablation-induced effects, with/without luminal esophageal temperature monitoring |                                       |
| Secondary endpoints  |                                       |
| Pre-existing esophageal lesions  |                                       |
| Incidental findings in the upper gastrointestinal tract  |                                       |



**Figure 1** Power-reduction driven by luminal esophageal temperature.

**Table 2** Patient characteristics and procedural data

|  | Overall (N = 86)       | LET[+] (n = 44)        | LET[-] (n = 42)        | P value LET | EDEL[+] (n = 8)       | EDEL[-] (n = 78)       | P value EDEL |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|-------------|-----------------------|------------------------|--------------|
| <b>Patient characteristics</b>                     |                        |                        |                        |             |                       |                        |              |
| Age (yr)   | 66.8 ± 9.7             | 66.7 ± 9.6             | 67.0 ± 9.9             | .842        | 68.4 ± 5.3            | 66.7 ± 10.1            | .988         |
| Male   | 49 (57.0)              | 25 (56.8)              | 24 (57.1)              | 1           | 3 (37.5)              | 46 (59.0)              | .28          |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )               | 29.0 ± 5.2             | 30.0 ± 5.5             | 28.0 ± 4.7             | .074        | 29.3 ± 5.0            | 29.0 ± 5.2             | .710         |
| <b>Type of atrial fibrillation</b>                 |                        |                        |                        |             |                       |                        |              |
| Paroxysmal   | 36 (41.9)              | 18 (40.9)              | 18 (42.9)              | 1           | 4 (50.0)              | 32 (41.0)              | .72          |
| Persistent   | 50 (58.1)              | 26 (59.1)              | 24 (57.1)              | 1           | 4 (50.0)              | 46 (59.0)              | .72          |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score       | 3.3 ± 1.4              | 3.5 ± 1.4              | 3.1 ± 1.4              | .175        | 3.1 ± 1.1             | 3.3 ± 1.4              | .814         |
| LA diameter (mm)                                   | 47.2 ± 6.7             | 46.4 ± 6.2             | 48.0 ± 7.1             | .294        | 45.9 ± 4.5            | 47.3 ± 6.9             | .432         |
| LV ejection fraction (%)                           | 60.7 ± 8.5             | 59.5 ± 9.2             | 62.0 ± 7.6             | .354        | 61.4 ± 7.5            | 60.6 ± 8.7             | .893         |
| Hospital stay (days)                               | 5.1 ± 2.8              | 5.3 ± 3.0              | 4.8 ± 2.6              | .581        | 7.8 ± 1.3             | 4.8 ± 2.8              | <b>.001</b>  |
| <b>Procedure type</b>                              |                        |                        |                        |             |                       |                        |              |
| Primary intervention, WACA-PVI alone               | 41 (47.7)              | 20 (45.5)              | 21 (50.0)              | .829        | 4 (50.0)              | 37 (47.4)              | 1            |
| Primary intervention, WACA + additional LA lesions | 41 (47.7)              | 23 (52.3)              | 18 (40.9)              | .398        | 3 (37.5)              | 38 (48.7)              | .716         |
| Redo procedure, WACA-PVI alone                     | 2 (2.3)                | —                      | 2 (4.8)                | .236        | —                     | 2 (2.6)                | 1            |
| Redo procedure, WACA + additional LA lesions       | 2 (2.3)                | 1 (2.3)                | 1 (2.4)                | 1           | 1 (12.5)              | 1 (1.3)                | .178         |
| <b>Procedural details</b>                          |                        |                        |                        |             |                       |                        |              |
| Fluoroscopy dose (μGy/m <sup>2</sup> )             | 691.8 (376.5 – 1142.9) | 540.7 (399.6 – 1038.9) | 766.0 (367.4 – 1150.9) | .409        | 692.3 (457.2 – 933.3) | 691.8 (367.4 – 1179.3) | .911         |
| Procedural duration (min)                          | 188.8 ± 46.8           | 185.9 ± 43.2           | 191.8 ± 50.6           | .924        | 183.8 ± 39.0          | 189.3 ± 47.7           | .887         |
| General anesthesia LA linear lesions               | 7 (8.1)                | 5 (11.4)               | 2 (4.8)                | .43         | 0 (0)                 | 7 (9.0)                | 1            |
| LA posterior wall box lesion                       | 20 (23.3)              | 11 (25.0)              | 9 (21.4)               | .80         | 4 (50.0)              | 16 (20.5)              | .08          |
| Mitral isthmus line                                | 36 (41.9)              | 20 (45.5)              | 16 (38.1)              | .43         | 3 (37.5)              | 33 (42.3)              | .90          |
| LA roof line                                       | 18 (20.9)              | 10 (22.7)              | 8 (19.1)               | .79         | 0 (0)                 | 18 (23.1)              | .20          |

Values are given as mean ± SD, n (%), or median (interquartile range [1st–3rd quartile]), unless otherwise indicated. Statistically significant P values are in bold. EDEL[+]/EDEL[-] = patients with/without new endoscopically detected esophageal lesion (EDEL); LA = left atrium; LET[+]/LET[-] = patients with/without luminal esophageal temperature monitoring (LET); LV = left ventricle; PVI = pulmonary vein isolation; WACA = wide antral circumferential ablation.

**Table 3** Lesion characteristics (overall and LAPW)

|  | Overall (N = 74)*           | LET[+] (n = 37)*            | LET[-] (n = 37)*            | P value LET | EDEL[+] (n = 8)             | EDEL[-] (n = 66)*           | P value EDEL |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>Lesions (overall)</b>               |                             |                             |                             |             |                             |                             |              |
| Ablation duration (s)                  | 3978 ± 1121                 | 3929 ± 1101                 | 4027 ± 1153                 | .737        | 4175 ± 670                  | 3954 ± 1165                 | .365         |
| Contact force (g)                      | 15.6 ± 1.8 (10.9, 19.3)     | 15.5 ± 1.8 (10.9, 19.3)     | 15.7 ± 1.7 (11.3, 19.1)     | .520        | 16.4 ± 2.0 (13.1, 19.3)     | 15.5 ± 1.7 (10.9, 19.1)     | .153         |
| Lesion size index (all lesions)        | 998 ± 358 (385, 2050)       | 987 ± 348 (385, 1846)       | 1010 ± 372 (538, 2050)      | .850        | 1014 ± 314 (571, 1505)      | 997 ± 365 (385, 2050)       | .695         |
| Lesion size index (per lesion)         | 5.2 ± 0.5 (4.2, 6.1)        | 5.2 ± 0.5 (4.2, 6)          | 5.1 ± 0.5 (4.2, 6.1)        | .472        | 4.9 ± 0.5 (4.3, 5.6)        | 5.2 ± 0.5 (4.2, 6.1)        | .113         |
| Force-time integral (all lesions)      | 62233 ± 19075               | 60712 ± 16418               | 63753 ± 21530               | .905        | 67975 ± 11203               | 61537 ± 19763               | .156         |
| Force-time integral (per lesion)       | 299 ± 67 (196, 611)         | 305 ± 78 (198, 611)         | 292 ± 54 (196, 417)         | .677        | 301 ± 60 (243, 417)         | 298 ± 68 (196, 611)         | .781         |
| Energy (kJ) (all lesions)              | 119.9 ± 37.7 (52.7, 234.3)  | 123.7 ± 40.0 (52.7, 234.3)  | 116.2 ± 35.5 (67.2, 233.4)  | .417        | 121.9 ± 35.0 (78.7, 167.1)  | 119.7 ± 38.3 (52.7, 234.3)  | .882         |
| Energy (J) (per lesion)                | 571 ± 115 (269, 933)        | 606 ± 115 (444, 933)        | 537 ± 106 (269, 719)        | <b>.035</b> | 520 ± 50 (444, 608)         | 577 ± 119 (269, 933)        | .115         |
| Power (W) (per lesion)                 | 30.2 ± 3.9 (23.6, 38.3)     | 31.6 ± 3.7 (23.6, 38.3)     | 28.9 ± 3.6 (23.8, 35.6)     | <b>.002</b> | 28.9 ± 5.0 (23.6, 35.7)     | 30.4 ± 3.7 (23.8, 38.3)     | .308         |
| <b>Lesions at LAPW</b>                 |                             |                             |                             |             |                             |                             |              |
| Ablation duration (s)                  | 1564 ± 508 (751, 3177)      | 1535 ± 485 (751, 3177)      | 1592 ± 534 (821, 3090)      | .762        | 1738 ± 364 (1262, 2319)     | 1542 ± 521 (751, 3177)      | .156         |
| Contact force (g)                      | 16.2 ± 2.1 (11.5, 20.6)     | 16.1 ± 2.1 (11.8, 20.6)     | 16.3 ± 2.1 (11.5, 19.6)     | .619        | 17.1 ± 2.6 (11.8, 20.6)     | 16.1 ± 2.1 (11.5, 20)       | .195         |
| Lesion size index (all lesions)        | 357 ± 153 (138.3, 925)      | 341 ± 136 (138, 838)        | 372 ± 168 (178, 925)        | .385        | 375 ± 102 (251, 533)        | 355 ± 158 (138, 925)        | .356         |
| Lesion size index (per lesion)         | 4.6 ± 0.5 (3.7, 5.9)        | 4.6 ± 0.6 (3.7, 5.8)        | 4.6 ± 0.5 (3.7, 5.9)        | .875        | 4.3 ± 0.4 (3.7, 5)          | 4.7 ± 0.5 (3.7, 5.9)        | .079         |
| Force-time integral (all LAPW lesions) | 25349 ± 8806 (10049, 53918) | 24962 ± 8297 (10049, 48270) | 25736 ± 9387 (11599, 53918) | .983        | 29407 ± 5245 (22173, 38693) | 24857 ± 9047 (10049, 53918) | .052         |
| Force-time integral (per LAPW lesion)  | 307 ± 80 (167, 558)         | 322 ± 89 (167, 558)         | 293 ± 69 (196, 483)         | .117        | 308 ± 83 (215, 461)         | 307 ± 81 (167, 558)         | .993         |
| Energy (kJ) (all LAPW lesions)         | 38.4 ± 15.6 (19.6, 104.2)   | 38.6 ± 14.7 (19.6, 87.8)    | 38.2 ± 16.7 (19.7, 104.2)   | .927        | 40.8 ± 10.8 (25.6, 59.3)    | 38.1 ± 16.2 (19.6, 104.2)   | .292         |
| Energy (J) (per LAPW lesion)           | 458 ± 105 (291, 771)        | 489 ± 114 (315, 771)        | 426 ± 86 (291, 627)         | <b>.024</b> | 409 ± 33 (365, 462)         | 464 ± 109 (291, 771)        | .156         |
| Power (W)† (per LAPW lesion)           | 24.9 ± 3.8 (18, 39.1)       | 25.8 ± 4.2 (18, 39.1)       | 23.9 ± 3.1 (18.4, 33.4)     | <b>.017</b> | 24.1 ± 4.6 (18, 30.8)       | 25.0 ± 3.7 (18.4, 39.1)     | .444         |

Values are given as mean ± SD or mean ± SD (minimum, maximum) unless otherwise indicated. Statistically significant P values are in bold.

LAPW = left atrial posterior wall; other abbreviations as in Table 2.

\*For technical reasons, data for 12 patients are missing (7 LET[+], 5 LET[-], all without EDEL). There were no differences in baseline and procedural parameters for patients with lost technical data.

†LAPW lesions: Power for the inferior and posterior parts of the WACA and the left atrial floor line was limited to 25 W. Lesions for roof lines and singular touch-up lesions to isolate the pulmonary veins reached up to 40 W.

were analyzed separately for the lesion set overall and at the LAPW, the latter being related to the risk of esophageal injury.

#### Postprocedural follow-up

Patients were monitored for 48 hours after the procedure. Proton pump inhibitor therapy (pantoprazole 40 mg) was started for 6 weeks. Repeat EGD was performed within 24–72 hours after PVI. New ELs were classified according to the Kansas City classification (KCC).<sup>10</sup> Detection of EDEL led to doubling of the proton pump inhibitor dose and liquid diet. EGD was repeated after 4–7 days to confirm healing. A telephone call was made to the patient after 30–45 days to cover the delay reported for AEF formation and to ensure freedom from late complications. The primary care physicians performed and transferred the results of physical examinations, 12-lead-electrocardiograms, and Holter recordings after 3 months and after they were symptom-triggered. The study was approved by the ethics committee of the Medical Association of Brandenburg/Germany and performed in accordance with Good Clinical Practice principles and the Declaration of Helsinki.

#### Statistical analysis

Assuming an incidence of ablation-induced ELs without LET monitoring of 40%, a reduction by strict LET surveillance, and power reduction by two-thirds (to 13%), and given an alpha-error of 0.05 and a power of 80%, the calculated sample size was 42 in each group. Continuous variables are given as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range [1st–3rd quartiles]), as appropriate. All continuous data were checked for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. Differences between 2 groups were investigated using the unpaired Student *t* test/Welch test or Mann-Whitney *U* test. All categorical data were compared by Fisher exact test and expressed as number (percentage). Two-sided  $P < .05$  was considered significant. Analyses were carried out using the open source software R Version 3.6.3 (The R Foundation).

## Results

### Patient data

Ninety-six patients were screened. Ten were excluded (different ablation strategies in 5, pericardial tamponade following transseptal puncture in 1, technical reasons in 1, withdrawn consent in 3). The remaining 86 patients followed the study protocol and completed follow-up. Forty-four patients were randomized to LET[+] and 42 to LET[-]. Of the patients, 57% were male, mean age was  $67 \pm 10$  years, and mean CHADS<sub>2</sub>VA<sub>2</sub>Sc score was  $3.3 \pm 1.4$ .

Patient characteristics were balanced between groups except for history of prior stroke, which was more prevalent in the LET[+] group (Table 2, and Supplemental Tables B and C).

### Procedural data

Procedural parameters are listed in Table 2. Of the patients, 95.4% had their first intervention, 4.6% had a redo procedure, and additional LA lesions were performed in 50%. PVI was achieved for all WACA and bidirectional conduction block for all linear lesions. Posterior wall isolation ( $n = 20$ ) was sometimes challenging, presumably due to epicardial insertions of septopulmonary bundles.<sup>13</sup>

PVI was routinely performed with patients under conscious sedation. Seven of 86 patients were treated with general anaesthesia. The type of sedation did not alter the probability of ELs.

### Ablation lesion parameters

Lesion parameters are listed in Table 3. Mean LSI of all LA lesions was  $5.2 \pm 0.5$ , with a contact force of  $15.6 \pm 1.8$ g and average power of  $30.2 \pm 3.9$  W per lesion. For the separate analysis of LAPW, mean LSI was  $4.6 \pm 0.5$ , with power of  $24.9 \pm 3.8$  W.

There was significantly higher power and energy per lesion in the LET[+] group, both for the whole lesion set ( $606 \pm 115$  J vs  $537 \pm 106$  J;  $P = .035$ ; and  $31.6 \pm 3.7$  W vs  $28.9 \pm 3.6$  W;  $P = .002$ ) and the LAPW lesions ( $489 \pm 114$  J vs  $426 \pm 86$  J;  $P = 0.024$ ; and  $25.8 \pm 4.2$  W vs  $23.9 \pm 3.1$  W;  $P = .017$ ). Ablation duration, LSI, and distribution of additional LA lesions were not different between patients with and those without LET monitoring.

### ELs

In the EGD performed after  $1.3 \pm 0.7$  days (range 1–3), 8 patients showed new ELs (EDEL[+]) (6 LET[+], 2 LET[-]). Lesion severity was not different between LET[+] and LET[-] patients (Table 4, and Figure 2). Within the LET[+] group (44 patients), 6 developed EDEL and 38 did not (EDEL[-]). There was a trend for an increased likelihood of EDEL with LET  $\geq 41^\circ\text{C}$  (observed in 100% with and 58% without EDEL;  $P = .07$ ) and a significant difference for LET  $\geq 42^\circ\text{C}$  (overshooting temperature rise after cessation of RF), which was observed in 83% with and 21% without EDEL ( $P < .006$ ). With LET  $\geq 42^\circ\text{C}$ , the relative risk of EDEL was 3.96 (95% confidence interval 1.94–8.07). The highest observed temperature was  $43.4^\circ\text{C}$  (rise of  $7.5^\circ\text{C}$ ).

Patient characteristics, procedural data and ablation lesion parameters were not different between patients with ( $n = 8$ ) and those without ( $n = 78$ ) new EDEL (Tables 2 and 3). The increased power and applied energy in the LET[+] group did not result in differences between EDEL[+] and EDEL[-]. However, 4 of 8 patients (50%) with EDEL had LAPW box isolation performed ( $P = \text{NS}$ ).

All 8 patients with EDEL were asymptomatic. All lesions resolved with conservative treatment, controlled by an additional EGD  $4.4 \pm 1.2$  days (range 4–7) after PVI. CT scan in patients with KCC type 2 lesions (Figure 3) excluded mediastinitis and perforation. Endoscopic ultrasound performed in only 2 patients with mucosal ulcers showed discrete

**Table 4** Esophageal lesions and LET recordings

|  | Overall (N = 86) | LET[+] (n = 44) | LET[-] (n = 42) | P value LET | EDEL[+] (n = 8) | EDEL[-] (n = 78) | P value EDEL |
|--|------------------|-----------------|-----------------|-------------|-----------------|------------------|--------------|
| Pre-existing esophageal pathologies (EGD before PVI) |                  |                 |                 |             |                 |                  |              |
| Patient population                                   | 86 (100)         | 44* (51.2)      | 42† (48.8)      |             | 8‡ (9.3)        | 78§ (90.7)       |              |
| No. of patients with pre-existing lesions            | 24 (27.9)        | 11 (25.0)       | 13 (31.0)       | .633        | 4 (50.0)        | 20 (25.6)        | .211         |
| Mucosal metaplasia (short Barrett)                   | 7 (8.1)          | 3 (6.8)         | 4 (9.5)         | .710        | 1 (12.5)        | 6 (7.7)          | .508         |
| Esophagitis by acidic reflux                         | 11 (12.8)        | 6 (13.6)        | 5 (11.9)        | 1           | 1 (12.5)        | 10 (12.8)        | 1            |
| Candidal esophagitis                                 | 2 (2.3)          | —               | 2 (4.8)         | .236        | —               | 2 (2.6)          | 1            |
| Mucosal erosion or erythema                          | 4 (4.7)          | 3 (6.8)         | 1 (2.4)         | .616        | 1 (12.5)        | 3 (3.8)          | .328         |
| EDEL thermally induced (EGD following PVI)†          |                  |                 |                 |             |                 |                  |              |
| New esophageal lesions                               | 8 (9.3)          | 6 (13.6)        | 2 (4.8)         | .27         | 8 (100)         | —                | —            |
| KCC-1 (erosion)                                      | 3 (3.5)          | 2 (4.5)         | 1 (2.4)         | 1           | 3 (37.5)        | —                | —            |
| KCC-2a (shallow ulcer)                               | 4 (4.7)          | 4 (9.1)         | —               | .12         | 4 (50.9)        | —                | —            |
| KCC-2b (deep ulcer)                                  | 1 (1.2)          | —               | 1 (2.4)         | .49         | 1 (12.5)        | —                | —            |
| KCC-3 (perforation)                                  | —                | —               | —               | —           | —               | —                | —            |
| Esophageal temperature recordings*                   |                  |                 |                 |             |                 |                  |              |
| No. of patients with LET monitoring                  | —                | 44 (51.2)       | —               | —           | 6 (75.0)        | 38 (48.7)        | .27          |
| Max. LET ≥40°C                                       | —                | 35 (79.5)       | —               | —           | 6               | 29 (76.3)        | .32          |
| Max. LET ≥41°C                                       | —                | 28 (63.6)       | —               | —           | 6 (100)         | 22 (57.9)        | .07          |
| Max. LET ≥42°C                                       | —                | 13 (29.5)       | —               | —           | 5 (83.3)        | 8 (21.1)         | <b>.006</b>  |

Values are given as n (%) unless otherwise indicated. Statistically significant P values are in bold.

EGD = esophagogastroduodenoscopy; KCC = Kansas City classification; other abbreviations as in Table 2.

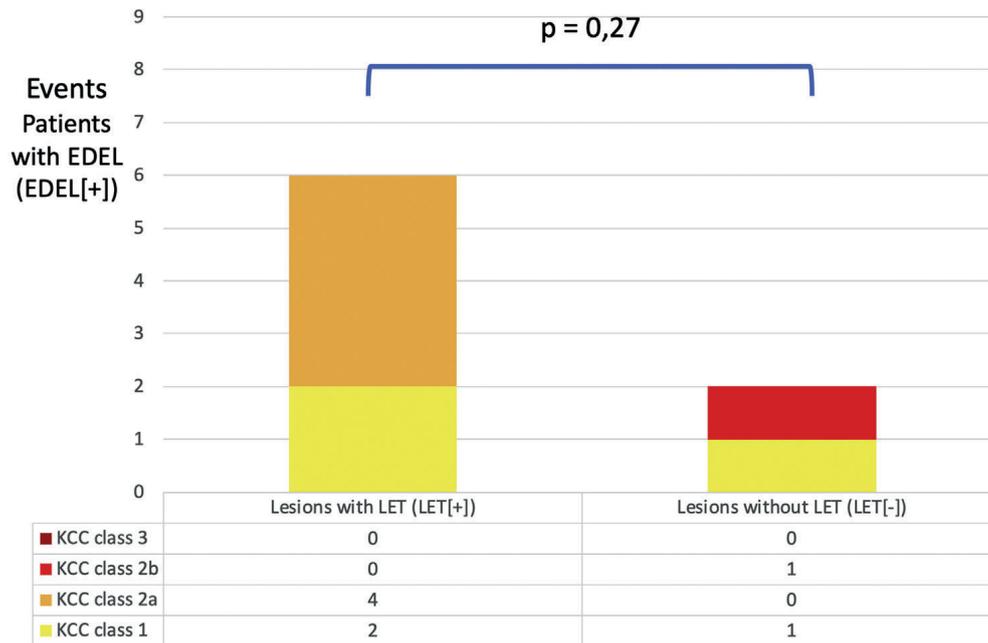
\*LET[+] (n = 44) (6 EDEL[+]/2 EDEL[-])

†LET[-] (n = 42) (2 EDEL[+]/40 EDEL[-])

‡EDEL[+] (n = 8) (6 LET[+]/2 LET[-])

§EDEL[-] (n = 78) (38 LET[+]/40 LET[-])

### Thermally-induced Endoscopically Detected Esophageal Lesions (EDEL) with/without Luminal Esophageal Temperature (LET) Monitoring



KCC – Kansas City Classification (Yarlagadda et al., 2019)

1 – erosion; 2a – shallow ulcer; 2b – deep ulcer; 3 – perforation

Figure 2 Esophageal lesions with/without esophageal temperature monitoring.

interstitial edema in 1. Hospital stay (routinely 4 days) was significantly longer in patients with EDEL ( $7.8 \pm 1.3$  days vs  $4.8 \pm 2.8$  days;  $P = .001$ ).

#### Pre-existing ELs

Eight lesions in the esophagus were classified as nonthermal lesions based on the results of preprocedural EGD. Pre-existing esophagitis in 13 patients led to a reduction of the maximum power at the LAPW to 20 W (Figure 4). Incidental EGD findings were seen in 53 patients (62%) (Supplemental Table C). Ulcers (gastric in 3 patients, duodenal in 1) and a submucous antral tumor (in 1 patient) led to further endoscopic workup.



Figure 3 Ablation-induced deep esophageal ulcer (Kansas City classification 2b).

#### Adverse events

Adverse events consisted of 3 access site complications (2 arteriovenous fistula with conservative treatment, 1 aneurysm with interventional cure) and 2 pericardial tamponades requiring pericardiocentesis. One patient exhibited temporary right-sided hemiparesis with complete resolution during the hospital stay. Four of 44 patients experienced nasopharyngeal bleeding following LET probe insertion (PVI completed in all).

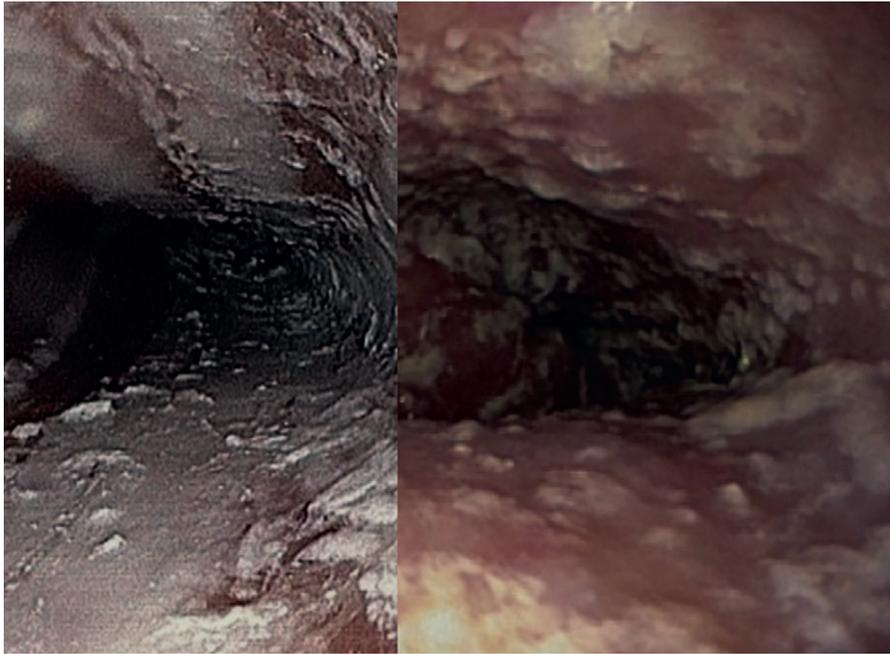
#### Clinical outcome

No patient died or reported signs of delayed esophageal perforation. Hospital readmissions and primary care physician records identified 19 (22%) arrhythmia relapses (AF, atrial flutter, or tachycardia) within the first 3 months: 12 in the LET[+] group (3 with EDEL) and 7 in LET[-] (all without EDEL). The early recurrence rate was not significantly different between the groups.

#### Discussion

##### Main results

(1) Eight of 86 patients (9.3%) developed EDEL, and despite the sophisticated power reduction scheme used at the LAPW, LET monitoring was not associated with fewer lesions. (2) Thirty-five of 44 patients (79.5%) in the LET[+] group had at least 1 temperature rise  $>40^\circ\text{C}$ . (3)  $\text{LET} \geq 42^\circ\text{C}$  (overshoot after RF cessation) showed a significantly higher incidence of



**Figure 4** Pre-existing reflux esophagitis (**left**) and candidal esophagitis (**right**).

EDEL. (4) With LET  $<42^{\circ}\text{C}$ , there was no difference in patient characteristics, procedural data, esophageal proximity, pre-existing vulnerability, and ablation lesion characteristics (overall and at the LAPW) between patients with and those without EDEL. (5) The significantly higher transferred energy and applied power in the LET[+] group might be due to a false sense of safety (early alert) with the LET probe. (6) None of the patients developed AEF.

### Comparison with the literature

The guidelines recommend power reduction at the LAPW to prevent esophageal injury.<sup>1</sup> However, 1 study demonstrated minimal incidence of ELs with  $\leq 25\text{-W}$  limit,<sup>14</sup> whereas others reported LET rise for one-third of patients with  $\leq 20\text{ W}$  and  $8\% \leq 10\text{ W}$ .<sup>8</sup> Similarly, esophageal temperature limits are still debated. Some studies recommend a temperature limit of  $40^{\circ}\text{C}$ – $41^{\circ}\text{C}$  to prevent ELs<sup>6</sup>; others detected lesions in up to one-third of patients with LET as low as  $38.5^{\circ}\text{C}$  or even without any LET rise<sup>7–9</sup>; and ongoing LET rise for  $18 \pm 5$  seconds (range 11–34) with an overshoot of  $5^{\circ}\text{C}$  has been described after RF cessation.<sup>15</sup> In contrast, a distance of 20 mm prevented any temperature rise.<sup>15</sup>

The rather high (compared with some previous studies) cutoff LET of  $42^{\circ}\text{C}$  used in the present study (in combination with a sophisticated temperature-driven power reduction down to 10 W) may have influenced the findings. Excess LET  $\geq 42^{\circ}\text{C}$  was the sole predictor of EDEL formation, possibly because temperature was allowed to rise to that value before RF energy was stopped. However, ablation without LET information was not associated with an increase of ELs.

Endoscopic ultrasound was not performed routinely. Thus, we cannot draw conclusions regarding periesophageal injury.

The results presented are in line with previous studies. Halbfass et al<sup>9</sup> limited power to  $\leq 25\text{ W}$  if LET exceeded  $39.0^{\circ}\text{C}$ . EDEL were reported in 8.8% of patients, with no benefit in the LET-monitored group.<sup>9</sup> Two recent studies also stressed the lack of preventive effect of LET monitoring. A randomized study using a different LET probe (Sensitherm, FIAB, Firenze, Italy), with power of 25 W at the LAPW and LET limit of  $41^{\circ}\text{C}$ , showed maximum LET  $\geq 45^{\circ}\text{C}$ , and EDEL in 10 of 90 of the monitored patients and 8 of 90 of the nonmonitored patients ( $P = \text{NS}$ ).<sup>16</sup> In another study using the S-Cath probe with high-power (50 W) ablation and LET cutoff of  $39^{\circ}\text{C}$ , there was no difference in EDEL with (2/60 patients) or without (1/60) LET monitoring ( $P = \text{NS}$ ).<sup>17</sup>

Despite the widespread use of temperature probes to monitor LET during PVI, no reduction of EDEL or AEF formation has been demonstrated over the past years.<sup>18</sup>

### Clinical perspective and outlook

From our results and the data reported in the literature, LET monitoring is not able to define a safety margin. Therefore, the search for a reliable indicator of esophageal impairment is ongoing. The incidence of (much more frequent) EDEL might still be a better endpoint for future studies evaluating preventive strategies than (extremely rare) fistula itself. Given the lack of clinical benefit, the risk of LET probe insertion (mucosal tears, bleeding on anticoagulation) must be considered.

Due to the high negative predictive value of EDEL exclusion,<sup>10</sup> routine endoscopy following PVI (currently the only way to detect mostly asymptomatic EDEL) may be worthwhile to assess AEF risk. EGD before PVI also merits consideration because reflux-induced esophagitis with chronic inflammation presumably is a key factor in lesion progression.<sup>19</sup>

### Study limitations

The small number of patients and the single-center nature limit conclusions from this study. Alternative ablation concepts and energies (eg, cryoablation) most likely will behave differently. The limited follow-up does not allow conclusions regarding long-term efficacy with the ablation settings used.

### Conclusion

LET monitoring does not reduce the number of EDELS. The search for predictors and indicators of AEF is ongoing. Tissue-selective ablation energy forms are promising methods to prevent EDEL.<sup>20</sup> Preprocedural EGD might be relevant if future larger studies confirm the impact of pre-existing esophagitis on ablation timing and strategy.

### Appendix

#### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.02.003>.

### References

- Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2017;14:e275–e444.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–38.
- Kapur S, Barbhaiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal injury and atrioesophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2017;136:1247–1255.
- Medeiros De Vasconcelos JT, Filho S, Atie J, et al. Atrial-oesophageal fistula following percutaneous radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: the risk still persists. *Europace* 2017;19:250–258.
- Barbhaiya CR, Kumar S, Guo Y, et al. Global survey of esophageal injury in atrial fibrillation ablation: characteristics and outcomes of esophageal perforation and fistula. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:143–150.
- Knopp H, Halm U, Lamberts R, et al. 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;11:574–578.
- Halm U, Gaspar T, Zachaus M, et al. Thermal esophageal lesions after radiofrequency catheter ablation of left atrial arrhythmias. *Am J Gastroenterol* 2010;105:551–556.
- Singh SM, d'Avila A, Doshi SK, et al. Esophageal injury and temperature monitoring during atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1:162–168.
- Halbfass P, Muller P, Nentwich K, et al. Incidence of asymptomatic oesophageal lesions after atrial fibrillation ablation using an oesophageal temperature probe with insulated thermocouples: a comparative controlled study. *Europace* 2017;19:385–391.
- Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm* 2019;16:204–212.
- Freitas-Ferraz AB, Bernier M, Vaillancourt R, et al. Safety of transesophageal echocardiography to guide structural cardiac interventions. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:3164–3173.
- Sim I, Bishop M, O'Neill M, Williams SE. Left atrial voltage mapping: defining and targeting the atrial fibrillation substrate. *J Interv Card Electrophysiol* 2019;56:213–227.
- Mahajan R, Thiagarajah A, Lau DH, Sanders P. Single ring isolation for atrial fibrillation ablation: How to do it and avoid the esophagus. *HeartRhythm Case Rep* 2020;6:169–173.
- Blockhaus C, Muller P, Vom Dahl S, et al. Low incidence of esophageal lesions after pulmonary vein isolation using contact-force sensing catheter without esophageal temperature probe. *Int Heart J* 2017;58:880–884.
- Barbhaiya CR, Kogan EV, Jankelson L, et al. Esophageal temperature dynamics during high-power short-duration posterior wall ablation. *Heart Rhythm* 2020;17(5 Pt A):721–727.
- Schoene K, Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal Probe Evaluation in Radiofrequency Ablation of Atrial Fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace* 2020;22:1487–1494.
- Chen S, Schmidt B, Seegeer A, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation using ablation index-guided high power (50 W) for pulmonary vein isolation: with or without esophageal temperature probe? (the AI-HP ESO II). *Heart Rhythm* 2020;17:1833–1840.
- Kadado AJ, Akar JG, Hummel JP. Luminal esophageal temperature monitoring to reduce esophageal thermal injury during catheter ablation for atrial fibrillation: a review. *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:264–271.
- Martinek M, Hassanein S, Bencsik G, et al. Acute development of gastroesophageal reflux after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2009;6:1457–1462.
- Reddy VY, Koruth J, Jais P, et al. Ablation of atrial fibrillation with pulsed electric fields: an ultra-rapid, tissue-selective modality for cardiac ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:987–995.

## Supplement

### Supplement A:

#### Minimal distances of PV ostia and LAPW to the anterior esophageal wall (CT slices)

|                                 | Overall<br>n=86     | LET[+]<br>n=44      | LET[-]<br>n=42      | p-value<br>LET | EDEL[+]<br>n=8      | EDEL[-]<br>n=78     | p-value<br>EDEL |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|-----------------|
| Eso - LSPV ostium distance [mm] | 5.0<br>(3.2–9.1)    | 5.0<br>(3.7–6.8)    | 5.6<br>(3.1–9.9)    | 0.487          | 2.6<br>(2.1–3.8)    | 5.7<br>(3.9–9.5)    | <b>0.007</b>    |
| Eso - LIPV ostium distance [mm] | 2.7<br>(1.4–8.6)    | 3.0<br>(1.7–7.2)    | 2.5<br>(1.3–8.9)    | 0.907          | 2.5<br>(1.2–7.1)    | 2.7<br>(1.6–9.0)    | 0.444           |
| Eso - RSPV ostium distance [mm] | 28.5<br>(21.7–35.9) | 29.0<br>(22.8–34.7) | 27.1<br>(21.7–35.9) | 0.783          | 32.4<br>(20.7–38.8) | 28.0<br>(21.8–34.9) | 0.865           |
| Eso - RIPV ostium distance [mm] | 17.0<br>(12.3–23.5) | 16.8<br>(13.1–22.7) | 17.9<br>(11.3–23.9) | 0.779          | 17.0<br>(15.8–19.8) | 17.0<br>(11.3–23.5) | 0.724           |
| Eso - LAPW-roof distance [mm]   | 10.3<br>(8.1–13.7)  | 11.8<br>(8.2–14.2)  | 9.3<br>(7.8–13.0)   | 0.225          | 8.9<br>(6.4–10.4)   | 10.6<br>(8.2–14.0)  | 0.226           |
| Eso - LAPW-middle distance [mm] | 7.0<br>(2.8–12.7)   | 7.1<br>(4.0–12.1)   | 5.7<br>(2.2–13.4)   | 0.856          | 9.6<br>(6.0–12.8)   | 6.6<br>(2.6–12.7)   | 0.380           |
| Eso - LAPW-floor distance [mm]  | 7.6<br>(6.2–9.9)    | 8.2<br>(6.3–10.1)   | 7.1<br>(6.2–8.9)    | 0.278          | 7.7<br>(6.1–8.2)    | 7.6<br>(6.2–10.1)   | 0.345           |

Values are given as median and interquartile range (1<sup>st</sup> Quartile– 3<sup>rd</sup> Quartile)

Abbreviations: LET[+]/LET[-] – patients with/without luminal esophageal temperature monitoring

(LET); EDEL[+]/EDEL[-] – patients with/without new esophageal lesions (EDEL); CT – computed

tomography scan; Eso – esophagus; LAPW – left atrial posterior wall; PV - pulmonary veins (LSPV –

left superior; LIPV – left inferior; RSPV – right superior; RIPV – right inferior).

## Supplement B:

## Comorbidities and comedication

|  | Overall<br>n=86 | LET[+]<br>n=44 | LET[-]<br>n=42 | p-value<br>LET | EDEL[+]<br>n=8 | EDEL[-]<br>n=78 | p-value<br>EDEL |
|--|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Comorbidities</b>                   |                 |                |                |                |                |                 |                 |
| Diabetes mellitus                      | 21 (24.4)       | 12 (27.3)      | 9 (21.4)       | 0.62           | 1 (12.5)       | 20 (25.6)       | 0.67            |
| Hypertension                           | 78 (90.7)       | 41 (93.2)      | 37 (88.1)      | 0.48           | 6 (75.0)       | 72 (92.3)       | 0.16            |
| Dyslipidemia                           | 50 (58.1)       | 24 (54.5)      | 26 (61.9)      | 0.52           | 2 (25.0)       | 48 (61.5)       | 0.06            |
| Coronary artery disease                | 24 (27.9)       | 13 (29.5)      | 11 (26.2)      | 0.81           | 1 (12.5)       | 23 (29.5)       | 0.43            |
| Stroke or transient<br>ischemic attack | 11 (12.8)       | 9 (20.5)       | 2 (4.8)        | <b>0.049</b>   | -              | 11 (14.1)       | 0.59            |
| <b>Antiarrhythmic drugs</b>            |                 |                |                |                |                |                 |                 |
| Betablocker                            | 80 (93.0)       | 40 (90.9)      | 40 (95.2)      | 0.68           | 8 (100)        | 72 (92.3)       | 1.00            |
| Amiodaron                              | 32 (37.2)       | 17 (38.6)      | 15 (35.7)      | 0.83           | 3 (37.5)       | 29 (37.2)       | 1.00            |
| Flecainid                              | 5 (5.8)         | 3 (6.8)        | 2 (4.8)        | 1.00           | 2 (25.0)       | 3 (3.8)         | 0.07            |
| Digitalis                              | 4 (4.7)         | 4 (9.1)        | -              | 0.12           | 1 (12.5)       | 3 (3.8)         | 0.33            |
| Dronedaron                             | 2 (2.3)         | 1 (2.3)        | 1 (2.4)        | 1.00           | -              | 2 (2.6)         | 1.00            |
| no                                     | 2 (2.3)         | 1 (2.3)        | 1 (2.4)        | 1.00           | -              | 2 (2.6)         | 1.00            |
| <b>Anticoagulation</b>                 |                 |                |                |                |                |                 |                 |
| Rivaroxaban                            | 19 (22.1)       | 8 (18.2)       | 11 (26.2)      | 0.44           | 3 (37.5)       | 16 (20.5)       | 0.37            |
| Edoxaban                               | 11 (12.8)       | 5 (11.4)       | 6 (14.3)       | 0.75           | -              | 11 (14.1)       | 0.59            |
| Dabigatran                             | 5 (5.8)         | 2 (4.5)        | 3 (7.1)        | 0.67           | -              | 5 (6.4)         | 1.00            |
| Apixaban                               | 42 (48.8)       | 23 (52.3)      | 19 (45.2)      | 0.53           | 3 (37.5)       | 39 (50.0)       | 0.71            |
| VKA                                    | 9 (10.5)        | 6 (13.6)       | 3 (7.1)        | 0.49           | 2 (25.0)       | 7 (9.0)         | 0.20            |

Values are given as number (percentage).

Abbreviations: LET[+]/LET[-] – patients with/without luminal esophageal temperature monitoring (LET); EDEL[+]/EDEL[-] – patients with/without new esophageal lesions (EDEL); VKA – Vitamin K antagonists.

## Supplement C:

## Incidental findings of esophagogastrosocopy

|                                       | Overall<br>n=86 | LET[+]<br>n=44 | LET[-]<br>n=42 | p-value<br>LET | EDEL[+]<br>n=8 | EDEL[-]<br>n=78 | p-value<br>EDEL |
|---------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| No. of patients with findings, n (%)  | 53 (61.6)       | 26 (59.1)      | 27 (64.3)      | 0.66           | 5 (62.5)       | 48 (61.5)       | 1.00            |
| Axial herniation                      | 9 (10.5)        | 6 (13.6)       | 3 (7.1)        | 0.48           | -              | 9 (11.5)        | 0.59            |
| Esophageal Glycogenakanthosis         | 8 (9.3)         | 2 (4.5)        | 6 (14.3)       | 0.15           | 2 (25.0)       | 6 (7.7)         | 0.16            |
| Gastric polyps, Glandular cysts       | 5 (5.8)         | 4 (9.1)        | 1 (2.4)        | 0.36           | 2 (25.0)       | 3 (3.9)         | 0.07            |
| Gastritis, gastric erosion / erythema | 36 (41.9)       | 18 (40.9)      | 18 (42.9)      | 1.00           | 4 (50.0)       | 32 (41.0)       | 0.72            |
| Submucous antral tumor                | 1 (1.2)         | -              | 1 (2.4)        | 0.49           | -              | 1 (1.3)         | 1.00            |
| Gastric and duodenal ulcer            | 4 (4.7)         | 1 (2.3)        | 3 (7.1)        | 0.36           | 1 (12.5)       | 3 (3.8)         | 0.33            |

Values are given as number (percentage).

Abbreviations: LET[+]/LET[-] – patients with/without luminal esophageal temperature monitoring

(LET); EDEL[+]/EDEL[-] – patients with/without new esophageal lesions (EDEL).

13.5. (2022) Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation

D. Grosse Meininghaus, R. Freund, L. Heimbaecher, T. Kleemann, A. Kushnir, J.C. Geller

Clin Res Cardiol 111(9):1069-1076



# Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation

Dirk Grosse Meininghaus<sup>1</sup> · Robert Freund<sup>2</sup> · Lukas Heimbaecher<sup>1</sup> · Tobias Kleemann<sup>3</sup> · Anton Kushnir<sup>4</sup> · J. Christoph Geller<sup>5,6</sup>

Received: 26 January 2022 / Accepted: 31 May 2022  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2022

## Abstract

**Background** Reflux-induced esophagitis might facilitate ablation-induced esophageal lesions (ELs) following pulmonary vein isolation (PVI), and these may progress to atrio-esophageal fistula (AEF). In contrast, preexisting ELs are not prone to progression but may affect procedure planning.

**Objective** To study the incidence of preexisting esophageal and upper gastrointestinal (UGI) pathology in patients undergoing PVI, and the relation to ablation-induced ELs.

**Methods** From 08/2018 to 09/2021, consecutive patients undergoing (radiofrequency [RF] or cryoballoon [CB]) PVI were examined by esophagogastrosopy (EGD) before and following ablation. Postprocedural endoscopic ultrasound (EUS) was added in 2021.

**Results** 412 patients (median age 67.5 [IQR 61.3–75.0] years, 56.1% male) were studied. Preprocedural EGD showed abnormalities in 226/399 patients, 15% in the lower third of the esophagus. Half (99/226) were relevant for PVI, 13 procedures were postponed, 6 due to pathological EGD results.

A third of the patients with new esophageal injury following ablation had preexisting esophagitis which was associated with a trend for a higher incidence of ELs after RF ablation (12.5 vs. 6.9%,  $p=0.232$ ), and a six- and two-fold higher rate of food retention after CB-PVI (28.6 vs. 4.5%,  $p=0.008$ ) and RF ablation (8.3 vs. 4.4%,  $p=0.279$ ), respectively.

**Conclusion** (1) EGD before PVI showed UGI abnormalities in > 50% of patients, one-fourth of these relevant for PVI. (2) Esophageal inflammation was associated with a higher incidence of post-ablation (peri)-esophageal injury. Whether having this information before ablation is able to reduce ELs or AEF remains to be shown.

**Keywords** Atrial fibrillation · Pulmonary vein isolation · Esophageal lesions · Esophagitis · Esophagogastrosopy · Endoscopic ultrasound

✉ Dirk Grosse Meininghaus  
dirk\_gm@t-online.de

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, Germany

<sup>2</sup> Thiem Research, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany

<sup>4</sup> Department of Radiology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany

<sup>5</sup> Arrhythmia Section, Division of Cardiology, Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Germany

<sup>6</sup> Otto-Von-Guericke University School of Medicine, Magdeburg, Germany

## Abbreviations

|      |                                  |
|------|----------------------------------|
| AF   | Atrial fibrillation              |
| AEF  | Atrio-esophageal fistula         |
| CB   | Cryoballoon                      |
| EGD  | Esophagogastrosopy               |
| EL   | Esophageal lesion                |
| EUS  | Endoscopic ultrasound            |
| GERD | Gastro-esophageal reflux disease |
| IQR  | Interquartile range              |
| LA   | Left atrium/left atrial          |
| LAPW | Left atrial posterior wall       |
| LET  | Luminal esophageal temperature   |
| OR   | Odds ratio                       |
| PPI  | Proton-pump-inhibitor            |
| PVI  | Pulmonary vein isolation         |

|     |                        |
|-----|------------------------|
| RF  | Radiofrequency         |
| UGI | Upper gastrointestinal |
| vs  | Versus                 |

## Introduction

Thermal esophageal lesions (ELs) are relatively common (up to 40% of cases) following radiofrequency (RF) or cryoballoon (CB) pulmonary vein isolation (PVI), and their generation may be facilitated by preexisting reflux-induced esophagitis [1]. These often asymptomatic [2] lesions are thought to be able to progress to AEF [3], a rare but life-threatening complication of left atrial (LA) ablation.

On the other hand, preexisting esophageal and upper gastrointestinal (UGI) lesions or those due to mechanical instrumentation have to be differentiated because these are not prone to progression to fistula. Nonetheless, they often need to be considered for ablation procedure planning (e.g., ulcers affecting anticoagulation issues or necessitating to postpone the procedure).

In addition, gastro-esophageal reflux disease (GERD) and atrial fibrillation (AF) share common risk factors (obesity, sleep apnea, hypertension, heart failure, and diabetes mellitus) [4–6], increasing the likelihood of undetected esophageal pathology in patients with AF.

## Purpose

Therefore, we assessed (1) the incidence of preexisting pathology detected by preprocedural esophagogastrosopy (EGD) in an unselected (and with respect to the UGI tract asymptomatic) cohort of patients undergoing PVI, and (2) the association between these findings and (a) postprocedural ELs and (b) their impact on procedure planning or the need for additional workup.

## Methods

From 08/2018 to 09/2021, consecutive patients undergoing (either RF or CB) PVI were examined by EGD before and following the PVI procedure, each within two working days.

PVI was performed under conscious sedation with fentanyl, midazolam and propofol, either with a 28 mm CB (Medtronic Arctic Front, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) or with an irrigated RF-catheter with contact force measurement (Tacticath SE, Abbott Inc., Chicago, IL, USA). The luminal esophageal temperature (LET) was monitored using a temperature probe with twelve shielded thermocouples (S-Cath, Circa Scientific, LLC, Englewood, CO, USA). The CB freezing cycles were stopped if LET reached 18 °C [7]. As previously described in detail,

RF-ablation power at the left atrial posterior wall (LAPW) was limited to 25–30 Watts, but not titrated with respect to LET. Energy delivery was stopped if LET reached 41 °C [8].

The preprocedural EGD (GIF-Q165, Olympus Inc., Hamburg, Germany) assessed preexisting pathology and gastric food retention (after a 12-h fasting period) at baseline. The results did not influence the choice of the ablation technology (RF or CB). The use of esophageal temperature monitoring was not driven by the endoscopic results either, and in general was mandatory for CB- but not for RF-procedures.

The postinterventional EGD explored for new ELs in proximity of the left atrium (LA), new-onset food retention as a parameter of peri-esophageal injury, and mechanical lesions (e.g., by insertion of the esophageal temperature- or the transesophageal echocardiography-probe). Starting in 2021, in addition to postinterventional endoscopy an endoscopic ultrasound (GFUE-190, Olympus Inc., Hamburg, Germany) was performed to detect edema of deeper esophageal wall layers and the interstitial space [9].

Postprocedural findings were divided into mucosal ELs, peri-esophageal edema detected by endoscopic ultrasound (EUS), and food retention not present in preprocedural EGD. Preprocedural UGI pathology was analyzed with respect to (1) the risk of ablation-induced esophageal lesions, (2) periprocedural workflow (e.g., bleeding ulcers or suspected malignancies), (3) technical aspects of the ablation procedure (e.g., esophageal polyps hampering LET probe insertion). Additionally, (4) gastritis and (5) incidental findings of EGD were assessed.

The esophageal course was reconstructed from a preprocedural CT scan, and the minimal distances between LAPW and esophagus (measured from the anterior aspect of the inner luminal esophageal surface to the endocardium of the LA) were determined.

The analysis was approved by the ethics committee of the Medical Association of Brandenburg/Germany (2021–2149-BO-ff).

## Statistics

The statistical analyses were performed using SPSS-Statistics for Windows Version 24.0.0 (Armonk, NY, IBM Corp. USA).

Normal distribution of the data was assessed by Shapiro–Wilk test. Values are reported as mean  $\pm$  standard deviation or median (1<sup>st</sup>/3<sup>rd</sup> quartile), as appropriate. *P*-values for group-wise comparisons were determined with two-tailed paired *t*-test or Mann–Whitney *U*-test. Comparisons of categorical variables were analyzed with Fisher Exact test. A two-tailed *p*-value of  $<0.05$  was considered significant.

## Results

412 unselected patients (median age 67.5 [IQR 61.3/75.0] years, 56.1% male) undergoing catheter ablation for AF were analyzed. (Fig. 1) A third had paroxysmal, two thirds persistent AF. 73% had their first intervention (36% RF and 37% CB), 27% a redo-procedure. None of the patients had any complaints suggestive of underlying UGI pathology.

Preprocedural EGD revealed pathological findings in more than 50% (378 abnormalities in 226 patients, Table 1), 15% within the lower third of the esophagus close to the left atrium. In 99 patients, PVI was affected directly.

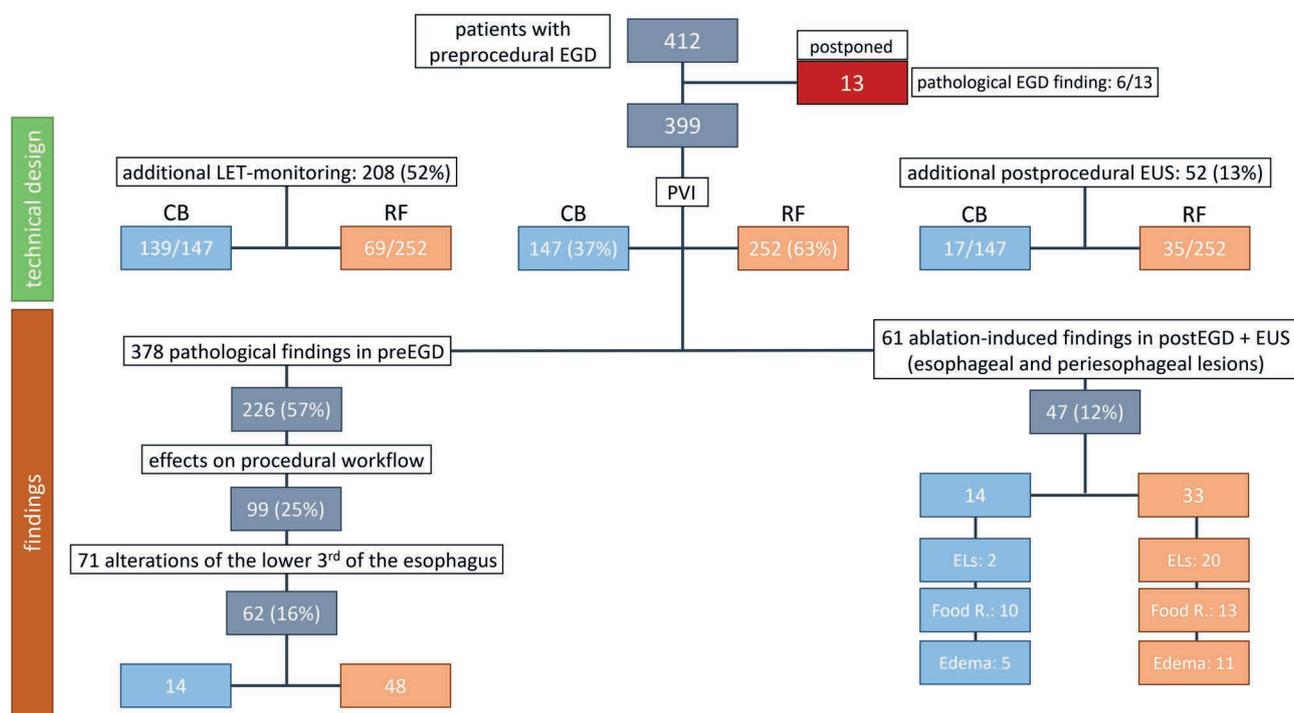
Increased inflammation-induced esophageal vulnerability for ablation-induced thermal injury was seen in 62 patients (71 findings). Thereof, 41 patients had reflux-induced esophagitis (37 patients with grade A and 4 with grade B of the Los Angeles classification [10]).

67 findings (in 65 patients) outside the esophagus were also considered relevant for periprocedural workflow by influencing the bleeding risk on anticoagulation (erosions, ulcers) or requiring further diagnostic workup (e.g., suspected malignancies). 58 findings (in 55 patients) led to variation in technical aspects of the PVI procedure: (1)

axial herniation increasing the risk for thermal injury by reducing the distance to the LAPW; (2) esophageal polyps representing a potential source of instrumentation-induced injury; (3) food retention with aspiration risk in a procedure performed under sedation. Gastric inflammation was found in a third of all patients, and incidental findings (not relevant for procedural aspects) in another 38 patients.

PVI was postponed or canceled in 13/412 patients (3%), in six of these due to pathology detected during preprocedural EGD (severe esophagitis of the lower third of the esophagus induced by acidic reflux or candida-infection, bleeding signs of antral and duodenal ulcer, and suspected gastric malignancies [sarcoma and carcinoma] in one patient each). None of the 13 patients had clinically suggestive gastrointestinal complaints. Other reasons to cancel PVI were acute cardiac decompensation ( $n=3$ ), as well as suspected pulmonary malignancy, metastasis of mammary carcinoma, multiple myeloma, and acute ulcerative colitis in one patient each.

Of the remaining 399 patients, 252 (63%) were treated with RF ablation and 147 (37%) with CB. 208/399 patients (52%) were monitored with an esophageal temperature probe (S-Cath, Circa) during PVI, additional postprocedural EUS was performed following PVI in 52 patients (13%).



**Fig. 1** Flowchart. Study cohort of 412 patients. 399 were treated by PVI. All 412 had endoscopy before PVI. Postprocedural EGD and EUS detected esophageal and peri-esophageal injury following PVI. EGD esophagogastrosopy, preEGD preprocedural EGD, postEGD

postprocedural EGD, EUS endoscopic ultrasound, LET luminal esophageal temperature (monitoring), CB cryoballoon, RF radiofrequency-(ablation), EL esophageal lesion, Edema peri-esophageal edema, Food R. food retention

**Table 1** Pathology detected during preprocedural Esophagogastros-copy

|  | findings<br>(patients) |
|--|------------------------|
|  | 378 (226)              |
| Esophageal (increasing the risk for ELs)   | 71 (62)                |
| -Hepatic varices leading to peri-esophageal congestion   | 1                      |
| -Acidic reflux-induced esophagitis   | 41                     |
| -Candida-induced esophagitis   | 7                      |
| -Barrett's mucosa  | 15                     |
| -Erosive lesions of the lower third of the esophagus   | 7                      |
| Extraesophageal (affecting periprocedural workflow)  | 67 (65)                |
| -Gastric erosions  | 52                     |
| -Gastric ulcers  | 4                      |
| -Duodenal ulcers   | 1                      |
| -Suspected malignancies  | 5                      |
| -Submucosal tumors   | 5                      |
| Technically relevant (affecting the procedural workflow)   | 58 (55)                |
| -Axial herniation (decreases the distance to the LAPW)   | 50                     |
| -Esophageal polyps (instrumentation risk)  | 5                      |
| -Preexisting food retention in the stomach (aspiration risk)   | 3                      |
| Gastritis (139) and Menetrier's disease (3)<br>(potential indication for proton-pump-inhibitor pretreatment) | 142 (142)              |
| Additional (not influencing PVI directly)  | 40 (38)                |
| -Gastric and duodenal submucosal cysts   | 7                      |
| -Gastric and duodenal polyps   | 10                     |
| -Scars of former gastric or duodenal ulcers  | 2                      |
| -Ectopic mucosa inside the esophagus   | 8                      |
| -Downhill varices of the upper esophageal third  | 13                     |

Pathological findings of the upper gastrointestinal tract detected by esophagogastros-copy before pulmonary vein isolation

The overall incidence of (any) ablation-induced esophageal and peri-esophageal impairment was 61 in 47 patients, and there was no difference between RF- and CB-treated patients ( $p=0.336$ ). However, mucosal ELs (detected in a total of 22 patients) were more frequent after RF- compared to CB-PVI (20/33 vs. 2/14 patients, OR 4.2,  $p=0.005$ ). In contrast, food retention was more common following CB-PVI compared to RF ablation (10/14 vs. 13/33 patients OR 1.8,  $p=0.060$ ).

Although the overall number was small, patients with ELs or peri-esophageal edema following CB-procedures had a higher number of freezes ( $7.0 \pm 3.0$  for ELs,  $6.0 \pm 2.8$  for edema) and longer cumulative freezing time ( $960 \pm 391$  s for ELs,  $934 \pm 354$  s for edema), compared to patients without freezing-induced injury ( $5.3 \pm 1.8$  freezes,  $849 \pm 252$  s freezing time).

Ablation lesion parameters and LET were not different between patients with or without preexisting esophageal vulnerability, and patients with or without thermally induced lesions.

208 patients had analyzable LET recordings (139/147 CB-PVI and 69/252 RF-PVI), and the incidence of ablation-induced injury did not differ from the overall cohort (with

vs. without LET monitoring). Patients with/without ablation-induced injury had comparable LET (23.8 [17.8/27.8] vs. 22.1 [16.1/29.8] °C for CB [ $p=0.637$ ], and 41.8 [41.2/42.4] vs. 41.6 [41.2/42.4] °C for RF [ $p=0.552$ ]).

### Association with preexisting vulnerability

16/47 patients with ablation-induced thermic esophageal impairment (25 findings, in detail 7 ELs, 10 peri-esophageal edema, 8 food retentions) had preexisting esophagitis, (Table 2) thereof twelve with inflammation caused by acidic reflux (10/12 in Los Angeles grade A and 2/12 in grade B). EUS (52 patients) revealed peri-esophageal impairment in the absence of mucosal ELs (detected by EGD) in 6 RF- and 4 CB-patients.

In the subgroup with preexisting esophageal vulnerability, there was a higher incidence of ELs after RF ablation compared to patients without signs of esophagitis (12.5% vs. 6.9%  $p=0.232$ ), an increased likelihood of food retention after RF ablation (8.3% vs. 4.4%,  $p=0.279$ ) and a significantly (six-times) higher incidence (28.6% vs. 4.5%,  $p=0.008$ ) after CB. (Table 2, Fig. 2).

Echocardiographic diameters and 3D-LA volume index (available for two thirds of the entire cohort) were enlarged (45.5 [42.0/49.0] mm and 65.2 [54.5/80.4] mL·m<sup>-2</sup>, respectively). However, larger LA dimensions were not associated with an increased likelihood of thermally induced Es (data not shown).

Patients with ablation-induced injury were not characterized by a shorter distance between LAPW and esophagus (3.5 [3.0/4.0] vs. 3.5 [3.0/4.0] mm,  $p=0.857$ ).

### Therapeutic impact of pre- and postprocedural endoscopic findings

Routinely, all PVI patients received proton-pump-inhibitor (PPI) therapy (pantoprazole 40 mg) for a six-week-period. Preprocedural detection of esophagitis, gastric/duodenal ulcers and gastritis led to initiation of PPI-therapy in advance, soor-esophagitis to antimycotic therapy (amphotericin B suspension). Severe esophagitis by acidic reflux and candida-infection (one patient each) prompted postponement of PVI (for at least four weeks) to avoid thermic impairment in the presence of severe esophageal vulnerability. In addition, suspected malignancies led to cancelation of PVI to allow early endoscopic biopsy and treatment.

Routine endoscopic reassessment was not performed. However, ablation-induced esophageal ulcers and shallow lesions associated with peri-esophageal edema (six patients after RF- and two patients after CB-PVI) led to doubling of PPI-dose (and adding sucralfate), and control by repeat endoscopy within one week to confirm healing.

**Table 2** Preprocedural EGD findings and postprocedural ablation-induced injury following CB- and RF ablation

|   | CB [patients]           | RF [patients]           | CB/RF    |
|---|-------------------------|-------------------------|----------|
| <b>Preprocedural EGD</b>                                | 147                     | 252                     |          |
| No preexisting vulnerability                            | 133                     | 204                     |          |
| With preexisting vulnerability                          | 14<br>(15 findings)     | 48<br>(56 findings)     |          |
| <b>Postprocedural EGD</b>                               | 12/147<br>(12 findings) | 30/252<br>(33 findings) |          |
| Ablation-induced thermal injury                         | 7/133<br>(7 findings)   | 21/204<br>(23 findings) |          |
| Without preexisting vulnerability                       | 1/133                   | 14/204                  |          |
| Esophageal lesions                                      | 6/133                   | 9/204                   |          |
| Food retention  | 5/14<br>(5 findings)    | 9/48<br>(10 findings)   |          |
| Esophageal lesions                                      | 1/14<br>OR = 9,5        | 6/48<br>OR = 1,8        | OR = 0.6 |
| Food retention  | 4/14<br>OR = 6,3**      | 4/48<br>OR = 1,9        | OR = 3.4 |
| <b>Postprocedural EUS</b>                               | 17/147                  | 35/252                  |          |
| Peri-esophageal edema without preexisting vulnerability | 1/9                     | 5/21                    |          |
| Peri-esophageal edema with preexisting vulnerability    | 4/8<br>OR = 4,5         | 6/14<br>OR = 1,8        | OR = 1.2 |

Relationship between preprocedural esophageal vulnerability and ablation-induced injury following cryoballoon (CB) and radiofrequency-current (RF) ablation. The results of EGD and EUS were separated with respect to the small sample size of patients studied with additional EUS. The number of affected patients is given in brackets. CB/RF shows the odds ratio following CB-PVI compared to RF-procedures. Asterisks indicate statistically significant results (\*\* $p < 0.01$ )

OR odds ratio, EGD esophagogastrosocopy, EUS endoscopic ultrasound, CB cryoballoon, RF radiofrequency (energy)

26 patients (29 findings) required additional endoscopic workup with identification of gastric carcinoma in one. EUS identified one patient with pancreatic neoplasia. Preexisting ulcers were controlled within three months (the desired period of uninterrupted anticoagulation). There were no EGD-related complications. None of the patients experienced clinical late complications, esophageal perforation or fistula formation.

## Discussion

### Main results

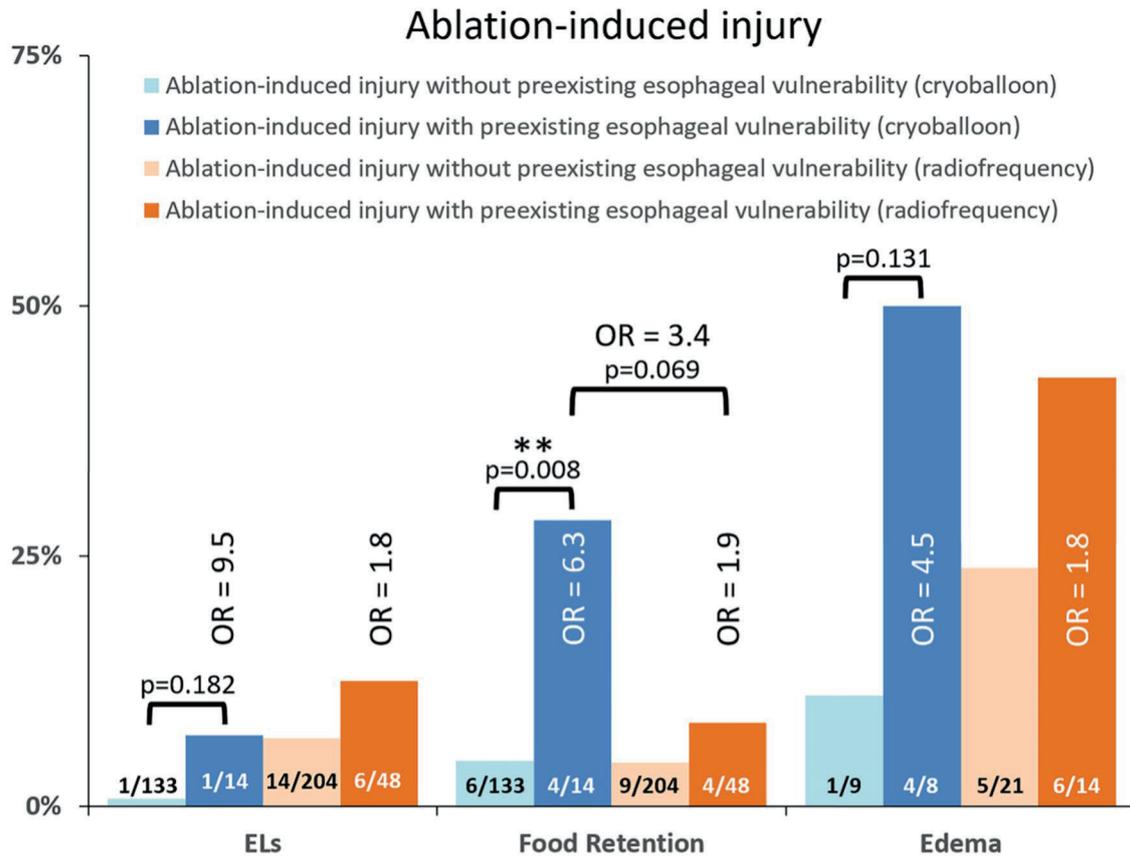
(1) In an unselected cohort of AF patients undergoing PVI, preprocedural EGD showed (asymptomatic) UGI abnormalities in half (226/399) of the patients, 15% within the lower third of the esophagus close to the LA, and half of these (99/226) were considered relevant for PVI.

(2) A third of the patients with ablation-induced esophageal injury in the postprocedural examination had preexisting esophagitis, associated with a higher incidence of ELs after RF ablation and a significant (six-fold) increase of food retention after CB-PVI.

Extending the diagnostic workup by pre- and postprocedural EGD, EUS (to detect peri-esophageal edema) and functional parameters of gastric motility (food retention) resulted in the high number of patients with (mainly asymptomatic) preexisting abnormalities and a high incidence of esophageal alterations following RF- and CB-PVI.

Independent of energy source used, esophageal impairment is not limited to ELs but can present as peri-esophageal damage. The incidence of both EGD-detected mucosal and peri-esophageal lesions (only revealed by endoscopic ultrasound) is comparable to previous studies [9, 11]. Esophagitis (e.g., by acidic reflux) contributes to chronic inflammation and is thought to be a key component of a disturbed healing process of esophageal lesions, thus facilitating lesion formation and progression.

Despite energy reduction during ablation at the LAPW and widespread use of LET monitoring during PVI, so far no reduction of ELs or AEF formation has been demonstrated [12, 13]. Neither ablation parameters (contact force, lesion-size-index, energy and power of RF-current, duration and number of cryo-freezes) nor LET-values were associated with an increased likelihood of ablation-induced ELs in this cohort.



**Fig. 2** Ablation-induced esophageal and peri-esophageal lesions with/without preexisting esophageal vulnerability. Relationship between preprocedural pathology and ablation-induced injury following cryoballoon- and radiofrequency-current-ablation. The results

are displayed in percentages, the numbers in the columns show the affected patients in relation to the cohort size. OR – odds ratio. (\*\* $p < 0.01$ )

The different energy-forms (RF or CB) exhibited subtle differences in the manifestation of esophageal injury. Whereas ELs were more common in patients treated with RF in this study, food retention was more frequent following CB-PVI. Gastroparesis (impaired gastric motility) with food retention as a functional consequence of peri-esophageal injury has been reported in up to 20% of patients [14].

The observation that inflammation-induced vulnerability of the esophageal wall is associated with an increased risk of ablation-induced injury is in line with previous studies, too [11, 15–18]. In a sub-study of MADE-PVI, mediastinal edema was observed more frequently in CB-PVI patients with preexisting reflux esophagitis (64% vs. 38%; OR 3.3) [11, 19]. Our study was not intended to assess the preventive effect of medical pretreatment with regard to the risk of thermic lesion generation.

Some studies reported a close anatomic relationship of the LAPW to the esophageal course to be a risk factor for ablation-induced injury [20, 21]. In contrast, we could not show an association between anatomic distances and the likelihood of esophageal injury. Most likely, differences

are due to patient selection, the technical difficulty to measure these distances accurately in CT-slices and the resulting high variability in repeated measurements. Additionally, CT scan and PVI are not performed simultaneously, and esophageal motility might lead to a different anatomic relationship during the ablation procedure [22].

Mechanical injury accounted for a fifth of all detected lesions in this cohort ( $n = 15$ ). Preexisting mucosal ELs of the esophagus are not associated with thermal injury of deeper wall layers, and with that not prone to progression and fistula formation. Comparison of the postprocedural findings with the preprocedural endoscopic results allowed to differentiate if pathology (erythema, erosions, and ulcers) was ablation-induced or not.

Besides esophageal inflammation, Gastritis was present in a third of all patients in this cohort, potentially leading to initiation of PPI-therapy and additional treatment of the inflammatory process (e.g., antibiotics in *H. pylori* colonization) before PVI. This may increase protective effects on esophageal ablation-induced injury [11].

Some of the gastric findings (e.g., mucosal lesions and ulcerations of the stomach, seen in 64/412 patients in this study) are potential risk factors for bleeding complications on anticoagulation but were not related to the risk of thermal esophageal lesions and AEF.

Finally, endoscopy did reveal incidental findings (e.g., suspected malignancies) that are relevant independent of ablation.

## Outlook

Detection and treatment of predisposing esophageal pathology could be one key component to avoid AEF, the most dreaded and often lethal complication of AF ablation.

In the future, alternative tissue-selective energy sources (e.g., pulsed-field ablation [23]) may be able to avoid thermal esophageal injury altogether.

## Conclusion

Preprocedural EGD reveals a high incidence of (asymptomatic) UGI pathology relevant for ablation, and signs of inflammation of the esophageal wall are associated with higher risk of ablation-induced esophageal injury. Other preprocedural EGD findings (e.g., gastric and duodenal ulcers) affect anticoagulation issues and procedural aspects of ablation.

Future studies need to demonstrate whether information regarding preexisting damage (and appropriate action) is able to prevent the development of esophageal lesions. In addition, the risk/benefit [24] and the cost-effectiveness of preprocedural endoscopy need to be determined.

## Limitations

The study was a non-randomized single-center assessment of the preprocedural EGD results of patients scheduled for PVI. There were no relevant clinical sequelae in any of the patients. However, additional follow-up and long-term assessment of the clinical relevance of the pathology detected during the postprocedural EGD and EUS were not performed.

**Author contribution** All authors contributed to the study conception, conduct and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Dirk Grosse Meininghaus and Robert Freund. The first draft of the manuscript was written by Dirk Grosse Meininghaus and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** RF was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (Medical Informatics Initiative, 01ZZ1802A-Z, AB).

## Declarations

**Conflict of interest** JCG is a consultant for Abbott, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Pfizer, and has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, and Abbott. The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

## References

- Knopp H, Halm U, Lamberts R, Knigge I, Zachaus M, Sommer P et al (2014) Incidental and ablation-induced findings during upper gastrointestinal endoscopy in patients after ablation of atrial fibrillation: a retrospective study of 425 patients. *Heart Rhythm* 11(4):574–578. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2014.01.010>
- Marrouche NF, Guenther J, Segerson NM, Daccarett M, Rittger H, Marschang H et al (2007) Randomized comparison between open irrigation technology and intracardiac-echo-guided energy delivery for pulmonary vein antrum isolation: procedural parameters, outcomes, and the effect on esophageal injury. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18(6):583–588. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2007.00879.x>
- Kapur S, Barbhuiya C, Deneke T, Michaud GF (2017) Esophageal injury and atri-esophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 136(13):1247–1255. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.025827>
- Zawada AE, Moszak M, Skrzypczak D, Grzymislawski M (2018) Gastrointestinal complications in patients with diabetes mellitus. *Adv Clin Exp Med* 27(4):567–572. <https://doi.org/10.17219/acem/67961>
- Schoonderwoerd BA, Smit MD, Pen L, Van Gelder IC (2008) New risk factors for atrial fibrillation: causes of “not-so-lone atrial fibrillation.” *Europace* 10(6):668–673. <https://doi.org/10.1093/europace/eun124>
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP et al (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114(2):119–125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140>
- Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Bohmig M, Bohmer MC, Bode F et al (2013) Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 10(6):789–793. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.02.021>
- Halm U, Gaspar T, Zachaus M, Sack S, Arya A, Piorkowski C et al (2010) Thermal esophageal lesions after radiofrequency catheter ablation of left atrial arrhythmias. *Am J Gastroenterol* 105(3):551–556. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.625>
- Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, Meister T, Wasmer K, Monnig G et al (2010) 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* 3(2):155–159. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.915918>
- Sami SS, Ragunath K (2013) The Los Angeles classification of gastroesophageal reflux disease. *Video J Encyclopedia GI Endosc* 1(1):103–104. [https://doi.org/10.1016/S2212-0971\(13\)70046-3](https://doi.org/10.1016/S2212-0971(13)70046-3)
- Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, Frommeyer G, Kochhauser S, Lange PS et al (2021) Pre-procedural proton pump inhibition is associated with fewer peri-oesophageal lesions after

- cryoballoon pulmonary vein isolation. *Sci Rep* 11(1):4728. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83928-0>
12. Kadado AJ, Akar JG, Hummel JP (2019) Luminal esophageal temperature monitoring to reduce esophageal thermal injury during catheter ablation for atrial fibrillation: a review. *Trends Cardiovasc Med* 29(5):264–271. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.09.010>
  13. Meininghaus DG, Blembel K, Waniek C, Kruells-Muench J, Ernst H, Kleemann T et al (2021) 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*. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.02.003>
  14. Jacobs V, May HT, Crandall BG, Ballantyne B, Chisum B, Johnson D et al (2018) Vagus nerve injury symptoms after catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 41(4):389–395. <https://doi.org/10.1111/pace.13304>
  15. Martinek M, Hassanein S, Bencsik G, Aichinger J, Schoefl R, Bachl A et al (2009) Acute development of gastroesophageal reflux after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 6(10):1457–1462. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.06.022>
  16. Hilberath JN, Oakes DA, Shernan SK, Bulwer BE, D'Ambra MN, Eltzhig HK (2010) Safety of transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 23(11):1115–1127. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.08.013>
  17. Pasricha PJ, Fleischer DE, Kalloo AN (1994) Endoscopic perforations of the upper digestive tract: a review of their pathogenesis, prevention, and management. *Gastroenterology* 106(3):787–802. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90717-x](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90717-x)
  18. Sarairah SY, Woodbury B, Methachittiphan N, Tregoning DM, Sridhar AR, Akoum N (2019) Esophageal thermal injury following cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *JACC Clin Electrophysiol*. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2019.10.014>
  19. Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, Frommeyer G, Kochhauser S, Lange PS et al (2019) Time-to-isolation-guided cryoballoon ablation reduces oesophageal and mediastinal alterations detected by endoscopic ultrasound: results of the MADE-PVI trial. *Europace* 21(9):1325–1333. <https://doi.org/10.1093/europace/euz142>
  20. Ayoub T, El Hajjar AH, Singh Sidhu GD, Bhatnagar A, Zhang Y, Mekhael M et al (2022) Esophageal temperature during atrial fibrillation ablation poorly predicts esophageal injury: an observational study. *Heart Rhythm O2*. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.11.002>
  21. Singh SM, d'Avila A, Singh SK, Stelzer P, Saad EB, Skanes A et al (2013) Clinical outcomes after repair of left atrial esophageal fistulas occurring after atrial fibrillation ablation procedures. *Heart Rhythm* 10(11):1591–1597. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2013.08.012>
  22. Han J, Good E, Morady F, Oral H (2004) Images in cardiovascular medicine. Esophageal migration during left atrial catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 110(24):e528. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000149750.18875.8C>
  23. Cochet H, Nakatani Y, Sridi-Cheniti S, Cheniti G, Ramirez FD, Nakashima T et al (2021) Pulsed field ablation selectively spares the oesophagus during pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Europace*. <https://doi.org/10.1093/europace/euab090>
  24. Levy I, Gralnek IM (2016) Complications of diagnostic colonoscopy, upper endoscopy, and enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 30(5):705–718. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2016.09.00>

- 13.6. (2022) Impact of preprocedural upper gastrointestinal endoscopy for pulmonary vein isolation –  
A single-center experience of 400 patients

D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann

Eur Heart J 43 (Supplement 1, i39 [Abstract])

# Impact of preprocedural upper gastrointestinal Endoscopy for Pulmonary Vein Isolation – A single-Center Experience of 400 Patients

D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann  
Carl-Thiem-Hospital, Cottbus, Germany

## Introduction

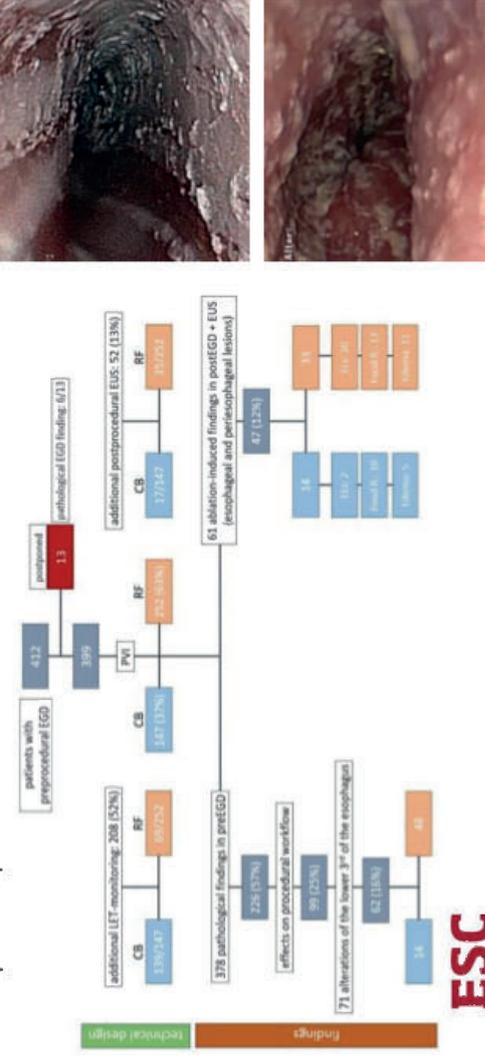
Mucosal esophageal lesions (ELs) are reported in 10-40% after pulmonary vein isolation (PVI) and may be precursors of (often lethal) atrio-esophageal fistula (AEF). Although mechanisms of lesion progression are not well understood, inflammation (e.g. by acidic reflux) is thought to be a major contributor. Preexisting reflux-induced esophagitis might, therefore, facilitate ablation-induced lesion generation/progression. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) before PVI may reveal important information regarding inflammation-induced vulnerability relevant for ablation.

## Purpose

To study the incidence of preexisting esophageal and upper gastrointestinal pathology detected by EGD in patients undergoing PVI, and their relation to the development of ablation-induced ELs.

## Method

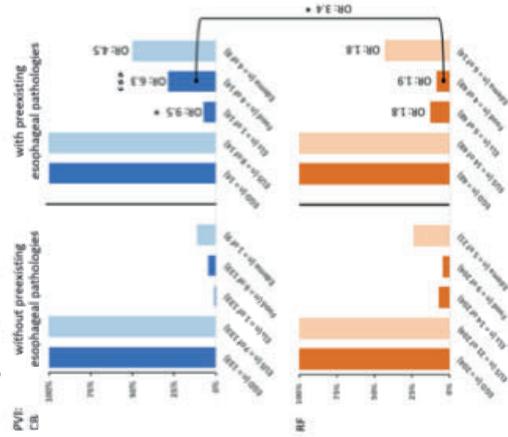
From 08/2018 to 09/2021, consecutive patients scheduled for PVI (by radiofrequency [RF] energy or cryoballoon [CB]) were examined by EGD before and following PVI. The preprocedural endoscopic results were analyzed with regard to their impact on PVI planning, postprocedural ELs, and additional endoscopic workup.



## Result

A total of 412 patients (66.9±9.7 years, 56.1% male) were analyzed.

| Findings (patients)  | 378 (226) |
|--|-----------|
| <b>Esophageal findings (at risk for ELs)</b>                             | 71        |
| - hepatic varices leading to periesophageal congestion                   | 1         |
| - acidic reflux-induced esophagitis                                      | 41        |
| - Soor-esophagitis   | 7         |
| - Barrett's mucosa   | 15        |
| - erosive lesions of the lower third of the esophagus                    | 7         |
| <b>Extraesophageal findings (impacting periprocedural workflow)</b>      | 67 (65)   |
| - gastric erosions   | 52        |
| - gastric ulcers   | 4         |
| - duodenal ulcers  | 1         |
| - suspected malignancies   | 5         |
| - submucosal tumors  | 5         |
| <b>Technically relevant findings (impacting the procedural workflow)</b> | 58 (55)   |
| - axial herniation (decreases the distance to the LAPW)                  | 50        |
| - esophageal polyps (instrumentation risk)                               | 5         |
| - preexisting food retention in the stomach (aspiration risk)            | 3         |
| <b>Gastritis and menietier's disease</b>                                 | 142 (142) |
| (potential indication for proton pump inhibitor pretreatment)            |           |
| <b>Secondary findings (without apparently influencing PVI)</b>           | 40 (36)   |
| - gastric and duodenal polyps  | 10        |
| - scars of former gastric or duodenal ulcers                             | 7         |
| - ectopic mucosa inside the esophagus                                    | 2         |
| - Downhill-varices of the upper esophageal third                         | 8         |
| -  | 13        |



In this unselected cohort, preprocedural EGD showed incidental findings in more than 50% (226/399) of patients (15% within the lower third of the esophagus close to the left atrium), and half of these (99/226) were considered to be relevant for procedural aspects of PVI. A third of the patients with thermally-induced esophageal injury had preexisting esophagitis.

The likelihood of ELs after RF-ablation was doubled in the presence of preexisting esophageal vulnerability (12.5 versus 6.9%, p=0.19). Preexisting pathology led to a six-fold increase of food retention after CB-PVI (28.6 versus 4.5%, p<0.001); RF was associated with a twofold increase.

## Discussion

Preexisting esophageal pathology is frequently observed, and often has consequences for procedural planning. Inflammation (esophagitis) is associated with an increased rate of ablation-induced injury. EGD before PVI merits consideration. However, whether preprocedural EGD helps to reduce ELs has to be shown in future trials.

- 13.7. (2022) Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation

D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann, J.C. Geller

J Cardiovasc Electrophysiol 33(6):1167-1176

*This is the peer reviewed version of the following article: Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation, which has been published in final form at [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jce.15509]. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions. This article may not be enhanced, enriched or otherwise transformed into a derivative work, without express permission from Wiley or by statutory rights under applicable legislation. Copyright notices must not be removed, obscured or modified. The article must be linked to Wiley's version of record on Wiley Online Library and any embedding, framing or otherwise making available the article or pages thereof by third parties from platforms, services and websites other than Wiley Online Library must be prohibited.*

# Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation

Dirk Grosse Meininghaus MD<sup>1</sup>  | Robert Freund PhD<sup>2</sup> | Tobias Kleemann MD<sup>3</sup>  | J. Christoph Geller MD<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital, Cottbus, Germany

<sup>2</sup>Thiem Research, Carl-Thiem-Hospital, Cottbus, Germany

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Carl-Thiem-Hospital, Cottbus, Germany

<sup>4</sup>Division of Cardiology, Arrhythmia Section, Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Germany

<sup>5</sup>Otto-von-Guericke University School of Medicine, Magdeburg, Germany

## Correspondence

Dirk Grosse Meininghaus, Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, Germany.  
Email: [dirk\\_gm@t-online.de](mailto:dirk_gm@t-online.de)

**Disclosures:** JCG is a consultant for Abbott, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Pfizer, and has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic and Abbott. All other authors have no conflict of interest to declare.

## Funding information

German Federal Ministry of Education and Research

## Abstract

**Background:** Luminal esophageal temperature (LET) monitoring is not associated with reduced esophageal injury following pulmonary vein isolation (PVI).

**Objective:** Detailed analysis of (the temporal and spatial gradients of) LET measurements may better predict the risk for esophageal injury.

**Methods:** Between January 2020 and December 2021, LET maxima, duration of LET rise above baseline, and area under the LET curve (AUC) were calculated offline and correlated with (endoscopy and endoscopic ultrasound detected) esophageal injury (i.e., mucosal esophageal lesions [ELs], periesophageal edema, and gastric motility disorders) following PVI using moderate-power moderate-duration (MPMD [25–30 W/25–30s]) and high-power short-duration (HPSD [50 W/13s]) radiofrequency (RF) settings.

**Results:** 63 patients (69 ± 9 years old, 32 male, 51 MPMD and 12 HPSD) were studied. The esophageal injury was frequent (40% in both groups), mucosal ELs were more common with MPMD, and edema was frequently observed following HPSD. RF-duration, total RF-energy at the left atrial (LA) posterior wall, and distance between LA and esophagus were not different between patients with/without esophageal injury. In contrast, to LET and LET duration above baseline, AUC was the best predictor and significantly increased in patients with esophageal injury (3422 vs. 2444 K's).

**Conclusion:** For both ablation strategies, AUC of the LET curves best predicted esophageal injury. HPSD is associated with similar rates of esophageal injury when (mostly subclinical) periesophageal alterations (that are of unclear clinical relevance) are included. Whether integration of these calculated LET parameters is useful to prevent esophageal injury remains to be seen.

## KEYWORDS

atrial fibrillation, esophageal injury, esophageal temperature monitoring, pulmonary vein isolation

**Abbreviations:** AEF, atrio-esophageal fistula; EGD, esophago-gastro-duodenoscopy; EL, (thermally-induced) esophageal lesion; EUS, endoscopic ultrasound; HPSD, high-power short-duration (ablation); KCC, Kansas City classification; LA, left atrium /left atrial; LAPW, left atrial posterior wall; LET, luminal esophageal temperature (monitoring); MPMD, moderate-power moderate-duration (ablation); PV, pulmonary vein; PVI, pulmonary vein isolation; RF, radiofrequency current (ablation); TC, thermocouple.

## 1 | INTRODUCTION

Despite reduction of power during ablation at the left atrial posterior wall (LAPW) and use of luminal esophageal temperature (LET) monitoring, the incidence of thermal esophageal lesions (ELs) and atrio-esophageal fistula (AEF) following atrial fibrillation (AF) ablation has remained unchanged.<sup>1</sup> Recently, AEF was reported despite a number of safety recommendations.<sup>2,3</sup>

In addition, ablation-induced damage to tissue between LA and esophagus (including vessels and vagal nerve branches)<sup>4</sup> may also be relevant for AEF formation and is detected by endoscopic ultrasound (EUS) in up to 27% of cases without mucosal alterations.<sup>5,6</sup> Finally, gastric motility disorders (presenting with food retention) may also be a consequence of thermal periesophageal injury.

A more detailed analysis of the data acquired with a multipolar esophageal temperature probe may help to overcome some of the current limitations of LET monitoring.

On the other hand, high-power short-duration (HPSD) ablation is thought to prevent ELs by reducing convective heating, resulting in more shallow and circumscribed ablation lesions.<sup>7,8</sup> However, LET monitoring has been studied mainly for ablation with moderate-power and moderate-duration (MPMD [25–30 W/25–30s]),<sup>9</sup> and the results of LET monitoring may be quite different with HPSD. In addition, currently used lesion assessment tools (e.g., lesions size index [LSI]) are mathematically unsuited (first notification after a timeframe of 6 s) for HPSD protocols, increasing the risk of lesions penetrating deeper than required for transmural lesions at the LAPW.

### 1.1 | Purpose

To assess temporal and spatial gradients of esophageal heating using detailed analysis of LET measurements both for MPMD and HPSD protocols, and correlate them with postprocedural evidence of esophageal injury using extensive pre- and postablation endoscopic and endosonographic workup.

We hypothesized that those calculated parameters (1) give a better approximation of the risk for esophageal injury than temperature measurement alone and (2) might, therefore, be helpful in the future to avoid esophageal injury.

## 2 | METHODS

### 2.1 | Population

Between January 2020 and December 2021, stored LET recordings during radiofrequency (RF) energy pulmonary vein isolation (PVI) were analyzed in detail offline and correlated with ablation-induced esophageal injury in postprocedural esophagogastrosocopy (EGD) and endoscopic ultrasound. Currently, detailed temperature values are not available online, data had to be extracted, and analysis was performed retrospectively.

### 2.2 | PVI

Patients undergoing first and second ablation procedures were treated using an irrigated-tip RF catheter with contact force measurement (Tacticath SE, Abbott Inc.). All interventions were performed under conscious sedation with fentanyl, midazolam, and propofol. PVI was achieved by wide-antral-circumferential isolation of the ipsilateral pulmonary veins. Additional left atrial linear lesions were applied at the operator's discretion. In the first cohort, power (at the LAPW) was set to 25–30 W (MPMD) with an LSI target of 4.5.<sup>10</sup> In the second cohort, ablation power was set to 50 W (HPSD) for a maximum application time of 13 s. In both cohorts, energy delivery was stopped if LET reached 41°C. Temperatures exceeding 41°C were due to an overshooting effect after stopping energy application. Ablation was restarted only after LET had gone back to <38.0°C.

### 2.3 | LET measurements and analysis

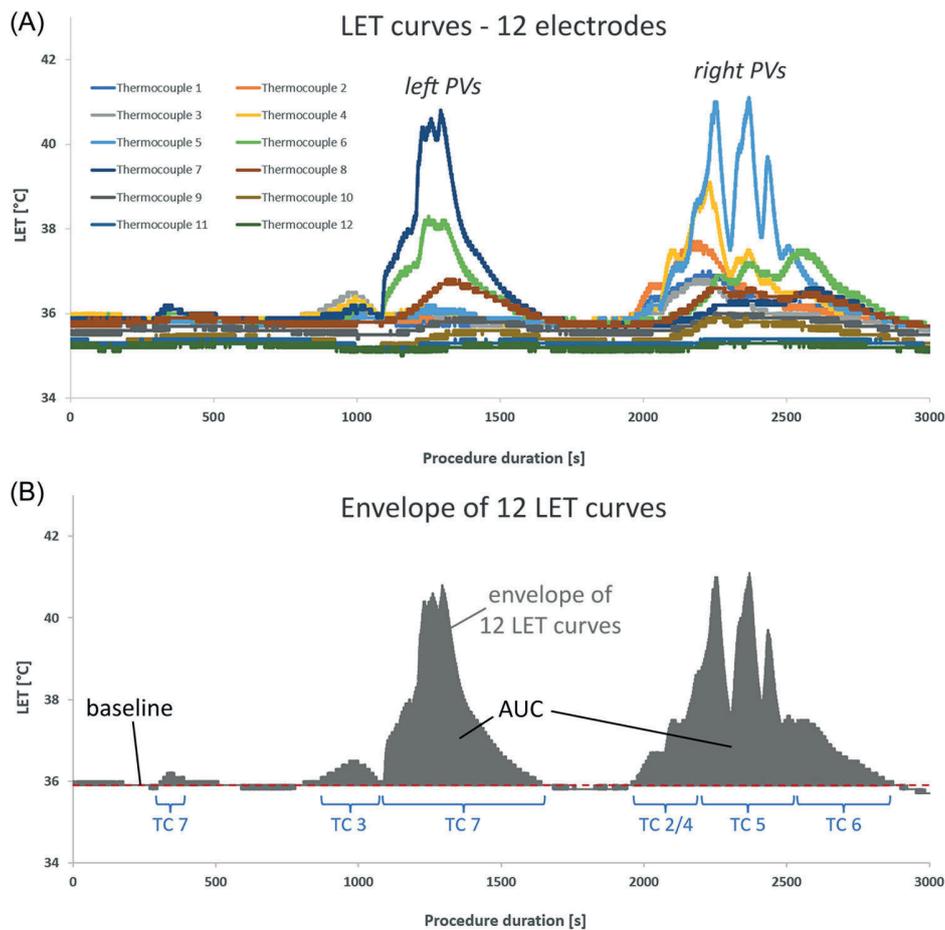
LET was monitored using a temperature probe with twelve shielded electrodes (S-Cath, Circa Scientific, LLC), permitting virtually continuous recording of the temperature (sampling interval 47 ms) and spanning the whole longitudinal course close to the left atrium (LA). The sensors are 2.5 mm in length and on average 10 mm apart from each other. The S-shape of the probe covers the lateral extensions of the esophagus. Extending the lateral borders is not associated with an increase in esophageal lesions.<sup>11,12</sup>

The LET measurements result in one million temperature values over 60-min procedure-time (75 000 for each of the 12 electrodes). The data were extracted for detailed offline analysis (Figure 1).

With regard to the divergent LET limits suggested previously, we considered any temperature increase above baseline to be unintended and, therefore, included any temperature increase in the calculations. In addition, to LET maximum values, we analyzed (1) the duration of the LET above baseline temperature and (2) the area under the maximum temperature curve (AUC) in any of the twelve electrodes, combining the temporal and spatial component of (any) LET rise (Figure 1).

Procedural data were compared with regard to the development of any esophageal injury (mucosal ELs, periesophageal edema, and food retention) assessed by an intensified endoscopic workup. In addition, the total energy (kJ) of all ablation lesions applied at the LAPW was calculated (including additional substrate modification lesions).

The esophageal course was reconstructed from a computed tomography (CT) scan (assessed within 1 week before PVI) and marked by the S-Cath probe during the procedure. The minimal distance from (the anterior inner lumen of) the esophagus to (the posterior inner lumen side of) the LAPW was measured in the CT-slices.



**FIGURE 1** Individual luminal esophageal temperature (LET) curves for all 12 thermocouples with temperature (Y) over time (X) and envelope curve (AUC). (A) Twelve curves, colors (representing individual thermocouples) denominate the electrode with the highest LET and the neighboring thermocouples. The baseline temperature is near 36°C, and a temperature rise is denoted up to 41°C. With a central position of the esophagus, temperature maxima are similar for lesions at the left atrial posterior wall (LAPW) surrounding the left PVs and the right PVs but detected by different thermocouples (TC 7 for the left and TC 5 for the right PVs, respectively). In addition, the neighboring TCs (TC 6+8 for the left PVs and TC 4+6 for the right PVs) display LETs at least 2 K below the corresponding maximum value. (B) The envelope curve illustrates the area under the curve (AUC) of the maximum LET at any time (the maximum value from the individual TC recording).

## 2.4 | Endoscopy and endoscopic ultrasound

For the purpose of this study, all patients underwent endoscopic evaluation (Olympus, GIF-Q165) of the upper gastrointestinal tract before and within two working days after PVI. During postinterventional EGD new esophageal lesions close to the LA (Kansas City Classification [KCC])<sup>13</sup> and food retention (after >12 h fasting) were assessed, and a postablation endosonographic study (GFUE-190, Olympus Inc.) was performed to reveal edema of the deeper esophageal wall layers and the interstitial space (Figure 2).

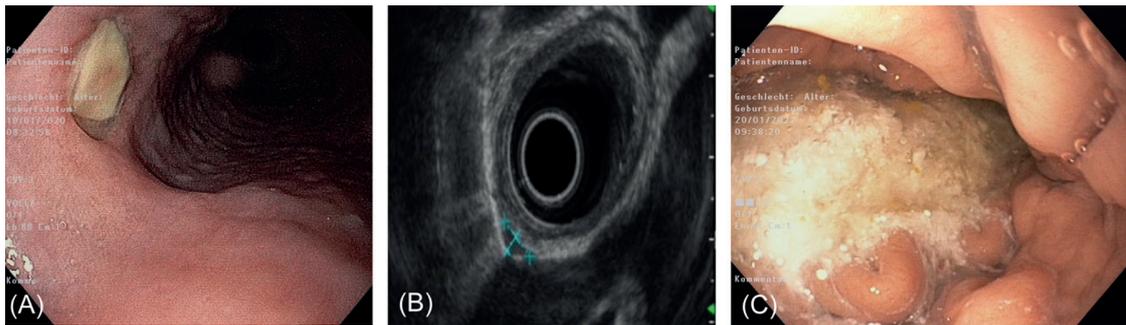
## 2.5 | Statistics

The sensitivity, specificity, receiver-operating-characteristics (ROC) and the Youden-index for esophageal injury (counted and

differentiated for ELs, periesophageal edema, and food retention) were calculated.

In the absence of firm data, we assumed a 10% incidence of esophageal injury associated with any LET temperature rise above baseline and about two-times higher (20%–25%) probability of injury-prediction by adding the detailed analysis of the LET curves. Using 22% for the calculation, an alpha-error of 0.05 and a power of 80%, the estimated sample size was 61 patients.

All continuous data were checked for normal distribution using Shapiro–Wilk test and are shown as mean ± standard deviation or median/interquartile ranges (IQR) as appropriate. Differences between groups were compared using unpaired *t* test/Welch test or Mann–Whitney *U* test. All categorical data were assessed by Fisher's exact test and expressed as numbers (percentage). A two-sided *p*-value < .05 was considered



**FIGURE 2** Esophageal and periesophageal injury. (A) Deep esophageal ulcer (corresponding to Kansas City Classification 2b). (B) periesophageal edema close to the left atrium (6.3 × 2.3 mm). (C) Food retention in the stomach.

**TABLE 1** Baseline characteristics

|   | No esophageal injury | Any esophageal injury | <i>p</i> |
|---|----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Patients</b>                           | 38                   | 25                    |          |
| - Age [years]                             | 68.2 (61.6/75.9)     | 71.9 (66.9/75.4)      | .593     |
| - Male                                    | 50.0%                | 52.0%                 | 1.0      |
| - BMI [kg·m <sup>-2</sup> ]               | 30.3 (26.0/34.4)     | 28.7 (25.7/30.9)      | .444     |
| <b>Atrial fibrillation</b>                |                      |                       |          |
| - Paroxysmal                              | 15.8%84.2%           | 32.0%68.0%            | .214     |
| - Persistent                              |                      |                       |          |
| <b>LA metrics</b>                         |                      |                       |          |
| - LA diameter [mm]                        | 47.0 (43.8/49.3)     | 46.0 (43.5/49.0)      | .803     |
| - LAVI [ml·m <sup>-2</sup> ]              | 64.1 (53.3/78.5)     | 66.9 (55.7/81.7)      | .766     |
| <b>Minimal CT distance LA-Eso [mm]</b>    |                      |                       |          |
| - Overall cohort                          | 3.0 (3.0/3.1)        | 4.0 (3.0/4.0)         | .085     |
| - MPMD cohort                             | 3.0 (3.0/4.0)        | 4.0 (3.0/4.0)         | .190     |
| - HPSD cohort                             | 3.0 (2.5/3.0)        | 3.5 (3.0/4.0)         | .173     |
| <b>Procedural parameters</b>              |                      |                       |          |
| - X-ray time [min]                        | 22.5 (17.6/27.8)     | 23.3 (18.6/25.3)      | .844     |
| - Area dose product [μGy·m <sup>2</sup> ] | 755.0 (442.0/1461.0) | 634.2 (345.3/1156.3)  | .560     |
| - Procedure time [min]                    | 162.5 (146.3/183.8)  | 160.0 (150.0/190.0)   | .642     |
| <b>Comorbidity</b>                        |                      |                       |          |
| - Diabetes mellitus                       | 18.4%                | 28.0%                 | .537     |
| - Hypertension                            | 92.1%                | 88.0%                 | .674     |

Note: Patient characteristics, comorbidities, and procedural parameters did not differ, neither between patients with versus without esophageal injury nor between patients treated with MPMD versus HPSD protocol (data not shown).

Abbreviations: BMI, body mass index; CT, computed tomography (scan); HPSD, high power short duration; LA, left atrial; LAVI, left atrial volume index; MPMD, moderate power moderate duration.

significant. The analyses were carried out using SPSS-Statistics for Windows Version 24.0.0.

The extensive endoscopic examinations were part of the study protocol and approved by the ethics committee of the Medical Association of Brandenburg/Germany (2021-2149-BO-ff). All patients were informed about the investigative nature of the protocol and consented to the additional examinations before and after PVI.

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Patients and procedural data

In this prospective study, 63 patients undergoing RF PVI (51 MPMD /12 HPSD) were included, the median age was 70.3 (62.5/75.8) years, and 32 were male. Three quarters had persistent AF. LA-diameters were

moderately increased (Table 1). There were no differences in baseline parameters, neither between patients with versus without esophageal injury (Table 1) nor between the cohorts treated with MPMD or HPSD (data not shown). Minimal distances between LAPW and esophagus in the preprocedural CT were not different between patients with or without esophageal injury (Table 1).

Whereas procedure- and fluoroscopy times did not differ, there were substantial differences in the duration of RF application between MPMD and HPSD (55 vs. 30 min for the whole procedure, and 21 vs. 13 min at the LAPW).

With both protocols, the duration of RF and total energy (in kilojoule [kJ]) of all lesions at the LAPW were not different in patients with or without esophageal injury (Table 3). None of the subgroups of esophageal injury (ELs, periesophageal edema, or food retention) differed significantly from the combined cohort (any injury) or the group with no injury (data not shown).

### 3.2 | Esophageal and periesophageal injury

The prevalence of esophageal injury was relatively high (39.2% in the MPMD and 41.7% in the HPSD group), due to the expanded diagnostic evaluation (EGD in all and EUS in 42/63 of patients) and (much) broader definition of injury. (Table 2, Figure 2) Mucosal ELs accounted for (only) onethird of overall esophageal injury. There was a trend for an increased likelihood of ELs with MPMD, and a higher incidence of edema (and no ELs) with HPSD (Table 2).

All patients with esophageal lesions KCC 2, or lesions KCC 1 accompanied by periesophageal edema underwent repeat endoscopy and endoscopic ultrasound after 4–7 days, and lesion regression was confirmed for all.

During outpatient follow-up at least 30 days after the ablation procedure, there were no sequelae or complaints related to esophageal injury and gastroparesis, and no negative consequences of the additional endoscopic investigations.

### 3.3 | LET and LET calculations

Figure 1 shows an example of all 12 LET curves and the envelope curve of the maximum temperature at any time over the whole procedure.

Both LET maximum values (41.9 vs. 41.6°C) and duration of LET above baseline (2767 vs. 2153s) were numerically higher for patients with any esophageal injury but did not predict or exclude esophageal injury (Table 4, Figure 3).

In contrast, AUC of the maximum temperature curve was significantly higher for patients with esophageal injury (3,422 vs. 2,444). This holds true for the subgroups with MPMD and HPSD protocols (data not shown).

ROC-analysis of the LET data showed an increased predictive value of the calculated parameters compared to LET values alone. Whereas the optimal cutoff of LET (41.8°C) and duration of LET above baseline (2030 s) were not able to discriminate esophageal injury sufficiently (Youden-index 0.38 each), an AUC of 3110 K's

**TABLE 2** Esophageal and periesophageal lesions

|                             | All                  | MPMD                 | HPSD                | p           |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|-------------|
|                             | 25/63 (39.7%)        | 20/51 (39.2%)        | 5/12 (41.7%)        | 1.0         |
| <b>Esophageal lesion</b>    | <b>8/63 (12.7%)</b>  | <b>8/51 (15.7%)</b>  | <b>0/12</b>         | <b>.334</b> |
| KCC 1                       | 6/8 (75.0%)          | 6/8 (75.0%)          |                     |             |
| KCC 2                       | 2/8 (25.0%)          | 2/8 (25.0%)          |                     |             |
| With perieso. edema         | 5/8 (63.5%)          | 5/8 (63.5%)          |                     |             |
| With food retention         | 2/8 (25.0%)          | 2/8 (25.0%)          |                     |             |
| <b>Periesophageal edema</b> | <b>16/63 (25.4%)</b> | <b>11/51 (21.6%)</b> | <b>5/12 (41.7%)</b> | <b>.162</b> |
| With ELs                    | 5/16 (31.3%)         | 5/11 (45.5%)         | 0/5                 |             |
| With food retention         | 6/16 (37.5%)         | 5/11 (45.5%)         | 1/5 (20.0%)         |             |
| <b>Food retention</b>       | <b>12/63 (19.0%)</b> | <b>11/51 (21.6%)</b> | <b>1/12 (8.3%)</b>  | <b>.433</b> |
| With ELs                    | 2/12 (16.7%)         | 2/11 (18.2%)         | 0/1                 |             |
| With perieso. edema         | 6/12 (50.0%)         | 5/11 (45.5%)         | 1/1 (100.0%)        |             |

Note: Distribution of esophageal injury and different combinations of pathological findings (esophageal lesions, periesophageal edema, food retention) in the overall cohort (RF), and separated for MPMD and HPSD protocols. KCC 1 lesions summarize shallow lesions without mucosal disruption (erythema or erosion). KCC 2 lesions are ulcers (2a superficial ulcers restricted to the mucosa, and 2b deep ulcers exceeding the mucosal borders). KCC 3 (not present in the study) describes esophageal perforation.

Abbreviations: ELs, esophageal lesions; HPSD, high power short duration; KCC, Kansas City Classification; MPMD, moderate power moderate duration; perieso., periesophageal; RF, radiofrequency energy.

**TABLE 3** Ablation parameters

|                           | No esophageal injury   | Any esophageal injury  | No/any injury | No injury<br>HPSD/MPMD | Any injury<br>HPSD/MPMD |
|---------------------------|------------------------|------------------------|---------------|------------------------|-------------------------|
| <b>All [n]</b>            | <b>38</b>              | <b>25</b>              | <b>p</b>      | <b>p</b>               | <b>p</b>                |
| RF-duration total [s]     | 2691.5 (1967.0/3941.8) | 3280.0 (2442.0/3916.0) | .267          |                        |                         |
| RF-duration LAPW [s]      | 1064.5 (936.8/1626.5)  | 1235.0 (826.0/1397.0)  | .694          |                        |                         |
| LSI total per lesion [-]  | 5.8 (5.4/6.0)          | 5.7 (5.3/6.1)          | .949          |                        |                         |
| LSI LAPW per lesion [-]   | 5.5 (5.0/5.9)          | 5.4 (5.0/5.9)          | .257          |                        |                         |
| Energy LAPW total [kJ]    | 34.1 (30.2/48.9)       | 37.8 (30.8/45.4)       | .747          |                        |                         |
| Power LAPW per lesion [W] | 30.0 (29.3/34.8)       | 31.1 (29.8/34.0)       | .731          |                        |                         |
| <b>MPMD [n]</b>           | <b>31</b>              | <b>20<sup>a</sup></b>  |               |                        |                         |
| RF-duration total [s]     | 2906.0 (2124.0/4172.5) | 3535.5 (3033.0/4172.0) | .159          |                        |                         |
| RF-duration LAPW [s]      | 1192.0 (1010.0/1750.0) | 1307.5 (1051.0/1506.0) | .802          |                        |                         |
| LSI total per lesion [-]  | 5.7 (5.3/5.9)          | 5.6 (5.0/6.1)          | .642          |                        |                         |
| LSI LAPW per lesion [-]   | 5.2 (4.9/5.7)          | 5.2 (4.8/5.5)          | .656          |                        |                         |
| Energy LAPW total [kJ]    | 34.3 (30.2/49.5)       | 39.1 (29.9/45.0)       | 1.0           |                        |                         |
| Power LAPW per lesion [W] | 29.8 (29.3/31.8)       | 30.0 (29.0/32.8)       | .787          |                        |                         |
| <b>HPSD [n]</b>           | <b>7</b>               | <b>5<sup>b</sup></b>   |               |                        |                         |
| RF-duration total [s]     | 1769.0 (1486.5/1895.0) | 1920.0 (1546.0/1997.0) | .685          | <b>.004</b>            | <b>.001</b>             |
| RF-duration LAPW [s]      | 686.0 (647.5/1014.0)   | 826.0 (723.0/982.0)    | .569          | <b>.004</b>            | <b>.077</b>             |
| LSI total per lesion [-]  | 5.9 (5.8/6.2)          | 5.9 (5.8/6.2)          | .743          | .104                   | .152                    |
| LSI LAPW per lesion [-]   | 5.9 (5.8/6.2)          | 5.9 (5.9/6.1)          | 1.0           | <b>.001</b>            | <b>.006</b>             |
| Energy LAPW total [kJ]    | 31.9 (30.3/46.6)       | 37.5 (34.3/46.7)       | .465          | .585                   | .734                    |
| Power LAPW per lesion [W] | 46.2 (45.6/46.5)       | 46.6 (46.4/46.7)       | .625          | <b>.001</b>            | <b>.001</b>             |

Abbreviations: Eso, esophagus/esophageal; LA, left atrium; LAPW, left atrial posterior wall; HPSD, high power short duration; LSI, lesion size index; Min, minimum; MPMD, moderate power moderate duration; RF, radiofrequency (energy).

<sup>a</sup>Of the 20 patients with esophageal injury (MPMD), 8 had mucosal ELs, 11 periesophageal edema, and 11 food retention.

<sup>b</sup>None of the five patients with esophageal injury (HPSD) had ELs, all had periesophageal edema and one food retention.

reached a sensitivity of 68% and specificity of 79% (Youden-index 0.54). At that point, 7/10 patients with any esophageal injury and 8/10 patients without injury were correctly classified (Figure 4, Supporting Information File A).

Limiting the analysis to endoscopy alone (and thus the detection of mucosal esophageal lesions) and excluding periesophageal damage, there would be only eight patients and the results would be no longer statistically significant for any of the parameters (LET, duration, or AUC) (Table 4).

## 4 | DISCUSSION

### 4.1 | Key findings

1. Detailed analysis of esophageal temperature monitoring data using the combination of duration and extent of any LET rise demonstrated high predictive accuracy for ablation-induced

esophageal injury (ELs, periesophageal edema, and food retention) both in MPMD and HPSD.

2. Substantially extended diagnostic work-up (EGD + EUS) revealed a high and similar incidence of (peri)esophageal injury following PVI with both MPMD and HPSD.
3. Although there were no mucosal lesions, HPSD ablation was associated with a high rate of edema and food retention. The clinical relevance of these findings remains to be determined.

### 4.2 | Previous studies

Periesophageal edema detected by EUS and gastric motility disorders (food retention) accounted for a relevant proportion of esophageal injury in this cohort, and endoscopy therefore may underestimate the true incidence of ablation-induced injury. Although the clinical relevance is still debated, edema might be associated with occlusion of periesophageal arteries, leading to

TABLE 4 LET versus calculated LET parameters

|                 | No esophageal injury   | Any esophageal injury  | Esophageal lesions     | Periesophageal edema   | Food retention         | p | p                       |
|-----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---|-------------------------|
| <b>All [n]</b>  | <b>38</b>              | <b>25</b>              | <b>8</b>               | <b>16</b>              | <b>12</b>              |   | No/any injury           |
| Max. LET [°C]   | 41.6 (40.9/42.2)       | 41.9 (41.2/42.3)       | 42.4 (41.7/42.6)       | 41.9 (41.2/42.3)       | 41.9 (41.4/42.2)       |   | .305                    |
| Duration [s]    | 2153.2 (1648.0/3356.2) | 2767.4 (2058.9/4838.9) | 2054.2 (1849.3/2268.6) | 2716.6 (2068.2/4530.8) | 3561.1 (2142.9/5185.8) |   | .056                    |
| AUC [K-s]       | 2444.3 (1507.9/2888.4) | 3422.0 (2793.2/4812.9) | 3176.2 (2348.6/3367.1) | 3441.9 (2750.7/4890.2) | 3526.1 (2851.7/5056.2) |   | <b>.003<sup>a</sup></b> |
| <b>MPMD [n]</b> | <b>31</b>              | <b>20</b>              | <b>8</b>               | <b>11</b>              | <b>11</b>              |   |                         |
| Max. LET [°C]   | 41.5 (40.7/42.3)       | 41.9 (41.2/42.4)       | 42.4 (41.7/42.6)       | 41.9 (41.2/42.4)       | 41.9 (41.2/42.4)       |   | .259                    |
| Duration [s]    | 2015.7 (1499.3/3761.2) | 2730.4 (2062.7/4833.6) | 2054.2 (1849.3/2268.6) | 2518.4 (2099.1/3446.9) | 2767.4 (2137.6/5532.7) |   | .118                    |
| AUC [K-s]       | 2397.9 (1463.6/2847.8) | 3357.1 (2851.7/4400.7) | 3176.2 (2348.6/3367.1) | 3292.2 (2955.5/4842.1) | 3460.6 (2832.2/4538.1) |   | <b>.007<sup>a</sup></b> |
| <b>HPSD [n]</b> | <b>7</b>               | <b>5</b>               | <b>0</b>               | <b>5</b>               | <b>1</b>               |   | HPSD/<br>MPMD           |
| Max. LET [°C]   | 41.7 (41.2/41.9)       | 41.8 (41.2/42.0)       | -                      | 41.8 (41.2/42.0)       | 41.8                   |   | .935 <sup>b</sup>       |
| Duration [s]    | 2207.1 (2153.2/2570.1) | 4354.8 (2058.9/5058.8) | -                      | 4354.8 (2058.9/5058.8) | 4354.8                 |   | .684 <sup>c</sup>       |
| AUC [K-s]       | 2742.5 (2265.1/2984.4) | 3853.0 (2043.2/5786.0) | -                      | 3853.0 (2043.2/5786.0) | 5786.0                 |   | .372 <sup>b</sup>       |

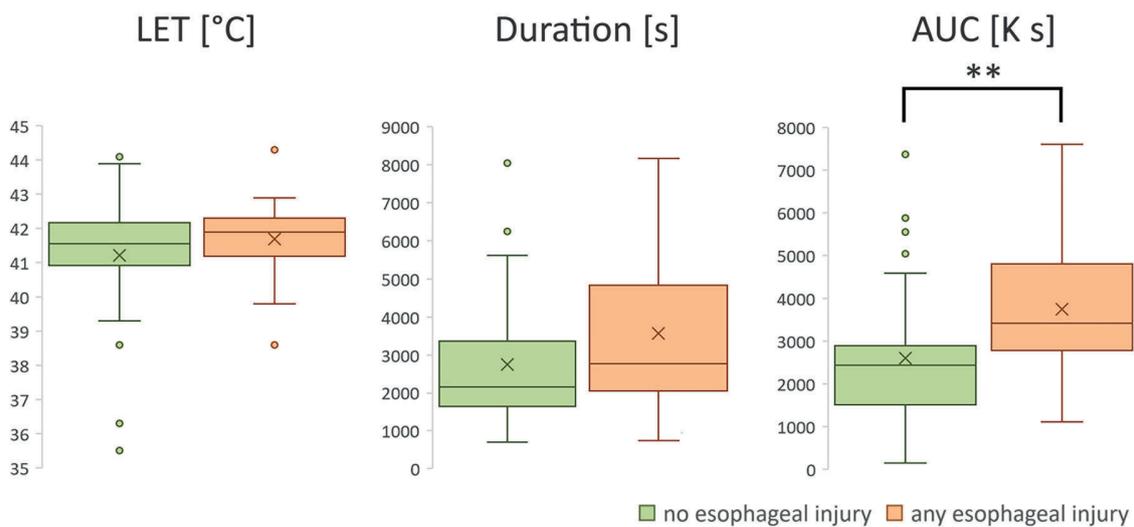
Note: In contrast to maximum luminal temperature alone, AUC was significantly higher in patients with any esophageal injury compared to no injury.

Abbreviations: AUC, area under the curve; HPSD, high power short duration; LET, luminal esophageal temperature; MPMD, moderate power moderate duration.

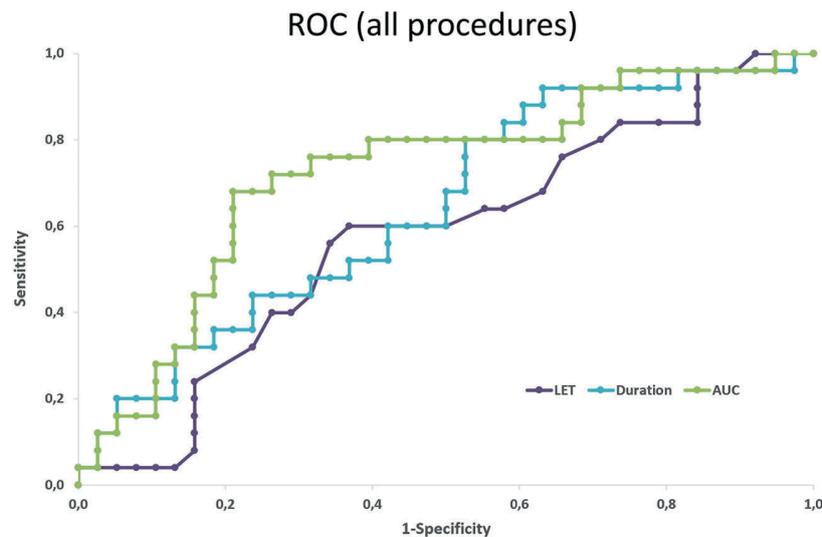
<sup>a</sup>The significantly improved predictive value of AUC was driven by the inclusion of periesophageal edema and food retention.

<sup>b</sup>The detailed analysis in the HPSD cohort did not reach statistical significance, due to the small patient number.

<sup>c</sup>However, the results of the MPMD group were not different from the results in the HPSD group.



**FIGURE 3** Box plot analysis of LET, duration and AUC of LET rise above baseline. Depicted are temperature (LET), the duration of the temperature increase above baseline (duration) and the area under the curve (AUC) in patients without (green) and with (orange) any esophageal injury. The boxes show the interquartile range (with a median line), the arms the maximum values without the outliers (stars). (x) indicates the mean value. The bracket (AUC-plot) indicates a statistically significant difference (\*\* $p < .01$ ). Whereas LET and duration of LET rising above baseline were not predicting esophageal injury, AUC was significantly higher in patients with injury. AUC, area under the curve; LET, luminal esophageal temperature



**FIGURE 4** Receiver-operating-characteristics (ROC)-curves with sensitivity and specificity of maximum luminal esophageal temperature (LET), duration of temperature above baseline (Duration) and area under the curve (AUC) to predict any esophageal injury. ROC-analysis of the LET data: the results are shown for all procedures. Each dot corresponds to a specific LET, duration or AUC cutoff to calculate the corresponding sensitivity and specificity. Whereas temperatures show a nearly linear curve, the detailed analysis results in an increased sensitivity (detection of esophageal injury) with LET duration and even better specificity with AUC above baseline temperature.

local ischemia and necrosis of the esophageal wall<sup>14</sup> and potentially fistula formation.<sup>15</sup>

The results of our study confirm the lack of predictive value of LET alone, and the suggested temperature limits are still controversial.<sup>11,12,16,17</sup> LET is simply a poor surrogate of tissue temperature, the distance of the closest electrode may impede detection of relevant tissue temperature increases,<sup>12,18-20</sup> and LET

maximum values ignore the impact of temporal and spatial components.

In contrast, integration of the values of all electrodes overcomes this limitation,<sup>18</sup> and in this study detailed analysis of the same LET measurements (using AUC for any temperature rise) predicted ablation-induced esophageal injury much better.

### 4.3 | High power short duration

HPSD is thought to create shallower lesions and to reduce collateral damage<sup>21</sup> but clinical studies are controversial.<sup>22,23</sup> Yavin et al. found higher maximal LET in the HPSD group ( $39.2 \pm 2.2^\circ\text{C}$  vs.  $38.1 \pm 1.1^\circ\text{C}$ ).<sup>24</sup> A study in isolated porcine hearts comparing HPSD to standard protocols also showed significantly higher esophageal ( $0.7 \pm 0.5^\circ\text{C}$  vs.  $0.4 \pm 0.2^\circ\text{C}$ ) and epi-esophageal ( $5.9 \pm 5.6^\circ\text{C}$  vs.  $2.2 \pm 2.0^\circ\text{C}$ ) temperature rises with HPSD.<sup>25</sup>

A recent meta-analysis including 2467 patients demonstrated similar esophageal injury rates in HPSD versus MPMD ablation.<sup>26</sup> In another (clinical) study, LET was again a poor predictor of esophageal injury with HPSD, and there was no association between EGD-detected injury and peak LET ( $43.9 \pm 2.9^\circ\text{C}$  with vs.  $42.5 \pm 2.3^\circ\text{C}$  without esophageal injury).<sup>9</sup>

In this study, HPSD-ablation was associated with periesophageal edema rather than ELs, consistent with shallower lesions. Although the clinical relevance of edema at this moment is still unclear, these findings may nonetheless be important if edema facilitates progression to full-blown fistula. In addition, due to the 6-s delay before the lesion is visualized, LSI is not suitable for HPSD and often is already higher than the target 4.5 at the LAPW when it first appears.<sup>27</sup> LSI at the LAPW was close to 5 with MPMD and close to 6 with HPSD. (Table 3) In consequence, HPSD lesions maybe still too deep, and edema might be just a precursor of ELs (and with that of AEF).

In this cohort, energy settings and total energy applied at the LAPW did not explain the generation of esophageal injury (neither in the overall cohort, nor the MPMD- and HPSD-groups) (Table 3). There was also no difference in minimal distances between LAPW and the esophagus for patients with versus without esophageal injury (Table 1).

### 4.4 | Outlook

(1) Detailed analysis of LET data and earlier cessation of energy delivery at the LAPW may help to reduce risk of ELs and AEF following PVI without compromising procedural efficacy. (2) Alternative tissue-selective ablation energies sparing the esophagus and periesophageal tissue may completely avoid ELs and AEF, thus omitting the need for LET probes.<sup>28</sup>

## 5 | LIMITATIONS

(1) The presented data result from offline analysis of stored LET recordings. However, there was no preselection of patients. (2) The cohort size of HPSD ablation was small and consisted of only 12 patients, but there was no difference in patient characteristics and ablation data to the overall cohort.

## 6 | CONCLUSION

Using extensive endoscopic/endosonographic work-up, the incidence of esophageal injury (ELs, periesophageal edema, and food retention) is high both for MPMD and for HPSD, and the AUC of the LET is the best predictor of injury. How this may be integrated into future ablation protocols to prevent esophageal injury remains to be seen.

### ACKNOWLEDGMENT

RF was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (Medical Informatics Initiative, 01ZZ1802A-Z, AB).

### DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

### ORCID

Dirk Grosse Meininghaus  <https://orcid.org/0000-0003-1532-1934>

Tobias Kleemann  <http://orcid.org/0000-0003-3913-6821>

### REFERENCES

1. Kapur S, Barbaiya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal injury and atrioesophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-1255.
2. Gandjbakhch E, Mandel F, Dagher Y, Hidden-Lucet F, Rollin A, Maury P. Incidence, epidemiology, diagnosis and prognosis of atrio-oesophageal fistula following percutaneous catheter ablation: a French nationwide survey. *Europace*. 2021;23(4):557-564.
3. Tomlinson DR, Mandrola J. Radiofrequency ablation data associated with atrioesophageal fistula. *HeartRhythm Case Rep*. 2021;7(12):781-790.
4. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Vagaries of the vagus nerve: relevance to ablationists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(3):330-331.
5. Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, et al. 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;3(2):155-159.
6. Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, et al. Time-to-isolation-guided cryoballoon ablation reduces oesophageal and mediastinal alterations detected by endoscopic ultrasound: results of the MADE-PVI trial. *Europace*. 2019;21(9):1325-1333.
7. Bhaskaran A, Chik W, Pouliopoulos J, et al. Five seconds of 50-60 W radio frequency atrial ablations were transmural and safe: an in vitro mechanistic assessment and force-controlled in vivo validation. *Europace*. 2017;19(5):874-880.
8. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, et al. Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):165-169.
9. Ayoub T, El Hajjar AH, Singh Sidhu GD, et al. Esophageal temperature during atrial fibrillation ablation poorly predicts esophageal injury: An observational study. *Heart Rhythm O2*. 2021;2:570-577.
10. Calzolari V, De Mattia L, Indiani S, et al. In vitro validation of the lesion size index to predict lesion width and depth after irrigated radiofrequency ablation in a porcine model. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2017;3(10):1126-1135.

11. Halbfass P, Müller P, Nentwich K, et al. Incidence of asymptomatic oesophageal lesions after atrial fibrillation ablation using an oesophageal temperature probe with insulated thermocouples: a comparative controlled study. *Europace*. 2017;19(3):385-391.
12. Grosse Meininghaus D, Blembel K, Waniek C, et al. 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;18:926-934.
13. Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):204-212.
14. Yamasaki H, Kaneshiro T, Sekiguchi Y, Tada H, Aonuma K. Ischemic esophageal ulceration that developed after an early endoscopic surveillance in a patient receiving catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127(21):e635-e636.
15. Cordes F, Ellermann C, Dechering DG, et al. Pre-procedural proton pump inhibition is associated with fewer peri-oesophageal lesions after cryoballoon pulmonary vein isolation. *Sci Rep*. 2021;11(1):4728.
16. Leung LWM, Akhtar Z, Sheppard MN, Louis-Auguste J, Hayat J, Gallagher MM. Preventing esophageal complications from atrial fibrillation ablation: a review. *Heart Rhythm*. 2021;2:651-664.
17. Singh SM, d'Avila A, Doshi SK, et al. Esophageal injury and temperature monitoring during atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2008;1(3):162-168.
18. Barbhaiya CR, Kogan EV, Jankelson L, et al. Esophageal temperature dynamics during high-power short-duration posterior wall ablation. *Heart Rhythm*. 2020;17:721-727.
19. Turagam MK, Miller S, Sharma SP, et al. Differences in transient thermal response of commercial esophageal temperature probes: insights from an experimental study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(11):1280-1288.
20. Schoene K, Arya A, Grashoff F, et al. Oesophageal probe evaluation in radiofrequency ablation of atrial fibrillation (OPERA): results from a prospective randomized trial. *Europace*. 2020;22(10):1487-1494.
21. Whitaker J, Fish J, Harrison J, et al. Lesion index-guided ablation facilitates continuous, transmural, and durable lesions in a porcine recovery model. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(4):e005892.
22. Kaneshiro T, Kamioka M, Hijioka N, et al. Characteristics of esophageal injury in ablation of atrial fibrillation using a high-power short-duration setting. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020;13(10):e008602.
23. Shin DG, Lim HE. Esophageal endoscopy after high-power and short-duration ablation in atrial fibrillation patients. *Korean Circ J*. 2021;51(2):154-156.
24. Yavin HD, Leshem E, Shapira-Daniels A, et al. Impact of high-power short-duration radiofrequency ablation on long-term lesion durability for atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(8):973-985.
25. Kar R, Post A, John M, Rook A, Razavi M. An initial ex vivo evaluation of temperature profile and thermal injury formation on the epiesophageal surface during radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2021;32(3):704-712.
26. Chen CF, Wu J, Jin CL, Liu MJ, Xu YZ. Comparison of high-power short-duration and low-power long-duration radiofrequency ablation for treating atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2020;43(12):1631-1640.
27. Winkle RA, Moskovitz R, Hardwin Mead R, et al. Atrial fibrillation ablation using very short duration 50 W ablations and contact force sensing catheters. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018;52(1):1-8.
28. Reddy VY, Anic A, Koruth J, et al. Pulsed field ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1068-1080.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T, Christoph Geller J. Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;1-10. doi:10.1111/jce.15509

Supplement A: Cutoff values (maximum Youden-index) and corresponding sensitivity and specificity for LET-parameters (maximum temperature, duration, and AUC of LET rise above baseline)

|                 | <b>RF</b> | <b>MPMD</b> | <b>HPSD</b> |
|-----------------|-----------|-------------|-------------|
| <b>Patients</b> | <b>63</b> | <b>51</b>   | <b>12</b>   |
| <b>LET</b>      |           |             |             |
| Youden-Index    | 0.38      | 0.39        | 0.43        |
| - Cutoff [°C]   | 41.8      | 41.9        | 41.8        |
| - Sensitivity   | 60.0%     | 60.0%       | 60.0%       |
| - Specificity   | 63.2%     | 64.5%       | 71.4%       |
| - Accuracy      | 61.9%     | 62.7%       | 66.7%       |
| <b>Duration</b> |           |             |             |
| Youden-Index    | 0.38      | 0.44        | 0.60        |
| - Cutoff [s]    | 2030      | 2030        | 3000        |
| - Sensitivity   | 80.0%     | 80.0%       | 60.0%       |
| - Specificity   | 47.4%     | 54.8%       | 100.0%      |
| - Accuracy      | 60.3%     | 64.7%       | 83.3%       |
| <b>AUC</b>      |           |             |             |
| Youden-Index    | 0.54      | 0.57        | 0.60        |
| - Cutoff [K·s]  | 3,110     | 2,791       | 3,600       |
| - Sensitivity   | 68.0%     | 80.0%       | 60.0%       |
| - Specificity   | 78.9%     | 71.0%       | 100.0%      |
| - Accuracy      | 74.6%     | 74.5%       | 83.3%       |

*Statistical parameters of the maximum Youden index for LET, duration and AUC of LET above baseline. Abbreviations: LET – luminal esophageal temperature; AUC – area under the curve; RF – radiofrequency energy; MPMD – moderate power moderate duration; HPSD – high power short duration.*

13.8. (2022) Asymptomatic esophageal perforation following high-power short-duration pulmonary vein isolation –  
A case of conservative cure

D. Grosse Meininghaus, R. Freund, A. Kushnir, B. Koerber, J.C. Geller, T. Kleemann  
Heart Rhythm Case Reports 8(10):661-665

# Asymptomatic esophageal perforation following high-power short-duration pulmonary vein isolation—A case of conservative cure



Dirk Grosse Meininghaus, MD,\* Robert Freund, PhD,<sup>†</sup> Anton Kushnir, MD,<sup>‡</sup>  
Britta Koerber, MD,\* J. Christoph Geller, MD,<sup>§||</sup> Tobias Kleemann, MD<sup>¶</sup>

From the \*Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany, <sup>†</sup>Thiem Research, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany, <sup>‡</sup>Department of Radiology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany, <sup>§</sup>Division of Cardiology, Arrhythmia Section, Zentralklinik Bad Berka, Bad Berka, Germany, <sup>||</sup>Otto-von-Guericke University School of Medicine Magdeburg, Magdeburg, Germany, and <sup>¶</sup>Department of Gastroenterology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany.

## Introduction

In patients undergoing pulmonary vein isolation (PVI), neither reduction of power, contact force and ablation time at the left atrial (LA) posterior wall (LAPW), nor monitoring of the luminal esophageal temperature (LET) have reduced the incidence of esophageal lesions and atrioesophageal fistula.<sup>1–3</sup> Whether high-power short-duration (HPSD) radiofrequency (RF) protocols, thought to result in shallower lesions,<sup>4</sup> are able to prevent esophageal injury is still unresolved.<sup>5–8</sup>

## Case report

We report a 69-year-old female patient (body mass index 33.1 kg/m<sup>2</sup>) with esophageal perforation following HPSD-PVI that resolved with endoscopic therapy and did not progress to fistula.

To study the pathophysiology of esophageal injury, endoscopy is performed routinely following PVI in our center, and with that, we had the opportunity to detect and to observe the progression to asymptomatic esophageal

## KEY TEACHING POINTS

- High-power short-duration (HPSD) ablation may also lead to severe esophageal damage that can be asymptomatic and may progress to perforation.
- Current lesion assessment tools and luminal esophageal temperature (LET) monitoring are insufficient.
- Improvement in both radiofrequency lesion assessment parameters (also suitable for HPSD protocols) and LET monitoring, modification of ablation strategy (overall avoiding lesions in proximity of the entire longitudinal course of the esophagus, eg, single-ring pulmonary vein / posterior wall isolation), and new energy sources may all help to prevent esophageal injury.

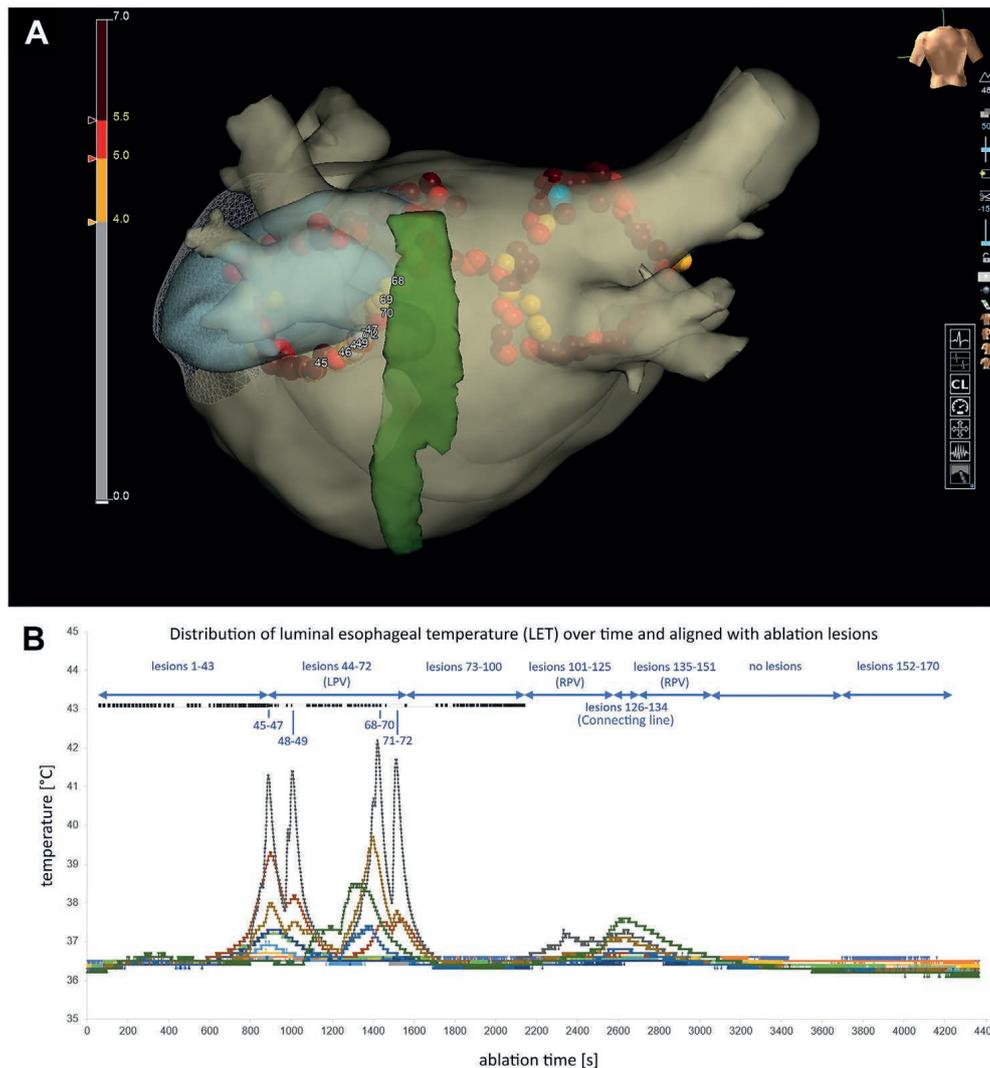
perforation. Conventional methods (eg, RF parameters and LET monitoring) all did not predict this complication.

## Ablation

Preprocedural computed tomography (CT) showed a severely dilated LA (volume index 51.3 mL/m<sup>2</sup>), and the esophagus was positioned along the medial border of the left common pulmonary vein (PV) orifice. PVI was performed with conscious sedation using an HPSD protocol (50 watts for a maximum of 13 seconds [TactiCath; Abbott Inc, Chicago, IL]). Very wide antral PVI left a narrow corridor of atrial tissue at the LAPW, potentially facilitating regular atrial tachycardia. Therefore, a short connecting line

**KEYWORDS** Atrial fibrillation; Pulmonary vein isolation; Esophageal injury; Esophageal perforation; Atrioesophageal fistula; High-power short-duration; Temperature monitoring; Endoscopy  
(Heart Rhythm Case Reports 2022;8:661–665)

Funding Sources: R.F. was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (Medical Informatics Initiative, 01ZZ1802A-Z, AB). Disclosures: J.C.G. is a consultant for Abbott, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, and Pfizer, and has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, and Abbott. All other authors have no conflict of interest to declare. **Address reprint requests and correspondence:** Dr Dirk Grosse Meininghaus, Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital, Thiemstr. 111, 03048 Cottbus, Germany. E-mail address: [dirk\\_gm@t-online.de](mailto:dirk_gm@t-online.de).



**Figure 1** **A:** Three-dimensional reconstruction of the left atrium, esophagus, and pulmonary veins (Abbott EnSite Verismo; Abbott Inc, Chicago, IL). Ablation lesion set (yellow and red dots) with 2 wide antral lines encircling the pulmonary veins and an interconnecting posterior line. The left atrial appendage is displayed in blue color. Computed tomography–segmented esophageal course (green). The ablation lesions associated with the esophageal perforation site are displayed with the corresponding lesion numbers (45–49 and 68–72), the analysis of the lesion parameters is given in [Supplemental Table 1](#). **B:** Luminal esophageal temperature (LET) curves of all 12 thermocouples showing 2 double peaks (maximum LET 42.2°C; [Supplemental Table 1](#)) corresponding to the ablation lesions 45–49 and 68–72. The connecting line (lesions 126–134) should have been performed with a larger distance to the esophageal course (at the left atrial roof rather than at the closest point between the 2 circles). However, analyzing the temperature data, this line was not associated with a suspicious LET rise (max. 37.6°C). The timing of the ablation lesions was integrated in the figure.

was added at the LAPW (at the closest distance between the 2 circles) ([Figure 1A](#)). LET monitoring (S-Cath; Circa Scientific, LLC, Englewood, CO) was used during energy application at the LAPW ([Figure 1B](#)). RF energy was stopped when LET reached 41.0°C and ablation continued after LET had normalized. Lower temperature limits from other studies have not been shown to prevent lesions.

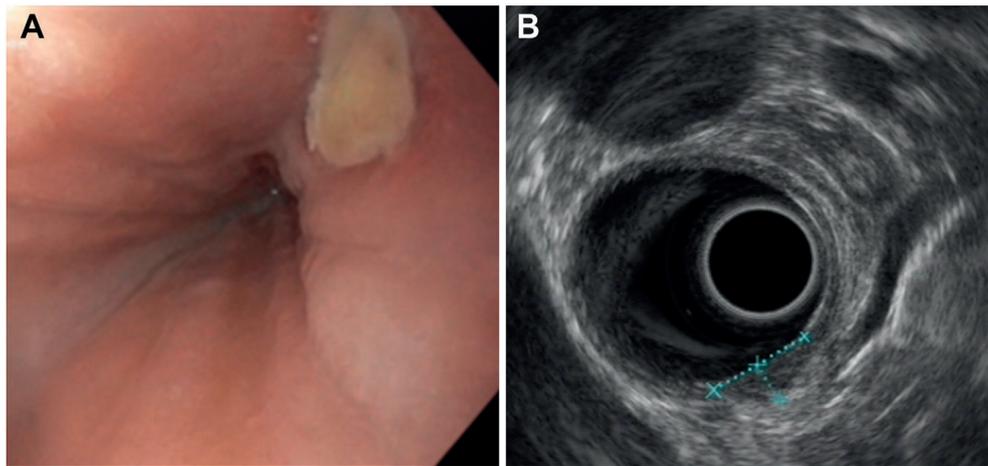
### Esophageal lesion and perforation

Following an unsuspecting clinical course, esophagogastros-copy on day 3 (the next working day) showed an esophageal ulceration close to the LA, associated with periesophageal edema (endoscopic ultrasound) ([Figure 2A](#) and [2B](#)). The dosage of proton pump inhibitor therapy was increased

(pantoprazole 40 mg twice daily), and sucralfate as well as food and drinking restriction were added.

The patient was kept in hospital and remained asymptomatic. Repeat endoscopy, endoscopic ultrasound, and CT on day 10 showed significant progression to perforation ([Figure 3A](#) and [3B](#)); there were no signs of mediastinitis, air trapping, or fistula formation. Careful analysis of all CT slices located the perforation site to the inferoposterior border of the left common PV ([Figure 3C](#) and [3D](#)).

The patient was transferred to the intensive care unit. A surgical intervention (esophageal repair) was discussed but was rejected in the absence of fistula and mediastinitis. Similar to treatment of instrumental esophageal perforation, endoscopic clips were placed at the perforation site to reduce any inflow of saliva and gastric secretions ([Figure 3E](#) and



**Figure 2** Day 3 following pulmonary vein isolation. Thermally induced esophageal ulcer (A), associated with edema (10 × 4 mm, blue-dotted lines) of the esophageal wall (B), visualized in endoscopic ultrasound.

3F). A nasointestinal tube was inserted and fixed by a clip in the distal portion of the duodenum to allow oral drug therapy.

Absolute food and drinking restrictions were continued, and pantoprazole 40 mg was administered 3 times daily intravenously. The patient was put on systemic antimicrobial therapy (Meropenem and caspofungin) in analogy to esophageal perforation of other etiologies. Oral anticoagulation (rivaroxaban 20 mg/d) was replaced by intravenous heparin.

#### Online LET monitoring and offline analysis of PVI data

To understand the pathophysiology of thermally induced perforation, ablation lesion data and LET recordings were extracted and analyzed offline. The presumed lesions associated with the perforation at the inferoposterior border of the left common PV (numbers 45–49 and 68–72) showed lesion size index (LSI) of 4.4–5.5, contact forces of 8–20 grams, and impedance drops of 8–17 ohms, respectively. Owing to the observed temperature increase with lesions 45–49, lesions 68–72 were performed after completion of ablation at the superoposterior border of the left PV (Figure 1A, Supplemental Table 1). There were 4 LET peaks >41.0°C (maximum 42.2°C) with those lesions; the temperature rise from 39.0°C to 41.0°C took 6 seconds, and took another 5 seconds to 42°C. The connecting line showed a maximum of 37.6°C (Figure 1B).

#### In-hospital follow-up

Throughout the entire hospital stay, the patient remained asymptomatic. Blood chemistry showed a rise of C-reactive protein (maximum 15.2 μmol/L) without leukocytosis and normal procalcitonin levels.

After serial CT scans performed every 3–5 days (with intravenous and oral [water-soluble] contrast agents) excluded mediastinitis, air trapping, or fistula formation, repeat endoscopy and endoscopic ultrasound demonstrated initial healing with granulation at the bottom of the ulcer on day 20, and marked improvement on day 31. The patient

was transferred to the regular ward, the nasoduodenal tube removed, and liquid oral nutrition started.

Complete healing and the absence of any esophageal extravasate in the CT scan were seen on day 38. C-reactive protein had normalized. The patient was discharged on day 40 with dietary restrictions (nutrition with liquid or pulpy food, avoidance of hot and cold drinks).

#### Out-of-hospital follow-up

The patient remained asymptomatic and in sinus rhythm. During repeat CT scan and endoscopic and endosonographic evaluation on day 53 and on day 172, complete healing of the esophageal lesions without any visible alterations of the mucosa was confirmed.

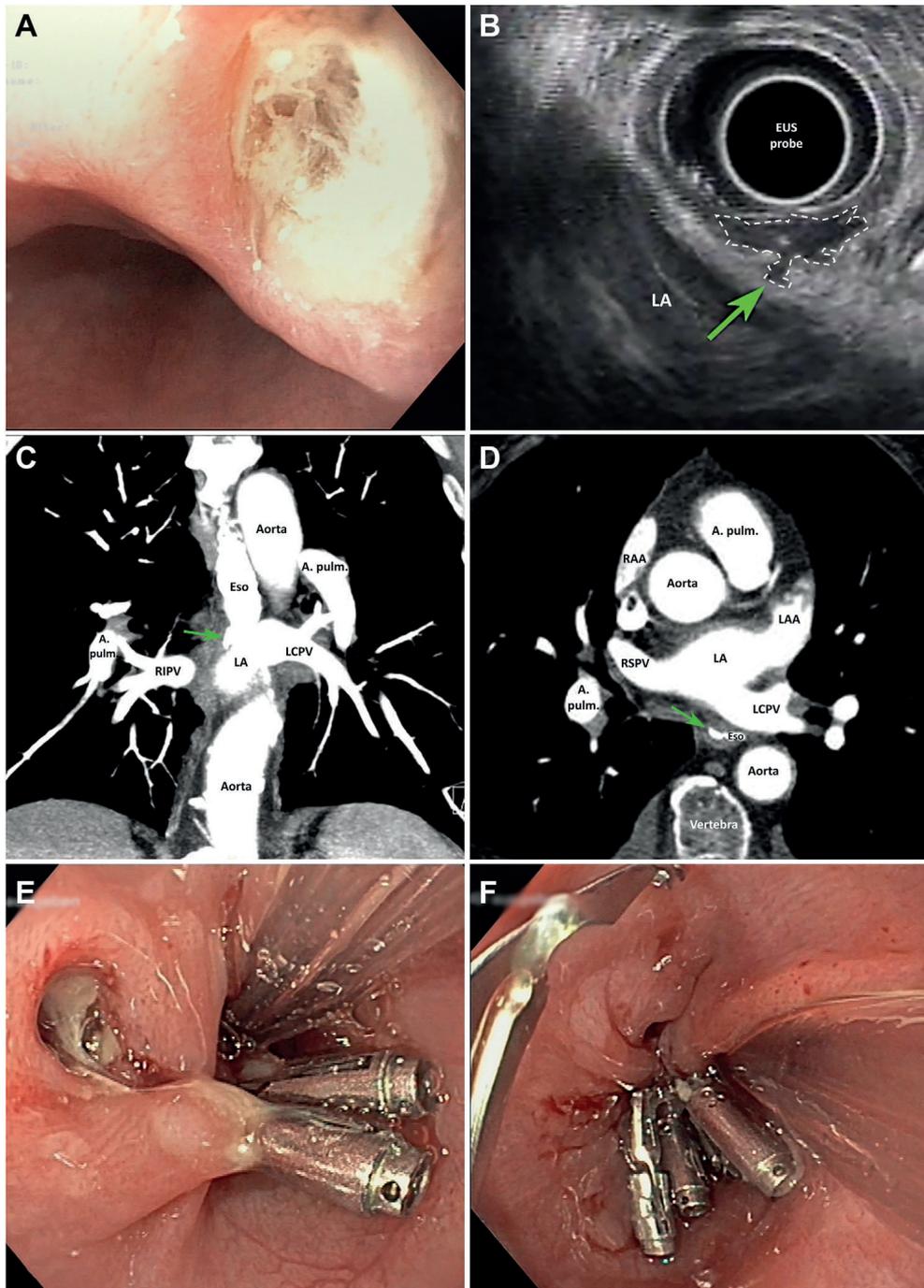
#### Discussion

The presented case with esophageal perforation (albeit not fistula) following HPSD-PVI is unusual but offers several teaching points regarding the time course and pathophysiology of lesion progression.<sup>9,10</sup>

In the absence of any symptoms and detected by routine postinterventional endoscopy/ultrasound, dramatic progression of an esophageal ulcer to perforation occurred within a brief time period. The combined LET information (Figure 1) and the CT-derived anatomic localization of the perforation site (Figure 3) at the inferoposterior border of the left common vein orifice allowed identification and detailed analysis of the culprit RF lesions (matching the LET maximum).

Similar to a recently reported fatal case,<sup>11</sup> neither RF lesion parameters (energy, LSI, impedance drop, wall contact force) nor LET monitoring suggested a higher risk for esophageal damage (Supplemental Tables 1 and 2). The distance of the ablation lesions to the esophagus has also not shown to be a reliable indicator of safety.<sup>12</sup>

Only routine endoscopic surveillance following PVI detected this major complication; and as reported in another case,<sup>13</sup> closure of the perforation site by endoscopic clips, in



**Figure 3** Day 10 following pulmonary vein isolation. Progression of esophageal ulcer to perforation: **A**: perforation site in endoscopy; **B**: edema of the esophageal wall (*dotted line*) and perforation (*green arrow*) visualized by endoscopic ultrasound; **C**, **D**: computed tomography scan with oral dye extravasate (**C**, horizontal view; **D**, transversal view). **E**, **F**: Endoscopic clip therapy (after exclusion of fistula and mediastinitis) for endoluminal closure of the perforation site. A. pulm = pulmonary artery; Eso = esophagus; LA = left atrium; LAA = left atrial appendage; LCPV = left common pulmonary vein; RAA = right atrial appendage; RIPV = right inferior pulmonary vein; RSPV = right superior pulmonary vein.

analogy to the albeit different pathophysiological mechanism of perforation by esophageal instrumentation, was sufficient for the healing.

### Future directions

Several options to prevent esophageal lesions may be discussed. LET is a poor surrogate of tissue temperatures (in deeper esophageal wall layers), and a precise LET limit has not yet been defined. Whereas excessive LET (eg,  $>41^{\circ}\text{C}$ )

is associated with esophageal lesions,<sup>3</sup> fistulas have been reported without suspicious LET rise.<sup>14</sup> Restriction of LET to  $39^{\circ}\text{C}$  is an option but is probably not enough to rely on. LETs of  $38^{\circ}\text{C}$ – $39^{\circ}\text{C}$  are very common with RF lesions at the LAPW; thus stopping RF might challenge the long-term efficacy of PVI.

Ablation lesion indices (eg, LSI) have significant limitations, too. Both combining and splitting closely coupled lesions (done automatically by the 3D system) will result in

misleading information (the former with false high values suggesting effective transmural lesions, the latter with false low values suggesting safety and low risk for collateral damage). In addition, LSI becomes visible after 6 seconds and is, therefore, often not helpful when HPSD protocols are used. At first notification, LSI is often already  $>4.5$  (in many electrophysiological centers the target at the LAPW),<sup>15</sup> and shorter lesions will not show any LSI value at all (in the presented case 4 of 10 RF lesions [Supplemental Table 1]).

Esophageal perforation and atri-esophageal fistula are extremely rare. The impact of endoscopy to prevent mucosal lesion progression to perforation still has to be defined. Endoscopy will have to be reserved for individual cases. Unfortunately, indicators for esophageal injury are not yet defined. Perhaps our recently reported tool of the calculated area under the curve of LET<sup>12</sup> (considering the temporal and spatial components in addition to temperature maximum) may be an initial step to limit the need for endoscopic workup.

In a previous study, periesophageal edema but no esophageal lesions were seen with HPSD ablation.<sup>12</sup> In contrast, the same energy protocol resulted in esophageal perforation in the reported case. Whether periesophageal edema plays a role in progression to perforation/fistula or is just an unsuspected thermic side effect not reaching the mucosa is not well understood. However, tissue edema may well be a surrogate for vascular injury leading to necrosis and may facilitate bacterial invasion and inflammation. Currently, vessel disruption and inflammation are not detectable, and therefore edema should be considered in future studies on lesion progression.

## Appendix

### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.hrcre.2022.07.005>.

## References

1. Kapur S, Barbhayia C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal injury and atri-esophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2017; 136:1247–1255.
2. Barbhayia CR, Kumar S, Guo Y, et al. Global survey of esophageal injury in atrial fibrillation ablation: characteristics and outcomes of esophageal perforation and fistula. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:143–150.
3. Meininghaus DG, Blembel K, Waniek C, et al. 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;18:926–934.
4. Winkle RA, Mohanty S, Patrawala RA, et al. Low complication rates using high power (45-50 W) for short duration for atrial fibrillation ablations. *Heart Rhythm* 2019;16:165–169.
5. Kaneshiro T, Kamioka M, Hijioka N, et al. Characteristics of esophageal injury in ablation of atrial fibrillation using a high-power short-duration setting. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020;13:e008602.
6. Shin DG, Lim HE. Esophageal endoscopy after high-power and short-duration ablation in atrial fibrillation patients. *Korean Circ J* 2021;51:154–156.
7. Yavin HD, Bubar ZP, Higuchi K, et al. Impact of high-power short-duration radiofrequency ablation on esophageal temperature dynamic. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021;14:e010205.
8. Chen CF, Wu J, Jin CL, Liu MJ, Xu YZ. Comparison of high-power short-duration and low-power long-duration radiofrequency ablation for treating atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2020; 43:1631–1640.
9. Halbfass P, Pavlov B, Muller P, et al. Progression from esophageal thermal asymptomatic lesion to perforation complicating atrial fibrillation ablation: a single-center registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e005233.
10. Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm* 2019;16:204–212.
11. Tomlinson DR, Mandrola J. Radiofrequency ablation data associated with atri-esophageal fistula. *HeartRhythm Case Rep* 2021;7:781–790.
12. Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T, Christoph Geller J. Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022;33:1167–1176.
13. Pereira R, Pisani C, Lemes C, Moura E, Sakai P, Scanavacca M. Endoscopic closure of oesophageal perforation after catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2022;24:178.
14. Singh SM, d'Avila A, Doshi SK, et al. Esophageal injury and temperature monitoring during atrial fibrillation ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008; 1:162–168.
15. Friedman DJ, Overmann JA, Fish JM, et al. Continuous and discontinuous radio-frequency energy delivery on the atrial free wall: lesion transmural, width, and biophysical characteristics. *Heart Rhythm O2* 2021;2:635–641.

## Supplement

## Supplement A

| Lesion<br>[ID] | Duration<br>[sec] | Energy<br>[J] | Power<br>[W] | Imp Drop<br>[ohm] | CF<br>[gram] | FTI<br>[g's] | LSI | LET peak<br>[°C] |
|----------------|-------------------|---------------|--------------|-------------------|--------------|--------------|-----|------------------|
| 45             | 5                 | 229           | 44           | 8                 | 20           | 105          | --  |                  |
| 46             | 9                 | 397           | 46           | 13                | 20           | 172          | 5,5 |                  |
| 47             | 6                 | 249           | 44           | 13                | 14           | 81           | --  | 41.3             |
| 48             | 8                 | 359           | 46           | 15                | 11           | 90           | 4,4 |                  |
| 49             | 6                 | 264           | 44           | 11                | 9            | 52           | --  | 41.4             |
| 68             | 11                | 492           | 47           | 12                | 8            | 88           | 4,4 |                  |
| 69             | 10                | 454           | 47           | 17                | 10           | 96           | 4,6 | 42.2             |
| 70             | 10                | 472           | 47           | 13                | 15           | 155          | 5,5 |                  |
| 71             | 6                 | 254           | 44           | 16                | 15           | 88           | --  |                  |
| 72             | 10                | 464           | 47           | 16                | 15           | 154          | 5,3 | 41.7             |

**Suppl. A:** Ablation lesion parameters of the lesions corresponding to the site of the esophageal perforation

Abbreviations: ID – identification number; Imp – impedance; CF – contact force (wall contact); FTI – force-time-integral; LSI – lesion size index; LET – luminal esophageal temperature.

## Supplement B

|  | HPSD-cohort of our previous study <sup>12</sup> |                           | Reported case<br>(Female,<br>69 years old) |
|--|---|---------------------------|--|
|  | no esophageal<br>injury                         | any esophageal<br>injury  |  |
|  | n = 7   | n = 5                     |  |
| RF-duration total<br>[s]                     | 1769.0<br>(1486.5/1895.0)                       | 1920.0<br>(1546.0/1997.0) | 2145.0                                     |
| RF-duration LAPW<br>[s]                      | 686.0<br>(647.5/1014.0)                         | 826.0<br>(723.0/982.0)    | 895.0                                      |
| LSI per lesion                               | 5.9<br>(5.8/6.2)                                | 5.9<br>(5.9/6.1)          | 5.6  |
| Energy LAPW total<br>[kJ]                    | 31.9<br>(30.3/46.6)                             | 37.5<br>(34.3/46.7)       | 41.7                                       |
| Power LAPW per lesion<br>[W]                 | 46.2<br>(45.6/46.5)                             | 46.6<br>(46.4/46.7)       | 46.4                                       |
| LET max.<br>[°C]                             | 41.7<br>(41.2/41.9)                             | 41.8<br>(41.2/42.0)       | 42.2                                       |
| Area-under-the curve<br>(any LET-rise) [K·s] | 2742.5<br>(2265.1/2984.4)                       | 3853.0<br>(2043.2/5786.0) | 2876.9                                     |

**Suppl. B:** Calculated ablation and LET-parameters of the reported case (right row), compared to the analyses of HPSD-ablations in our previous study on temperature monitoring without and with esophageal injury.<sup>12</sup> Values are given as median with interquartile range. Ablation lesion parameters of the presented were not suggestive of esophageal lesion generation.

Abbreviations: HPSD – high power short duration (ablation); RF – radiofrequency; LAPW – left atrial posterior wall; LSI – lesion size index; LET – luminal esophageal temperature.

- 13.9. (2023) Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrography: The Side Effects of Pulmonary vein Isolation in Atrial fibrillation (SEPIA) study

D. Grosse Meininghaus, R. Freund, T. Kleemann, J.C. Geller, H. Matthes

J Cardiovasc Electrophysiol 33(6): 583-592

DOI: 10.1111/jce.15820

*This is the peer reviewed version of the following article: Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrography: The Side Effects of Pulmonary vein Isolation in Atrial fibrillation (SEPIA) study, which has been published in final form at [<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jce.15820>]. This article may be used for non-commercial purposes in accordance with Wiley Terms and Conditions for Use of Self-Archived Versions. This article may not be enhanced, enriched or otherwise transformed into a derivative work, without express permission from Wiley or by statutory rights under applicable legislation. Copyright notices must not be removed, obscured or modified. The article must be linked to Wiley's version of record on Wiley Online Library and any embedding, framing or otherwise making available the article or pages thereof by third parties from platforms, services and websites other than Wiley Online Library must be prohibited.*

# Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrography: The side effects of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation (SEPIA) study

Dirk Grosse Meininghaus MD<sup>1</sup>  | Robert Freund PhD<sup>2</sup> | Tobias Kleemann MD<sup>3</sup>  | Johann Christoph Geller MD<sup>4,5</sup> | Harald Matthes MD<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany

<sup>2</sup>Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Thiem Research, Cottbus, Germany

<sup>3</sup>Department of Gastroenterology, Carl-Thiem-Hospital Cottbus, Cottbus, Germany

<sup>4</sup>Zentralklinik Bad Berka, Division of Cardiology, Arrhythmia Section, Bad Berka, Germany

<sup>5</sup>Otto-von-Guericke University School of Medicine Magdeburg, Magdeburg, Germany

<sup>6</sup>Department of Gastroenterology, Community-Hospital Havelhoehe Berlin, Berlin, Germany

## Correspondence

Dirk Grosse Meininghaus, MD, Department of Cardiology, Carl-Thiem-Hospital, Thiemstr. 111, Cottbus 03048, Germany.  
Email: [dirk\\_gm@t-online.de](mailto:dirk_gm@t-online.de)

**Disclosures:** None.

## Abstract

**Introduction:** Safety of pulmonary vein isolation (PVI) has been established in clinical studies. However, despite prevention efforts the incidence of damage to (peri)-esophageal tissue has not decreased, and the pathophysiology is incompletely understood. Damage to vagal nerve branches may be involved in lesion progression to atrio-esophageal fistula. Using electrogastrography, we assessed the incidence of periesophageal vagal nerve injury (VNI) following atrial fibrillation ablation and its association with procedural parameters and endoscopic results.

**Methods:** Patients were studied using electrogastrography, endoscopy, and endoscopic ultrasound before and after cryoballoon (CB) or radiofrequency (RF) PVI. The incidence of ablation-induced neuropathic pattern (indicating VNI) in pre- and postprocedural electrogastrography was assessed and correlated with endoscopic results and ablation data.

**Results:** Between February 2021 und January 2022, 85 patients ( $67 \pm 10$  years, 53% male) were included, 33 were treated with CB and 52 with RF (38 with moderate power moderate duration [25–30 W] and 14 with high power short duration [50 W]). Ablation-induced VNI was detected in 27/85 patients independent of the energy form. Patients with VNI more frequently had postprocedural endoscopically detected pathology (8% mucosal esophageal lesions, 36% periesophageal edema, 33% food retention) but there was incomplete overlap. Pre-existing esophagitis increased the likelihood of VNI. Ablation data and esophageal temperature data did not predict VNI.

**Conclusion:** PVI-induced VNI is quite common and independent of ablation energy source. VNI is part of (peri)-esophageal damage and only partially overlaps with endoscopic findings. VNI-associated acidic reflux may be involved in the complex pathophysiology of esophageal lesion progression to fistula.

**Abbreviations:** AEF, atrio-esophageal fistula; AF, atrial fibrillation; AUC, area under the (maximum esophageal temperature) curve; CB, cryoballoon; cpm, cycles per minute; DF, dominant frequency; EGD, esophagogastro(duodeno)scopy; EGG, electrogastrography; EL, esophageal lesions; EUS, endoscopic ultrasound; HPSD, high power short duration; LA, left atrial/left atrium; LAPW, left atrial posterior wall; LAVI, left atrial volume index; LET, luminal esophageal temperature; MPMD, moderate power moderate duration; PV, pulmonary vein; PVI, pulmonary vein isolation; RF, radiofrequency (current); SEW, slow electric waves (stomach); VNI, vagal nerve injury.

J. Christoph Geller and Harald Matthes contributed equally to this study as senior authors.

**KEYWORDS**

atrial fibrillation, electrogastrography, esophageal injury, gastric hypomotility, neuropathic pattern, periesophageal injury, pulmonary vein isolation, vagal nerve injury

## 1 | INTRODUCTION

Pulmonary vein isolation (PVI) is a valuable treatment for patients with atrial fibrillation (AF) but esophageal lesions (ELs) and atrio-esophageal fistula (AEF) following AF ablation (using both radio-frequency [RF] energy and cryoballoon [CB]) may result from the close proximity of the left atrial posterior wall (LAPW) to the anterior wall of the esophagus.<sup>1</sup> The pathophysiology of lesion progression is not well understood,<sup>2–4</sup> and safeguards to prevent esophageal injury have not eliminated this potentially fatal side effect.<sup>5,6</sup> A better understanding of the complex pathophysiology is, therefore, warranted.

Branches of the left-sided vagal nerve form a plexus in front of the esophagus and control esophageal and gastric motility, maintain lower esophageal sphincter tone, and induce relaxation of the pylorus.<sup>7</sup> Damage to the periesophageal nerve fibers may lead to both reflux (facilitating progression of ELs),<sup>8</sup> and gastric motility disorders/food retention that have been reported following catheter ablation of AF.<sup>9–11</sup>

In addition to symptoms (bloating, nausea, early satiety, and epigastric pain) which typically occur within 3–12 h after the procedure and resolve within a few weeks,<sup>12,13</sup> neuropathic alterations of gastric motility may be assessed by noninvasive registration of gastric electrical activity (electrogastrography [EGG]).<sup>11</sup> EGG-recordings detect delayed gastric emptying with a specificity of 80% and a sensitivity of 60%, and have been shown to be relatively stable over several days.<sup>14</sup>

## 2 | PURPOSE

To assess the incidence of ablation-induced periesophageal vagal nerve injury (VNI)—which may be relevant for the (complex) pathophysiology of AEF formation—using electrophysiologic studies of gastric motility (EGG), and to analyze the association of pathological EGG-findings with ablation energy source, procedural data, and postablation endoscopic findings.

The study was approved by the ethics committee of the Medical Association of Brandenburg/Germany [S10(bB)/2020] and performed in accordance with Good Clinical Practice principles and the Declaration of Helsinki.

## 3 | METHODS

The patient population consisted of consecutive patients undergoing PVI between February 2021 and January 2022. For the purpose of this study, esophageal injury included both endoscopically detected

pathology and neuropathic pattern in EGG recordings. Endoscopic pathology included mucosal ELs (erosion, ulcer, perforation), periesophageal edema of the esophageal wall and the tissue between LAPW and esophagus, and new-onset food retention. A neuropathic pattern in EGG was regarded as a sign of damage to the periesophageal vagal plexus.

### 3.1 | PVI

PVI was performed either with a CB (Arctic Front 28 mm balloon, Medtronic), or with an RF-catheter with contact force measurement (Tacticath SE, Abbott). All interventions were performed under conscious sedation with fentanyl, midazolam and propofol. LET was monitored (S-Cath, Circa Scientific, LLC).

The CB-procedures were restricted to PVI. The freezing cycles were stopped when LET reached 18°C.<sup>15</sup> RF-procedures consisted of wide-antral-circumferential isolation of the ipsilateral pulmonary veins (PVs); additional left atrial (LA) lesions were applied at the operator's discretion. Ablation power at the LAPW was set to either 25–30 Watts (moderate power moderate duration [MPMD] protocol) or 50 Watt (high power short duration [HPSD]), energy delivery was stopped when LET reached 41°C.<sup>16</sup> Target lesion size index (LSI) was 4.5 at the posterior wall of the LA and 5.5 in other areas.

### 3.2 | Endoscopy and endoscopic ultrasound

All patients underwent endoscopic evaluation (Olympus, GIF-Q165™) of the upper gastrointestinal tract within 1 week before and within 2 working days after the PVI procedure (Figure 1).

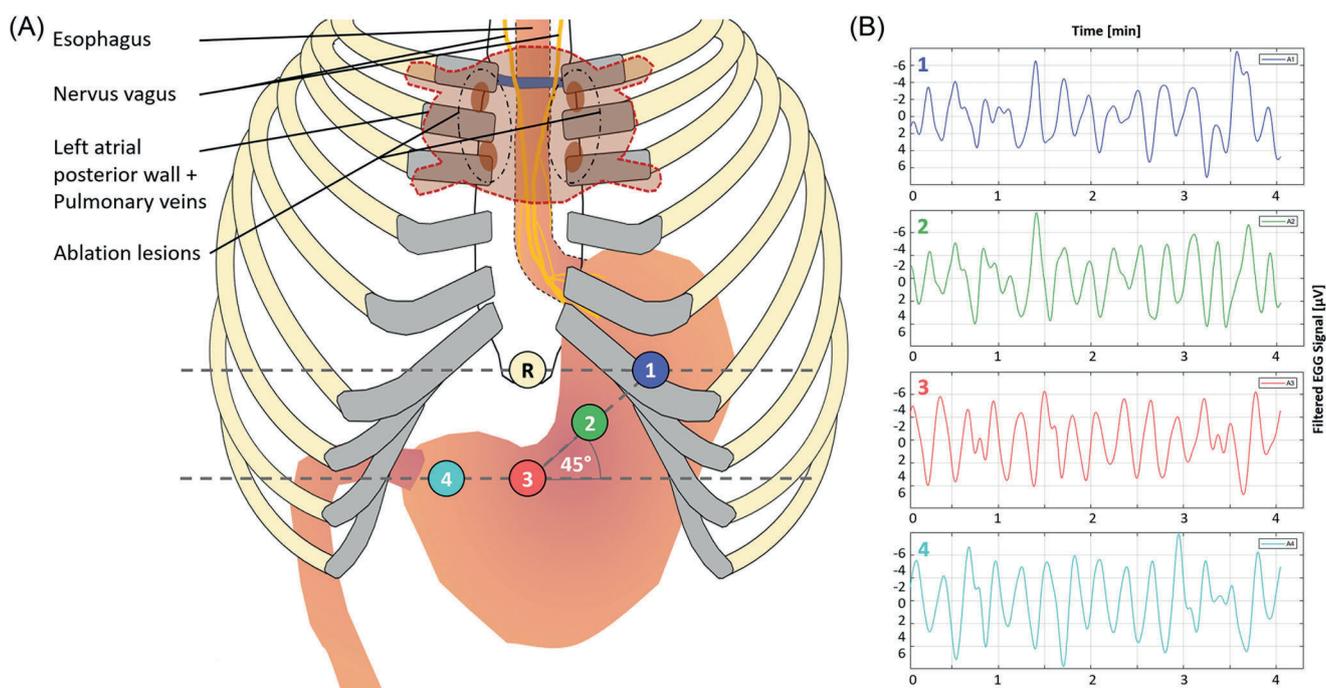
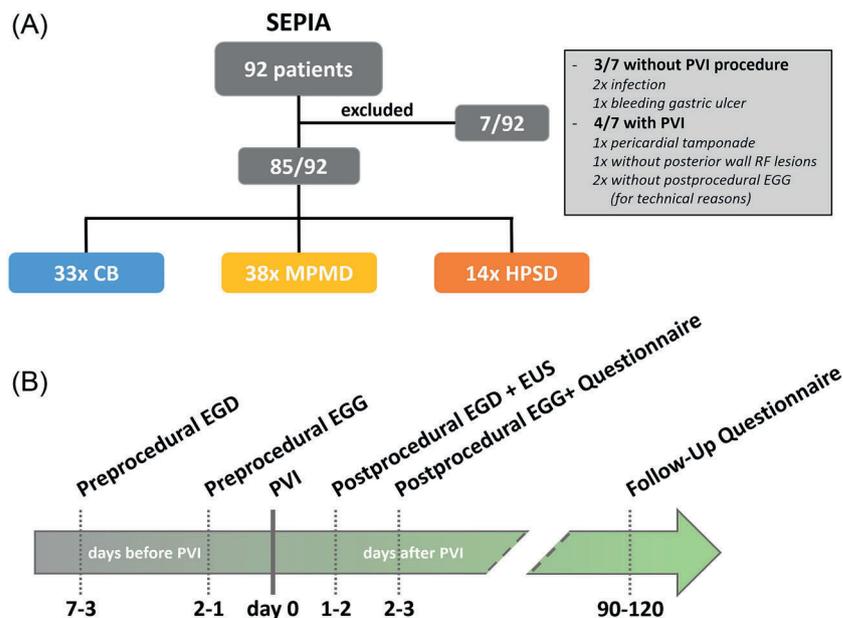
The preprocedural EGD looked for pre-existing pathology and gastric food retention at baseline. Esophagitis, Barrett-mucosa, and esophageal erosion were considered signs of increased esophageal vulnerability (for ablation-induced ELs and periesophageal edema).<sup>4</sup>

The postinterventional study focused on new ELs facing the LA and new-onset food retention. The postinterventional EGD was expanded by an endoscopic ultrasound (EUS) study (GFUE-190; Olympus) to reveal edema of the deeper esophageal wall layers and the interspaced tissue.

### 3.3 | Electrogastrography

The electrical activity of the stomach was registered by cutaneous electrodes placed along the presumed gastric axis. (Figure 2A) Within two working days before and after PVI (and separated from

**FIGURE 1** Flowchart and Timescale of Sepia patient cohort. (A) Flowchart: 92 patients were screened, and finally 85 included in the study. Thirty-nine percentage were treated with CB and 61% with RF (hereof a quarter with HPSD). (B) Timescale: course and range (days) of the individual examinations. CB, cryoballoon; EGD, esophagogastrosocopy; EGG, electrogastrography; EUS, endoscopic ultrasound; HPSD, high power short duration; MPMD, moderate power moderate duration; PVI, pulmonary vein isolation.



**FIGURE 2** Electrogastronomy recording. (A) Placement of cutaneous electrodes for electrogastronomy (EGG) and (B) raw data of gastric electrical activity (slow-waves, rate of 3 cpm). Electrodes 1–4 are the recording electrodes (and channels) of the EGG, oriented on anatomical landmarks (xiphoid) for the suggested gastric axis, (1) is close to the gastric electrical pacemaker region, (4) is near to the pylorus. R–reference electrode. The anatomical proximity of the periesophageal vagal nerve fibers to the ablation site (left atrial posterior wall) is illustrated. The EGG-curves are displayed with the color of the recording electrodes, the time interval (X-axis) is given in minutes.

endoscopy by more than 18 h), gastric electrical activity was recorded (MP160WSW-recorder and analog/digital converter, AcqKnowledge Software [Version 5.0.5]; Biopac Systems) for a minimum of 20 min in the fasting state. Following a standardized meal of brown bread, egg, butter, and jam together with 200 ml tea (in total 600 kcal, consisting of 30 g fat, 11 g protein, and 70 g carbohydrates), another 20–30 min

were recorded in the food-activated state. The analyses, transformation and calculations of the raw data were performed with Matlab R2019a (Mathworks) and EGG DWPack Software.<sup>17</sup>

The stomach displays so called “slow (electric) waves” (SEW) triggering peristaltic contractions for aboral food movement. (Figure 2B) The physiologic frequency (present for more than 70%

of time) is in a range of 2.4 to 3.7 cycles per minute (cpm), called normogastria. Dysrhythmic patterns (bradygastria <2.4 or tachygastria >3.7 cpm) are associated with ineffective peristalsis and emptying disorders. The ingestion of food normally stabilizes the SEW rate and increases the power of the dominant frequency (DF).<sup>18</sup>

Ablation-induced thermic impairment of the periesophageal vagal plexus (the focus of this study) is associated with neuropathic EGG-pattern. Neuropathic EGG-alterations are diagnosed if (1) gastric arrhythmias (absence of regularized SEW rhythm) occur or increase in the postprandial period and/or (2) the power amplification of the SEW is less than 1% following food ingestion (compared to the power of the DF in the preprandial period).<sup>18</sup> For the purpose of this study, ablation-induced VNI was defined as newly detected or deteriorated (compared to the EGG before PVI) neuropathic EGG-pattern as evaluated by an expert in the field (H. M.) who was blinded for the procedural data (ablation energy source and parameters, LET-data) and for the results of the endoscopic/endosonographic examinations.

In addition, the individual EGG-parameters were analyzed statistically and correlated with the procedural data as well as the results of the endoscopic/endosonographic workup.

To address known confounding factors of gastric electrical activity (e.g., diabetes mellitus, renal insufficiency, certain medication),<sup>13</sup> general anesthesia was not allowed, and each patient served as his/her own control by tightly timed EGG-registration before and after the PVI procedure.

Effects of the sedative drugs used on the EGG-parameters are not likely because of the pharmacokinetics (the postprocedural EGG was performed more than five of their half-lives after the PVI).

Parameters of myopathic EGG-pattern that may also be detected were not considered because they are most likely not related to ablation-induced damage.

Finally, we assessed symptoms of gastro-esophageal reflux and gastric hypomotility following PVI and after 3 months.

### 3.4 | Statistics

In the absence of robust data, we assumed an incidence of neuropathic EGG-findings of 10% before PVI (based on an incidence of 5%–8% in the general population and accounting for a higher proportion of comorbidities, e.g., diabetes mellitus, in an AF cohort).<sup>19</sup> Considering the results from small cohort studies,<sup>10,11,20,21</sup> we assumed twice the number of neuropathic EGG-pattern following PVI (20%) irrespective of the ablation energy used. With those assumptions, an  $\alpha$ -error of .05 and a power of .8, a sample size of 85 patients was calculated to detect a significant difference in the rate of gastric arrhythmia and/or lack of postprandial power increase (as signs of ablation-induced VNI) compared to the EGG before ablation.

Continuous data were checked for normal distribution using Shapiro–Wilk test and are shown as median/interquartile ranges (1st/3rd quartile), as appropriate. Differences between groups were compared using Mann–Whitney U-test. All categorical data were

assessed by Fisher's exact test and expressed as numbers (percentage). A two-sided  $p < .05$  was considered significant,  $p < .10$  were defined as a statistical trend. The analyses were carried out using SPSS-Statistics for Windows Version 24.0.0 (IBM Corp).

## 4 | RESULTS

Ninety-two patients were screened for this study, seven had to be excluded. (Figure 1) Thus, the study cohort consisted of 85 patients, mean age was  $66.6 \pm 10$  years, 53% were male, 36% had paroxysmal AF. Thirty-three patients were treated with CB-PVI and 52 with RF (38 with MPMD- and 14 with HPSD-protocol) (Table 1).

**TABLE 1** Patient characteristics

| Patient [n]                                 | 85               |
|---|------------------|
| – Age [years]                               | 67.2 (61.3/75.3) |
| – Male                                      | 52.9%            |
| – BMI [ $\text{kg m}^{-2}$ ]                | 28.7 (25.5/32.8) |
| Atrial fibrillation                         |                  |
| – Paroxysmal                                | 36.5%            |
| – Persistent                                | 63.5%            |
| LA metrics                                  |                  |
| – LA diameter [mm]                          | 45.0 (42.0/48.0) |
| – LAVI [ $\text{ml m}^{-2}$ ]               | 66.2 (54.9/79.6) |
| Comorbidity                                 |                  |
| – Diabetes mellitus                         | 17.6%            |
| – Hypertension                              | 92.9%            |
| Ablation procedure                          |                  |
| – cryoballoon                               | 33 (38.8%)       |
| – MPMD                                      | 38 (44.7%)       |
| – HPSD                                      | 14 (16.5%)       |
| Esophageal injury                           |                  |
| Without neuropathic pattern                 | 68.2% (58/85)    |
| – Without endoscopically detected pathology | 53.4% (31/58)    |
| – With endoscopically detected pathology    | 46.6% (27/58)    |
| With neuropathic pattern                    | 31.8% (27/85)    |
| – Without endoscopically detected pathology | 29.6% (8/27)     |
| – With endoscopically detected pathology    | 70.4% (19/27)    |

*Note:* Baseline characteristics and ablation-induced esophageal injury. Neuropathic pattern is detected by EGG and suggests periesophageal vagal nerve injury. Endoscopically detected damage consists of pathologic findings in endoscopy and endoscopic ultrasound (mucosal lesions, periesophageal edema, and gastric food retention). There were no statistically different results comparing the subgroups (esophageal injury; ablation energy).

Abbreviations: BMI, body mass index; HPSD, high power short duration; LA, left atrial; LAVI, left atrial volume index; MPMD, moderate power moderate duration.

Ablation-induced (either new or deteriorated) neuropathic pattern following PVI was observed in 27/85 patients (32%). (Table 2, Figures 3 and 4) Baseline parameters and procedural characteristics were not different between patients with/without

neuropathic pattern in EGG following PVI. (Data not shown) A pre-existing neuropathic pattern was seen in nine patients (11%).

Figure 3 shows an example of the different aspects of VNI in the separate EGG-channels. In the recording after PVI, the absence of a

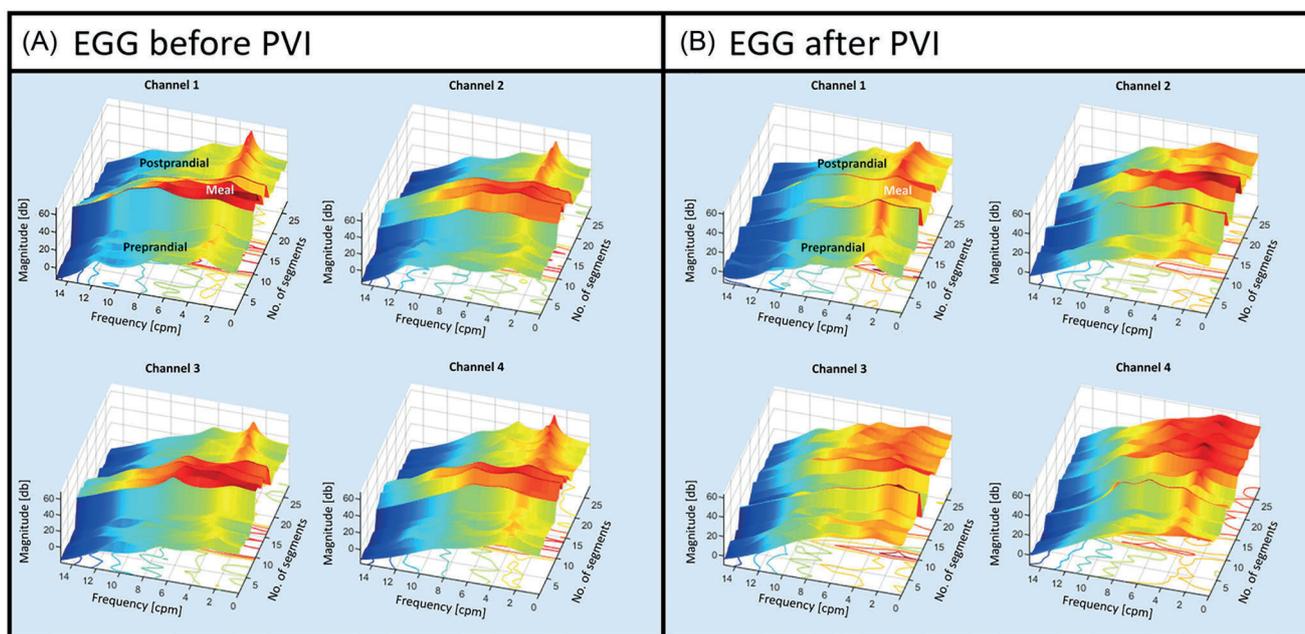
**TABLE 2** Esophageal and periesophageal injury

| All patients<br>(n=85; CB-33; RF-52) | Patients with findings<br>(any combination) |                  |                  | With neuropathic<br>pattern |                 |                   | With mucosal<br>esophageal lesions |                 |                 | With periesophageal<br>edema |                 |                  | With food retention  |                 |                 |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------|---|------------------|------------------|-----------------------------|-----------------|-------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|------------------|----------------------|-----------------|-----------------|--|--|--|----------------------|--|--|--|--|--|----------------------|--|--|--|--|--|
| <b>EGG:</b>                          | <b>27/85 (31.8%)</b>                        |                  |                  |                             |                 |                   | <b>8/85 (9.4%)</b>                 |                 |                 |                              |                 |                  | <b>3/85 (3.5%)</b>   |                 |                 |  |  |  | <b>10/85 (11.8%)</b> |  |  |  |  |  | <b>15/85 (17.6%)</b> |  |  |  |  |  |
| neuropathic pattern                  | 12/33<br>(36.4%)                            | 9/38<br>(23.7%)  | 6/14<br>(42.9%)  | 3/33<br>(9.1%)              | 4/38<br>(10.5%) | 1/14<br>(16.7%)   | 1/33<br>(3.0%)                     | 1/38<br>(2.6%)  | 1/14<br>(7.1%)  | 4/33<br>(12.1%)              | 2/38<br>(5.3%)  | 4/14*<br>(28.6%) | 8/33<br>(24.2%)      | 4/38<br>(10.5%) | 3/14<br>(21.4%) |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
| <b>Endoscopy:</b>                    | <b>7/85 (8.2%)</b>                          |                  |                  |                             |                 |                   | <b>0/85 (0.0%)</b>                 |                 |                 |                              |                 |                  | <b>7/85 (8.2%)</b>   |                 |                 |  |  |  | <b>4/85 (4.7%)</b>   |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
| mucosal esophageal<br>lesions        | 1/33<br>(3.0%)                              | 5/38<br>(13.2%)  | 1/14<br>(7.1%)   | -                           | -               | -                 | -                                  | -               | -               | 1/33<br>(3.0%)               | 5/38<br>(13.2%) | 1/14<br>(7.1%)   | 1/33<br>(3.0%)       | 2/38<br>(5.3%)  | 1/14<br>(7.1%)  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
| <b>Endoscopic US:</b>                | <b>31/85 (36.5%)</b>                        |                  |                  |                             |                 |                   | <b>12/85 (14.1%)</b>               |                 |                 |                              |                 |                  | <b>13/85 (15.3%)</b> |                 |                 |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
| periesophageal<br>edema              | 12/33<br>(36.4%)                            | 10/38<br>(26.3%) | 9/14*<br>(64.3%) | 5/33<br>(15.2%)             | 3/38<br>(7.9%)  | 6/14**<br>(42.9%) | 6/33<br>(18.2%)                    | 4/38<br>(10.5%) | 3/14<br>(21.4%) |                              |                 |                  |                      |                 |                 |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
| <b>Endoscopy:</b>                    | <b>28/85 (32.9%)</b>                        |                  |                  |                             |                 |                   | <b>6/85 (7.1%)</b>                 |                 |                 |                              |                 |                  |                      |                 |                 |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |
| food retention<br>(new after PVI)    | 14/33<br>(42.4%)                            | 9/38<br>(23.7%)  | 5/14<br>(35.7%)  | 3/33<br>(9.1%)              | 2/38<br>(5.3%)  | 1/14<br>(7.1%)    |                                    |                 |                 |                              |                 |                  |                      |                 |                 |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |                      |  |  |  |  |  |

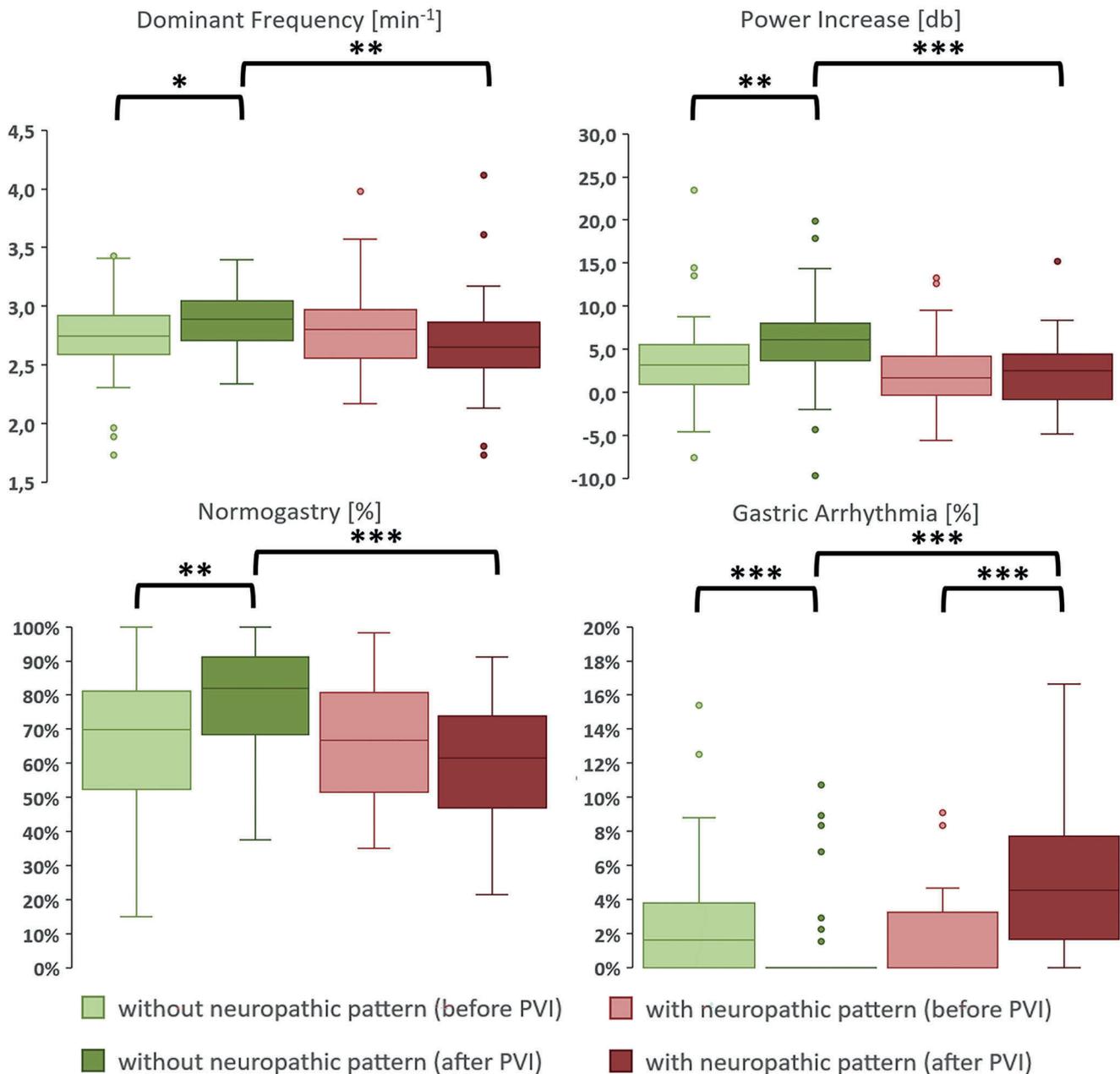
Note: Endoscopically detected upper gastrointestinal findings and vagal nerve injury detected by the various examination techniques. The left row shows the gastrointestinal examinations (bold letters) and the associated pathological results. The upper lines of each cell are the results of the whole study cohort (irrespective of the energy source used). The colored cells subdivide the results for the different energy sources (blue–CB; yellow–MPMD-RF; orange–HPSD-RF).

Abbreviations: CB, cryoballoon; EGG, electrogastrography; HPSD, high power short duration; MPMD, moderate power moderate duration; RF, radiofrequency energy; US, ultrasound.

\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ .



**FIGURE 3** EGG-pattern of Vagal nerve injury. Fourier transformation of the raw data of the EGG-registration (four channels, Figure 1) before (A) and after PVI (B), showing a three-dimensional registration of slow-wave-frequency (X-axis), slow-wave amplitude (magnitude, Y-axis) and time (number of segments, Z-axis). In the 3D-images, power is color-coded. The preprocedural examination shows a stabilization of the dominant frequency and an increase of the amplitude (visible as a tight red ridge) following food ingestion. Following PVI, loss in regularization and lack of power increase are shown. Multichannel recording reveals different aspects of vagal nerve injury. Channel 1 shows a regular response of gastric electrical activity. However, channel 3 shows a lack of power increase (absence of red color after meal), channel 4 shows a substantial power increase following food ingestion but a lack of rate stabilization (gastric arrhythmia, broad extension of red color). In summary, the multichannel EGG-registration shows a neuropathic pattern following PVI which would have been missed with a single (only channel 1) recording. EGG, electrogastrography; PVI, pulmonary vein isolation.



**FIGURE 4** EGG-parameters before and after ablation. The boxplots compare the parameters of EGG-recordings in patients with (red boxes) and without (green boxes) neuropathic pattern, and the differences in postprocedural (dark color) and preprocedural EGG (bright color). The boxes show the interquartile range (with a median line), the arms the maximum values without the outliers (dots). Variances (e.g., significant differences in pre- and postprocedural EGG despite the absence of neuropathic changes) may be explained by limitations of the accuracy in the assessment of functional disorders. Detailed data are given in Supporting Information: [S1](#). \* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$ . EGG, electrogastrography.

power increase and the instability of the DF following food ingestion are visible. Multichannel recordings allow to differentiate various neuropathic patterns and to cover different sites of the stomach along its axis.

In the quantitative analysis of individual EGG-parameters, the rate of gastric arrhythmia and lack of power amplification (both signs of VNI) differed significantly in patients with/without neuropathic

pattern but showed substantial overlap (Figures 3 and 4, Supporting Information: [S1](#)).

There was an increased likelihood of endoscopic pathology when VNI was present. Of the 27 patients with neuropathic pattern following PVI, 19 (70%) had endoscopic pathology (3 mucosal lesions, 10 periesophageal edema, 15 food retention) with incomplete overlap between VNI and endoscopy results,

compared to 27/58 patients (47%) without neuropathic pattern ( $p = .061$  [Table 2]).

Neither ablation data nor LET-measurements predicted ablation-induced neuropathic pattern. There was no difference between ablation energy sources (RF and CB) and protocols (HPSD and MPMD [Supporting Information: S2]) with respect to VNI or endoscopic findings (Table 2).

LET-maxima and area under the LET-curve (AUC)<sup>16</sup> did not differ between patients with/without neuropathic pattern and between patients with/without endoscopically detected pathology for both CB- and RF-ablation. (Data not shown)

Pre-existing esophageal vulnerability (esophagitis, erosion, Barrett-mucosa)<sup>4</sup> was seen in 37 patients and associated with a trend for a higher incidence of ablation-induced VNI (16/27 patients [59%], compared to 21/58 [36%] without neuropathic pattern [ $p = .061$ ]), and with a significantly increased likelihood of mucosal lesions and periesophageal edema (7/37 vs. 0/48 [ $p = .002$ ] and 21/37 vs. 10/48 [ $p = .001$ ], respectively).

38/85 patients reported symptoms of gastric hypomotility immediately after the procedure. Of those, 26% had a neuropathically altered EGG and 42% new-onset food retention. 14/38 patients reported mild ongoing symptoms at 3-months follow-up.

## 5 | DISCUSSION

### Key findings

1. EGG showed signs of periesophageal VNI in one-third of patients following PVI independent of energy source used, and half of these had new-onset food retention.
2. A postprocedural neuropathic pattern incompletely overlapped with other manifestations of (peri)-esophageal injury. VNI was associated with a trend for a higher likelihood of ablation-induced endoscopic pathology (70% vs. 47%) and with pre-existing esophageal vulnerability (59% vs. 36%).
3. The clinical relevance of damage to vagal nerve fibers is still unclear but it may be an important link for injury progression.

A new or deteriorated neuropathic EGG-pattern was seen in 32% of patients following PVI, suggesting that damage to the periesophageal vagal nerve plexus is quite common following thermic AF ablation. Before PVI, a neuropathic pattern was detected in 11%, most likely due to the high incidence of diabetes (5/9 patients [55%]).

Using currently available methodology, the vagal nerve fibers cannot be directly visualized or analyzed. Thus, registration of gastric electrical activity (EGG) has to be used as a surrogate parameter of neuropathic damage. To the best of our knowledge, there are no previous studies using specific EGG-parameters to assess ablation-induced periesophageal VNI. In addition, the quantitative assessment and statistical analyses of the different EGG-parameters in our study introduced an objective rating and were well in line with the expert's adjudication.

The effect of thermic ablation at the LAPW on the periesophageal vagal nerve plexus is different from vagal responses (i.e., bradycardia) of intended or unintentional ganglionated plexi ablation to treat AF. Therefore, it may not be necessary to stop ablation when these vagal effects are observed because these should be not associated with periesophageal vagal nerve injury.

The exact pathophysiologic mechanisms of VNI are not well understood. Besides direct thermic effects on neural action potential, edema and hematoma (disruption of vessels supplying the esophageal wall and giving rise to necrosis) may cause local pressure on the vagal nerve branches.<sup>5</sup>

VNI leads to gastric motility disorders and gives rise to gastro-esophageal reflux, thus impairing esophageal lesion healing and facilitating progression. Food retention (the endoscopic finding associated with gastric hypomotility) following ablation was seen in a third of patients, and there was no difference in the likelihood of gastric hypomotility comparing RF- and CB-PVI. In other studies, gastric hypomotility was assessed by symptoms, food retention and gastric distension, but its detection is hampered by the transient nature and sensitivity of the diagnostic tools.<sup>22-26</sup> Similar to the limited assessment of esophageal damage by endoscopy,<sup>27</sup> detection of vagal nerve injury based on symptoms and fluoroscopic imaging misses a substantial part of the pathology.

VNI was incompletely associated with postablation endoscopic findings, EGG therefore detects (peri)-esophageal injury that is not (or incompletely) visualized by EUS (or edema and VNI occur independently and are due to different pathophysiologic mechanisms).

Mucosal lesions represented only a minority (8%) of the overall esophageal injury in our cohort, in line with reports in the literature.<sup>2,5,8,28</sup> Periesophageal damage (edema and vagal nerve impairment [food retention and neuropathic EGG-pattern]) is more common (two thirds of the patients [Table 2]), but its pathophysiologic relevance is still unclear.

Ablation data (energy source, settings [e.g., power, energy applied]) were not able to predict VNI. Both in this study and others, there was no correlation between LET (including AUC) and periesophageal VNI.<sup>20,29</sup> This is not surprising because LET-monitoring is not helpful to prevent esophageal mucosal lesions and fistula.<sup>28</sup> The vagal plexus is even closer to the LAPW, and the esophageal course is not representative for the location of the nerve fibers, most likely explaining the lack of correlation between LET-measurements and VNI.<sup>21</sup> However, excessive LET-rise (e.g.,  $>41^{\circ}\text{C}$ ) is independently associated with esophageal injury, and AUC differed significantly with/without periesophageal edema (Data not shown).<sup>16,28</sup> LET-monitoring is the sole instantaneous indicator of esophageal thermic injury and may still be helpful, and substantial mechanical trauma or alteration of autonomic innervation by insertion of the probe has not been reported.

In this study there was an association between pre-existing esophageal vulnerability and ablation-induced neuropathic pattern. If this observation is confirmed in future studies, the detection and treatment of pre-existing esophagitis may be a way to prevent the progression of esophageal lesions.

## 5.1 | Clinical outlook

The pathophysiology of (peri)-esophageal injury is more complex than previously thought. The individual manifestations of (peri)-esophageal injury (detected by different diagnostic methods) may all play a role in the process of esophageal lesion healing or progression, and they are connected to each other in ways incompletely understood. (Figure 5) Direct thermal injury, ischemia, and (pre-existing or ablation-induced) inflammation may impair healing of tissue necrosis, facilitate lesion progression, and explain the different clinical course of esophageal injury as well as the delay of AEF-formation. In addition, VNI (not routinely assessed at the moment) may also play a role: the unfavorable interaction of gastric stasis, impaired pyloric relaxation, and incompetency of the lower esophageal sphincter is associated with food retention and increased gastro-esophageal reflux to the lower third of the esophagus,<sup>30</sup> thus promoting perpetuation of inflammation.

Currently, there is no way of monitoring the periesophageal space (and thus, VNI) during catheter ablation of AF. Therefore, it is difficult to integrate these findings into better care at the moment.<sup>21</sup> Neuropathic pattern in online-registration of EGG might indicate transmural injury of ablation lesions at the LAPW in the future. Future studies have to clarify the significance of individual EGG-alterations. However, with improved understanding of the underlying mechanisms of esophageal lesion generation and progression, preventive and therapeutic efforts (e.g., imaging technology, tissue-selective ablation tools) may progress from purely empirical to pathophysiology-oriented strategies

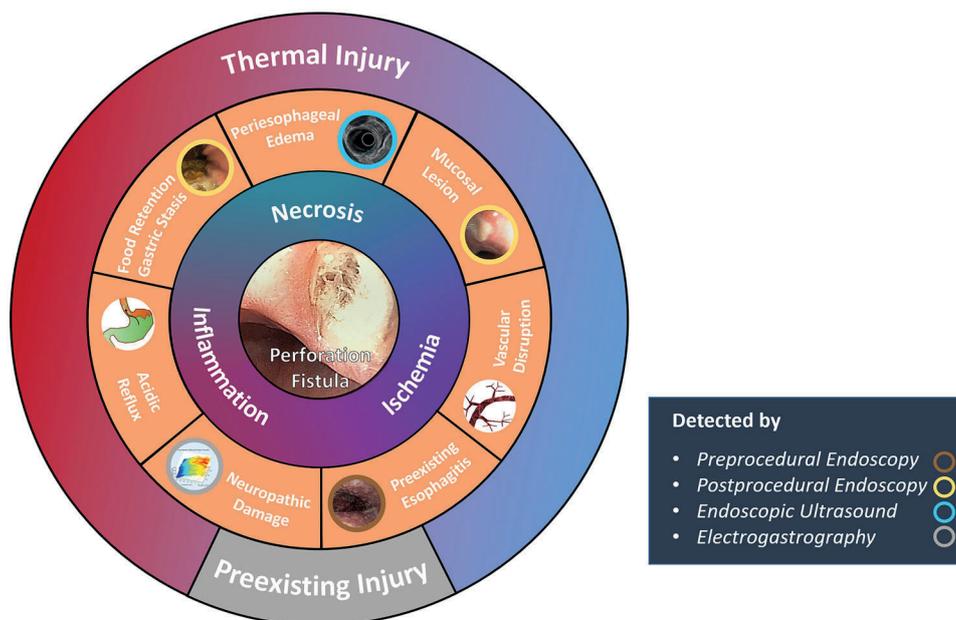
(e.g., treatment of chronic inflammation, prevention of acidic reflux, and/or pharmacologic treatment of gastric hypomotility).

## 5.2 | Conclusion

When using a multitude of different diagnostic modalities, thermic ablation-induced structural and functional (peri)-esophageal injury is quite common, and a definition of esophageal injury limited to mucosal lesions (and atrio-esophageal fistula) underestimates the true incidence of injury following PVI. Vagal nerve injury may contribute importantly to chronic inflammation and, therefore, play a role in lesion progression to fistula-formation.

## 5.3 | Limitations

EGG records a functional state and is rarely used in clinical routine, its overall diagnostic accuracy is reported to be near 70%<sup>18</sup> but uncertainty in the (expert) interpretation remains. To overcome the so far subjective assessment of gastric motility, we introduced a quantitative analysis of the different EGG-parameters, and we tried to compensate for known confounders by comparing the individual pre- and postprocedural registrations. There is limited data about temporal stability of EGG, and fluctuation is a concern in all methods assessing functional parameters, but EGG-reliability has been reported (e.g., in the evaluation of prokinetic drugs).<sup>31</sup> Finally, the data resulted from a single-center study.



**FIGURE 5** Pathophysiologic concept of thermal injury progression to esophageal lesions and fistula. The diagnostic methods to detect esophagogastric alterations are indicated by the framing line color of the integrated pictures. All these factors play a role and have multiple complex interactions, leading to lesion progression in rare cases, and vagal nerve injury may be a major part of this complex pathophysiology.

## ACKNOWLEDGMENT

R. F. was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (Medical Informatics Initiative, 01ZZ1802A-Z, AB).

## CONFLICT OF INTEREST

J. C. G. is a consultant for Abbott, Medtronic, Biotronik, Boston Scientific, Daiichi Sankyo, Pfizer, and has received speaker fees from AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis, Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, and Abbott. The remaining authors declare no conflict of interest.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## ORCID

Dirk Grosse Meininghaus  <http://orcid.org/0000-0003-1532-1934>

Tobias Kleemann  <http://orcid.org/0000-0003-3913-6821>

## REFERENCES

- Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Vagaries of the vagus nerve: relevance to ablationists. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(3):330-331.
- Halbfass P, Pavlov B, Müller P, et al. Progression from esophageal thermal asymptomatic lesion to perforation complicating atrial fibrillation ablation: a single-center registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(8):e005233.
- Yarlagadda B, Deneke T, Turagam M, et al. Temporal relationships between esophageal injury type and progression in patients undergoing atrial fibrillation catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2019;16(2):204-212.
- Grosse Meininghaus D, Freund R, Heimbaecher L, Kleemann T, Kushnir A, Geller JC. Incidence and clinical relevance of upper gastrointestinal pathology during preprocedural endoscopy in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Clin Res Cardiol*. 2022;111:1069-1076.
- Kapur S, Barbhaya C, Deneke T, Michaud GF. Esophageal injury and atrioesophageal fistula caused by ablation for atrial fibrillation. *Circulation*. 2017;136(13):1247-1255.
- Gandjbakhch E, Mandel F, Dagher Y, Hidden-Lucet F, Rollin A, Maury P. Incidence, epidemiology, diagnosis and prognosis of atrio-oesophageal fistula following percutaneous catheter ablation: a French nationwide survey. *EP Europace*. 2021;23(4):557-564.
- Goyal RK, Chaudhury A. Physiology of normal esophageal motility. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(5):610-619.
- Barbhaya CR, Kumar S, Guo Y, et al. Global survey of esophageal injury in atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol*. 2016;2(2):143-150.
- Hasegawa K, Miyazaki S, Hisazaki K, et al. Gastric hypomotility after luminal esophageal temperature guided second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2018;11(8):e006691.
- Park SY, Camilleri M, Packer D, Monahan K. Upper gastrointestinal complications following ablation therapy for atrial fibrillation. *Neurogastroenterol Motility*. 2017;29(11):e13109.
- Lo LW, Lu CL, Lin YJ, et al. A novel finding- impairment of gastric myoelectricity after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circ J*. 2013;77(8):2014-2023.
- Saha SA, Trohman RG. Periesophageal vagal nerve injury following catheter ablation of atrial fibrillation: a case report and review of the literature. *HeartRhythm Case Rep*. 2015;1(4):252-256.
- Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*. 2004;127(5):1592-1622.
- Chen JDZ, Lin Z, Pan J, McCallum RW. Abnormal gastric myoelectrical activity and delayed gastric emptying in patients with symptoms suggestive of gastroparesis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(8):1538-1545.
- Osório TG, Iacopino S, Coutiño HE, et al. Evaluation of the luminal esophageal temperature behavior during left atrium posterior wall ablation by means of second-generation cryoballoon. *J Interv Card Electrophysiol*. 2019;55(2):191-196.
- Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T, Christoph Geller J. Calculated parameters of luminal esophageal temperatures predict esophageal injury following conventional and high-power short-duration radiofrequency pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(6):1167-1176.
- Komorowski D, Pietraszek S. The use of continuous wavelet transform based on the fast fourier transform in the analysis of multi-channel electrogastrography recordings. *J Med Syst*. 2016;40(10):10.
- Chen J, McCallum RW. Electrogastrography: measurement, analysis and prospective applications. *Med Biol Eng Comput*. 1991;29(4):339-350.
- Ye Y, Jiang B, Manne S, et al. Epidemiology and outcomes of gastroparesis, as documented in general practice records, in the United Kingdom. *Gut*. 2021;70(4):644-653.
- Lakkireddy D, Reddy YM, Atkins D, et al. Effect of atrial fibrillation ablation on gastric motility: the atrial fibrillation gut study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2015;8(3):531-536.
- Miyazaki S, Taniguchi H, Kusa S, et al. Factors associated with periesophageal vagal nerve injury after pulmonary vein antrum isolation. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(5):e001209.
- Kuwahara T, Takahashi A, Takahashi Y, et al. Clinical characteristics and management of periesophageal vagal nerve injury complicating left atrial ablation of atrial fibrillation: lessons from eleven cases. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(8):847-851.
- Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H, et al. Gastric hypomotility after second-generation cryoballoon ablation—unrecognized silent nerve injury after cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2017;14(5):670-677.
- Shah D, Dumonceau JM, Burri H, et al. Acute pyloric spasm and gastric hypomotility. *JACC*. 2005;46(2):327-330.
- Bunch TJ, Ellenbogen KA, Packer DL, Asirvatham SJ. Vagus nerve injury after posterior atrial radiofrequency ablation. *Heart Rhythm*. 2008;5(9):1327-1330.
- Akhtar T, Calkins H, Bulat R, Pollack MM, Spragg DD. Atrial fibrillation ablation-induced gastroparesis: a case report and literature review. *HeartRhythm Case Rep*. 2020;6(5):249-252.
- Zellerhoff S, Ullerich H, Lenze F, et al. 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;3(2):155-159.
- Grosse Meininghaus D, Blembel K, Waniek C, et al. 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;18:926-934.
- Oikawa J, Fukaya H, Wada T, et al. Esophagogastric complications in radiofrequency and cryoballoon catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2022;33(6):1160-1166.
- Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, Schneider C, Hoffmann M, Wolf G, Stacher-Janotta G. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity? *Gut*. 2000;47(5):661-666.

31. Lim HC. Electrogastrography associated with symptomatic changes after prokinetic drug treatment for functional dyspepsia. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5948-5956.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Grosse Meininghaus D, Freund R, Kleemann T, Geller JC, Matthes H. Pulmonary vein isolation-induced vagal nerve injury and gastric motility disorders detected by electrogastrography: the side effects of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation (SEPIA) study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2023;1-10. doi:10.1111/jce.15820

Supplement S1 Table: Postprandial EGG-parameters before and after PVI (irrespective of ablation energy form)

| EGG   | without neuropathic pattern |                                |                               | with neuropathic pattern |                                |                               | w/o vs. w/<br>neuropathic<br>pattern<br><b>p =</b> |
|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--|
|   | All                         | w/o<br>endoscopic<br>pathology | w/<br>endoscopic<br>pathology | all                      | w/o<br>endoscopic<br>pathology | w/<br>endoscopic<br>pathology |  |
| <b>Endoscopically<br/>detected esophageal<br/>damage (EGD, EUS)</b> |                             |                                |                               |                          |                                |                               |  |
| <b>Patient [n]</b>  | <b>58</b>                   | <b>31</b>                      | <b>27</b>                     | <b>27</b>                | <b>8</b>                       | <b>19</b>                     |  |
| <b>Dominant frequency</b>   |                             |                                |                               |                          |                                |                               |  |
| - before PVI  | 2.7<br>(2.6/2.9)            | 2.8<br>(2.6/3.0)               | 2.7<br>(2.6/2.9)              | 2.8<br>(2.6/3.0)         | 2.6<br>(2.4/2.8)               | 2.8<br>(2.6/3.0)              | 0.692  |
| - after PVI   | 2.9<br>(2.7/3.0)            | 2.9<br>(2.7/3.1)               | 2.9<br>(2.7/2.9)              | 2.6<br>(2.5/2.9)         | 2.6<br>(2.4/2.8)               | 2.7<br>(2.5/2.9)              | <b>0.004</b>                                       |
| - <i>p</i> <sub>before/after</sub>                                  | <b>0.018</b>                | 0.076                          | 0.071                         | 0.246                    | 0.753                          | 0.204                         |  |
| <b>Dominant power</b>   |                             |                                |                               |                          |                                |                               |  |
| - before PVI  | 47.3<br>(45.3/49.7)         | 46.8<br>(45.5/50.1)            | 47.8<br>(44.5/49.6)           | 45.6<br>(42.9/47.8)      | 45.0<br>(43.0/47.5)            | 45.6<br>(43.0/48.1)           | 0.054  |
| - after PVI   | 47.8<br>(46.2/51.0)         | 47.5<br>(46.2/50.9)            | 48.7<br>(46.2/52.1)           | 47.5<br>(45.1/49.4)      | 45.8<br>(44.7/48.3)            | 48.1<br>(45.6/49.4)           | 0.213  |
| - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub>                              | 0.157                       | 0.335                          | 0.303                         | 0.139                    | 0.529                          | 0.249                         |  |
| <b>Power increase<br/>(patients)<sup>(1)</sup></b>                  |                             |                                |                               |                          |                                |                               |  |
| - before PVI [%]  | 77.6                        | 71.0                           | 85.2                          | 70.4                     | 87.5                           | 63.2                          | 0.590  |
| - after PVI [%]   | 89.7                        | 90.3                           | 88.9                          | 63.0                     | 62.5                           | 63.2                          | <b>0.006</b>                                       |
| - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub>                              | 0.131                       | 0.106                          | 1.000                         | 0.773                    | 0.569                          | 1.000                         |  |
| <b>Power increase<br/>(Δ power [dB])</b>                            |                             |                                |                               |                          |                                |                               |  |
| - before PVI [dB]   | 3,2<br>(0,9/5,5)            | 1,8<br>(0,1/4,9)               | 3,9<br>(1,9/6,3)              | 1,7<br>(-0,3/4,2)        | 2,8<br>(1,5/4,8)               | 1,3<br>(-0,5/3,7)             | 0.273  |
| - after PVI [dB]  | 6,1<br>(3,7/8,1)            | 6,8<br>(3,8/8,4)               | 5,1<br>(3,2/7,6)              | 2,5<br>(-0,8/4,4)        | 2,0<br>(-0,2/3,4)              | 3,1<br>(-1,2/4,7)             | <b>&gt;0.001</b>                                   |
| - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub>                              | <b>0.001</b>                | <b>0.003</b>                   | 0.166                         | 0.924                    | 0.371                          | 0.589                         |  |

|                                     |  |                     |                     |                     |                     |                     |                     |        |
|-------------------------------------|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------|
| % Normogastry <sup>(2)</sup>        | - before PVI                           | 70.0<br>(52.3/81.2) | 71.9<br>(59.3/87.6) | 67.6<br>(51.6/77.5) | 66.7<br>(51.5/80.8) | 59.5<br>(49.3/69.7) | 75.0<br>(55.1/84.1) | 0.876  |
|                                     | - after PVI                            | 81.9<br>(68.4/91.2) | 82.1<br>(67.8/90.7) | 81.7<br>(68.5/90.8) | 61.5<br>(46.9/73.9) | 60.4<br>(42.3/76.1) | 61.5<br>(50.0/70.4) | <0.001 |
|                                     | - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub> | <b>0.003</b>        | 0.172               | <b>0.003</b>        | 0.144               | 0.674               | 0.105               |        |
| % Gastric arrhythmia <sup>(3)</sup> | - before PVI                           | 1.6<br>(0.0/3.8)    | 1.6<br>(0.0/3.3)    | 2.8<br>(0.0/5.9)    | 0.0<br>(0.0/3.3)    | 1.5<br>(0.0/4.0)    | 0.0<br>(0.0/2.1)    | 0.220  |
|                                     | - after PVI                            | 0.0<br>(0.0/0.0)    | 0.0<br>(0.0/0.0)    | 0.0<br>(0.0/0.8)    | 4.5<br>(1.7/7.7)    | 5.7<br>(2.7/10.1)   | 4.5<br>(1.7/6.7)    | <0.001 |
|                                     | - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub> | < <b>0.001</b>      | <b>0.005</b>        | <b>0.008</b>        | < <b>0.001</b>      | 0.088               | < <b>0.001</b>      |        |
| % Instability frequency             | - before PVI                           | 29.5<br>(18.1/36.9) | 28.4<br>(15.6/34.8) | 31.1<br>(23.0/37.9) | 26.3<br>(15.9/36.9) | 26.8<br>(16.0/38.3) | 24.4<br>(14.7/34.1) | 0.488  |
|                                     | - after PVI                            | 19.5<br>(14.5/29.3) | 19.7<br>(15.1/27.9) | 19.3<br>(13.1/30.7) | 31.8<br>(24.9/43.3) | 31.7<br>(21.6/40.7) | 31.8<br>(26.6/43.3) | <0.001 |
|                                     | - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub> | <b>0.002</b>        | 0.076               | <b>0.013</b>        | <b>0.035</b>        | 0.344               | 0.056               |        |
| % Instability power                 | - before PVI                           | 8.7<br>(7.4/10.7)   | 8.2<br>(7.1/9.1)    | 9.4<br>(8.1/11.8)   | 8.2<br>(6.7/12.1)   | 10.9<br>(7.3/15.3)  | 7.4<br>(6.7/9.8)    | 0.630  |
|                                     | - after PVI                            | 10.1<br>(7.3/12.1)  | 10.1<br>(7.9/12.3)  | 10.0<br>(7.0/12.0)  | 9.3<br>(8.5/11.7)   | 10.0<br>(8.6/12.2)  | 8.9<br>(8.1/11.4)   | 0.716  |
|                                     | - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub> | 0.278               | <b>0.043</b>        | 0.568               | 0.200               | 1.000               | 0.198               |        |
| % Slow-wave Coupling                | - before PVI                           | 60.1<br>(46.9/73.2) | 60.0<br>(46.1/75.9) | 60.2<br>(47.4/71.2) | 54.8<br>(46.0/65.0) | 51.2<br>(45.6/57.2) | 56.3<br>(46.9/74.7) | 0.380  |
|                                     | - after PVI                            | 68.1<br>(59.4/78.5) | 66.7<br>(57.5/81.4) | 69.8<br>(61.2/74.4) | 51.1<br>(41.1/58.1) | 50.6<br>(42.4/57.3) | 51.1<br>(41.1/58.9) | <0.001 |
|                                     | - <i>p</i> <sub>after/before PVI</sub> | <b>0.024</b>        | 0.112               | 0.078               | 0.146               | 0.793               | 0.118               |        |

Parameters of EGG-recordings comparing the postprandial registration (net change to the preprandial period) after vs. before PVI, and patients without vs. with neuropathic pattern. In patients with vagal nerve injury, slow-waves arrhythmia and instability of frequency differ significantly comparing postprocedural vs. preprocedural EGG and patients with vs. without neuropathic pattern.

Abbreviations: w/o – without; w/ with; EGG – electrogastrography; EGD -esophagogastroscopy; EUS – endoscopic ultrasound; PVI – pulmonary vein isolation; cpm – cycles per minute; dB – decibel.

Footnotes: (1) Patients (in %) with sufficient amplification in slow-wave amplitude after food ingestion; (2) Slow-wave frequency (proportion) in the range of 2.4 – 3.7 cpm; (3) Periods (proportion) with absence of a regularized slow-wave rhythm.

Supplement S2 Table: Esophageal injury with both RF energy protocols (MPMD vs. HPSD)

|                            | MPMD                      |                          | HPSD                |             | HPSD / MPMD p =        |              |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------|-------------|------------------------|--------------|
|                            | No injury                 | Any injury               | No / any injury p = | No injury   |                        | Any injury   |
| <b>All [n]</b>             | <b>19</b>                 | <b>19</b>                |                     | <b>2</b>    | <b>12</b>              |              |
| <b>Ablation parameters</b> |                           |                          |                     |             |                        |              |
| Procedure time RF [min]    | 170.0<br>(157.5/190.0)    | 160.0<br>(147.5/175.0)   | 0.198               | 147.5±17.5  | 175.0<br>(140.0/196.3) | 0.359        |
| Duration LAPW [s]          | 1192.0<br>(1028.5/1723.5) | 1289.0<br>(839.5/1506.0) | 0.919               | 817.5±196.5 | 754.0<br>(535.8/865.0) | 0.584        |
| Σ Energy (LAPW) [kJ]       | 36.6<br>(30.2/49.3)       | 40.5<br>(26.2/45.2)      | 0.965               | 37.7±7.9    | 34.5<br>(24.9/40.3)    | 0.715        |
| ∅ Power (LAPW) [W]         | 29.8<br>(29.5/30.4)       | 31.1<br>(29.9/33.6)      | <b>0.046</b>        | 46.2±0.8    | 45.6<br>(45.2/46.4)    | <b>0.361</b> |
| ∅ CF (LAPW) [g]            | 18.3<br>(16.5/19.3)       | 18.6<br>(16.2/19.7)      | 0.715               | 18.3±0.6    | 17.7<br>(16.8/19.0)    | 0.715        |
| ∅ LSI (LAPW) [-]           | 5.4<br>(5.1/5.6)          | 5.4<br>(4.9/5.7)         | 0.569               | 5.8±0.1     | 5.9<br>(5.4/6.1)       | 0.855        |

The term “injury” summarizes all endoscopically detected pathology (mucosal lesions, edema, food retention) and neuropathic alterations (detected by EGG).

The cohort with “HPSD – no injury” contains only two patients, therefore, mean ± standard deviation is given. Significant differences in RF duration, RF power and LSI comparing MPMD and HPSD are driven by the power settings. The total energy applied (Σ Energy) at the LAPW does not differ between HPSD- and MPMD-protocols. Significant differences are given in bold numbers.

Abbreviations: MPMD - moderate power moderate duration; HPSD - high power short duration; RF - radiofrequency current; LAPW - left atrial posterior wall; CF - contact force; LSI - lesion size index.