Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Rottbauer

Untersuchung der klinischen Effektivität einer individualisierten Ablationsstrategie mittels Kälteenergie zur Behandlung von Vorhofflimmern

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

David-Lucas Ruben Federle

aus Tübingen

2023

Amtierender Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Alexander Pott

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Müller

Tag der Promotion: 12.07.2024

Widmung

Diese Arbeit widme ich meiner Familie und den Lieben, die mich auf meinem Weg unterstützt haben.

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1

1.1 DEFINITION DES VORHOFFLIMMERNS 2
1.2 PATHOPHYSIOLOGIE 2
1.3 EPIDEMIOLOGIE 4
1.4 RISIKOFAKTOREN 5
1.5 KLASSIFIKATION 5
1.6 SYMPTOME 6
1.7 THERAPIE 7
1.7.1 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE 7
1.7.2 ANTIKOAGULATION 8
1.7.3 INTERVENTIONELLE THERAPIE 10
1.8 FRAGESTELLUNG 13

2 MATERIAL UND METHODEN 15

2.1 STUDIENPOPULATION 15
2.2 ENDPUNKTE 15
2.3 EINSCHLUSSKRITERIEN 16
2.4 AUSSCHLUSSKRITERIEN 16
2.5 PRÄPROZEDURALES MANAGEMENT 16
2.6 CRYOPULMONALVENENISOLATION 17
2.7 ABLATIONSSTRATEGIEN 19
2.8 POSTPROZEDURALES MANAGEMENT 20
2.9 KLINISCHE NACHVERFOLGUNG 21
2.10 STATISTISCHE AUSWERTUNG 21
2.10.1 NOMINAL SKALIERTE MERKMALE 22
2.10.2 ORDINAL SKALIERTE MERKMALE 22
2.10.3 ÜBERLEBENSZEITANALYSE 22
2.11 ETHIKANTRAG 23

3 ERGEBNISSE 24

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV 24

3.2 PROZEDURALE DATEN 26
3.2.1 INTRAPROZEDURALE KOMPLIKATIONEN 27
3.3 NACHVERFOLGUNG UND KLINISCHER VERLAUF 29
3.3.1 PULMONALVENENREKONNEKTION 31
3.3.2 REHOSPITALISIERUNG 32
3.3.3 KLINISCHE UND APPARATIVE VERLAUFSPARAMETER 33

4 DISKUSSION 35

4.1 LIMITATIONEN 39
4.2 SCHLUSSFOLGERUNG 40

5 ZUSAMMENFASSUNG 41

6 LITERATURVERZEICHNIS 43

7 LEBENSLAUF 49

Abkürzungsverzeichnis

AF	Atrial fibrilation
aHt	Arterielle Hypertonie
BMI	Body-Mass-Index
CB	Cryoballon
CHA_2DS_2VASc	Akronym für: Congestive Heart Failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke, Vascular Disease, Age, Sex Category
CKD	Chronic kidney disease
CMAP	Compound motor action potentials
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
HAS-BLED	Akronym für: Hypertension, Abnormal liver/renal function, Stroke, bleeding tendency, labile INR, Elderly, Drugs
INR	International normalized ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAA	Left atrial appendage
LAD	Linksatrialer Diameter
LIPV	Left inferior pulmonary vein
LSPV	Left superior pulmonary vein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NOAK	Neue orale Antikoagulanz
NYHA	New York Heart Association
P	Punkte
PNP	Phrenicusparese
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RFA	Radiofrequenzablation
RIPV	Right inferior pulmonary vein
RSPV	Right superior pulmonary vein
SD	Standard deviation
TEE	Transoesophageale Echokardiographie
TIA	Transiente ischämische Attacke
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TTI	Time to isolation
VHF	Vorhofflimmern

1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die Inzidenz steigt altersabhängig erheblich an. (Ohlmeier et al. 2013) Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und damit einer immer älter werdenden Bevölkerung in Deutschland ist mit einer erhöhten Inzidenz und damit einer weiteren Zunahme der Bedeutung zu rechnen. (Hoymann 2016)

Die Erkrankung kann mit erheblichen Komorbiditäten, wie zum Beispiel Schlaganfall oder Herzinsuffizienz, einhergehen und ist daher in den meisten Fällen unbedingt behandlungsbedürftig. Als Therapie kommen im Wesentlichen zwei Möglichkeiten in Frage: medikamentös oder interventionell. Um letztere soll es in dieser Arbeit hauptsächlich gehen.

Die Pulmonalvenenisolation hat sich als Standard-Interventionsverfahren durchgesetzt, da die häufigste Ursache des Vorhofflimmerns ektope Reize aus den Pulmonalvenen darstellen. (Haissaguerre et al. 1998)

Eine Möglichkeit der Pulmonalvenenisolation stellt die Cryoablation dar. Hierfür wird ein mit kaltem Lachgas gefüllter Ballon in die Pulmonalvene vorgeschoben und so die elektrische Verbindung zwischen dieser und dem linken Vorhof unterbunden. Idealerweise sollte bei der Intervention eine andauernde transmurale Vernarbung erreicht werden, um so einen Übertritt ektoper Extrasystolen aus den Pulmonalvenen auf das Vorhofmyokard dauerhaft zu verhindern. Ein wesentlicher Faktor, der dies beeinflusst, ist die Dauer der Ablation und damit die Menge der abgegebenen Kälteenergie. Hierfür ist in der aktuellen Literatur noch keine optimale Strategie beschrieben.

1.1 Definition des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist durch eine ungeordnete elektrische Aktivierung der Vorhöfe gekennzeichnet. Dies führt zu einem Verlust der koordinierten Kontraktion des Vorhofmyokards.

Elektrokardiographisch ist somit keine eindeutig abgrenzbare Vorhofaktion in Form von P-Wellen zu sehen. An ihre Stelle treten Flimmerwellen mit wechselnder Morphologie auf. Die Vorhoffrequenz liegt zwischen 300-600 Schlägen pro Minute. Der AV-Knoten sorgt für eine langsame Erregungsleitung, wodurch die Kammerfrequenz deutlich niedriger ist. Entscheidendes diagnostisches Kriterium des Vorhofflimmerns ist allerdings ein unregelmäßiger Abstand zwischen den R-Zacken.

Um Vorhofflimmern diagnostizieren zu können ist eine einmalige, mindestens 30 Sekunden anhaltende, Episode dokumentiert im 12-Kanal-EKG notwendig.

1.2 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns ist weiterhin Gegenstand derzeitiger Forschung und noch nicht vollständig verstanden.

Im Wesentlichen liegen der Pathophysiologie drei Mechanismen zu Grunde:

1. Ein Substrat: damit ist ein durch Risikofaktoren bestimmter Umbau der Vorhofstruktur gemeint.

2. Ein Auslöser (in der Literatur oft als „Trigger“ bezeichnet): darunter sind vor allem die ektopen elektrischen Reize aus den Pulmonalvenen zu verstehen.
3. Ein Treiber („driver“): hier besteht das Konzept der kreisenden Erregung („Reentry-Mechanismus“).

Alle drei Mechanismen werden benötigt, um Vorhofflimmern nicht nur auszulösen, sondern auch zu unterhalten. Zudem existieren Modulatoren, die einen (temporären) Einfluss auf Trigger und Treiber nehmen können. (Haverkamp 2018)

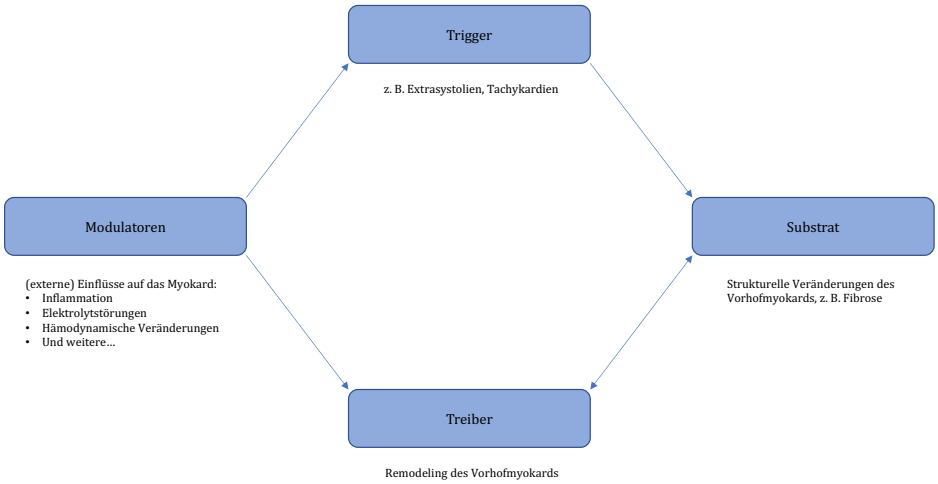

Abbildung 1: Vereinfachtes Schema der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns mit den gegenseitigen Einflüssen der verschiedenen Pathomechanismen. Modifiziert nach Wilhelm Haverkamp: Vorhofflimmern up to date – Diagnostik | Therapie | Behandlung von speziellen Fällen, 2018.
z. B.: zum Beispiel.

1.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen. Nach aktueller Datenlage der Krankenkassen leiden in Deutschland knapp 1,8 Millionen Menschen an Vorhofflimmern, was etwa 2,2 % der Bevölkerung entspricht. Das Risiko für den einzelnen Patienten, an Vorhofflimmern zu erkranken, ist stark vom Lebensalter abhängig. (Wilke et al. 2013) Es verdoppelt sich ab dem 50. Lebensjahr mit jeder Altersdekade. Der Gipfel der Prävalenz wird in der neunten Lebensdekade erreicht.

Im Zuge der demographischen Entwicklung in den westlichen Ländern führt die steigende Prävalenz in Abhängigkeit des Alters zur weiteren Verschärfung der Thematik. In den kommenden Jahren werden in Deutschland immer mehr Menschen an Vorhofflimmern erkranken. Für das Jahr 2060 wird eine Verdopplung der Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern in der Europäischen Union erwartet. (Krijthe et al. 2013)

Männer sind mit einer Prävalenz von 18 % in der neunten Lebensdekade etwas häufiger betroffen als Frauen (Prävalenz von 14 %). Weltweit sind die lebenszeitadjustierte Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern bei Frauen etwas geringer als bei Männern. Die Mortalität für Patientinnen mit VHF ist jedoch gleich oder eher erhöht. (Chugh et al. 2014, Emdin et al. 2016, Ko et al. 2016)

Zwischen den Jahren 2010 und 2012 ergaben sich pro Patienten mit Vorhofflimmern jährliche Gesamtkosten von 664 € in Deutschland. Davon entfielen 289 € (43,5 %) auf den stationären Sektor. Die ambulante Behandlung machte hingegen lediglich 22,8 % der vorhofflimmerassoziierten Gesundheitskosten aus. (Spyra et al. 2015) Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ist von einer Zunahme

der Gesundheitskosten im Laufe der Jahre auszugehen. Daher ergibt sich die Notwendigkeit einer Weiterentwicklung etablierter bis hin zu effektiven und sicheren sowie zeit- und ressourcenschonenden Ablationsverfahren.

1.4 Risikofaktoren

Man kann zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zur Entstehung eines VHF unterscheiden. Zu den beeinflussbaren Faktoren zählen Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, arterielle Hypertonie, Herzklappendefekte sowie Myokardinfarkt. (Lau et al. 2017)

Hohes Alter, männliches Geschlecht oder genetische Prädisposition sind nicht beeinflussbare Risikofaktoren. Bereits im Jahr 1997 wurden Genloci für familiäre Formen des Vorhofflimmerns identifiziert. (Brugada et al. 1997)

1.5 Klassifikation

Vorhofflimmern lässt sich nach aktueller Konvention in vier Kategorien unterteilen. Diese Einteilung erfolgt im Wesentlichen anhand der Dauer der Vorhofflimmerepisoden:

1. Erstmalig diagnostiziertes VHF.
2. Paroxysmales VHF – endet von allein, meist innerhalb von 48 Stunden, oder kehrt innerhalb von 7 Tagen zum Sinusrhythmus zurück, auch in Folge einer Kardioversion.

3. Langanhaltend persistierendes VHF – mindestens ein Jahr anhaltendes, ununterbrochenes VHF, bevor die Entscheidung zur rhythmuserhaltenden Therapie getroffen wird.
4. Permanentes VHF – VHF wird von Arzt und Patient toleriert. Es werden keine weiteren Versuche unternommen, das VHF in einen Sinusrhythmus zu konvertieren. (Kirchhof et al. 2017)

Zusätzlich wird Vorhofflimmern noch nach der Ätiologie in valvuläres beziehungsweise nicht-valvuläres Vorhofflimmern eingeteilt. Eine weitere Unterteilung erfolgt anhand der klinischen Symptomatik in stilles (englisch: silent) und offenes (englisch: overt) Vorhofflimmern. (Kirchhof et al. 2017)

1.6 Symptome

Viele Patienten mit Vorhofflimmern haben im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität. Dies liegt vor allem an den vielen unterschiedlichen Symptomen, die Vorhofflimmern verursachen kann. Hierzu gehören unter anderem Palpitationen, Angina pectoris, Dyspnoe, Schlafstörungen, psychische Belastungen und Lethargie. (Steg et al. 2012) Allerdings variiert die Ausprägung der Symptomatik zwischen den einzelnen Patienten stark. So sind 25% der Patienten komplett asymptomatisch. 33% leiden unter Palpitationen, 32% unter Dyspnoe und Lethargie. (Kirchhof et al. 2007)

Zur Einordnung der Schwere, der durch das Vorhofflimmern verursachten Symptomatik, wurde ein Score von der European Heart Rhythm Association (EHRA) entwickelt:

1. EHRA I: asymptomatisch
2. EHRA II: leichte Symptome, Alltagskompetenzen erhalten
3. EHRA III: schwere Symptome, Alltagskompetenzen eingeschränkt
4. EHRA IV: massive Symptome, keinerlei Alltagskompetenz

1.7 Therapie

Wie bereits beschrieben besteht die Therapie des Vorhofflimmerns im Wesentlichen aus zwei Säulen: konservativ-medikamentös oder interventionell.

1.7.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie basiert ihrerseits auf zwei verschiedenen Ansätzen: die Rhythmuskontrolle und die Frequenzkontrolle.

Soll der Patient rhythmuskontrolliert werden, so wird die Überführung des VHF in einen Sinusrhythmus angestrebt. Neben der klassischen Kardioversion stehen hierfür verschiedene Antiarrhythmika zur Verfügung. Bei Patienten ohne strukturelle Herzvorerkrankung sind hier insbesondere Klasse 1C-Antiarrhythmika, wie Propafenon und Flecainid, Mittel der Wahl. Besteht eine strukturelle Herzerkrankung wäre Amiodaron eine Alternative.

Ziel der Frequenzkontrolle ist das Halten der Herzfrequenz unter 110 Schlägen pro Minute. Dafür kommen insbesondere Beta-Blocker, Digitalisglykoside oder Kalziumkanalblocker zum Einsatz. Angriffspunkt

der frequenzkontrollierenden Medikation ist insbesondere die Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungsgeschwindigkeit. (Nguyen et al. 2016)

Da die Rhythmuskontrolle der Frequenzkontrolle nicht generell überlegen ist, müssen bestimmte Bedingungen erfüllt sein, um den rhythmisierenden Therapieansatz zu wählen. (Wyse et al. 2002) Zu diesen Bedingungen gehört, dass das VHF nicht länger als ein Jahr bestehen sollte und der Vorhof nicht größer als auf fünf Zentimeter dilatiert sein sollte.

1.7.2 Antikoagulation

Neben den oben beschriebenen Therapieansätzen nimmt die Thromboembolieprohylaxe einen hohen Stellenwert in der Behandlung des Vorhofflimmerns ein. Hierfür stehen konventionelle Vitamin-K-Antagonisten und neue orale Antikoagulantien (NOAKs) zur Verfügung.

Die Indikation zu einer oralen Antikoagulation bei Vorhofflimmern wird durch den CHA_2DS_2VASc-Score bestimmt.

Tabelle 1: CHA_2DS_2VASc-Score zur Bestimmung des Thromboembolierisikos;
TIA: transitorisch ischämische Attacke

Risikofaktor	Punktzahl
Herzinsuffizienz (Congestive heart failure)	1
Hypertonus	1
Alter > 75 Jahre	2
Diabetes Mellitus	1
Schlaganfall oder TIA	2
Gefäßerkrankungen (Vascular disease)	1
Alter 65 - 74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht (Sex Category)	1

Die orale Antikoagulation ist ab einem Punktewert von zwei bei Männern und von drei bei Frauen angezeigt.

Ziel der Antikoagulation ist es, die vorhofflimmerbedingte Thrombenbildung mit nachfolgender Embolisierung und insbesondere zerebralen Folgen zu verhindern. Dem gegenüber steht das, durch die Antikoagulation hervorgerufene, Blutungsrisiko. Dieses kann wiederum anhand des HAS-BLED-Scores abgeschätzt werden.

Tabelle 2: HAS-BLED-Score zur Bestimmung des Blutungsrisikos
INR: International Normalized Ratio

Risikofaktor	Punktzahl
Hypertonie	1
Abnormale Nierenfunktion	1
Schlaganfall	1
Blutung	1
Labile INR-Einstellung	1
Alter > 65 Jahre (Elderly)	1
Medikamente, Alkohol (Drugs)	1

Ab drei Punkten im HAS-BLED-Score ist von einer erhöhten Blutungsgefahr auszugehen. (Zhu et al. 2015)

Ein weiteres Verfahren zur Thromboembolieprophylaxe stellt der interventionelle Verschluss des linken Vorhofohrs (LAA) mittels LAA-Okkluder dar. Das linke Vorhofohr ist die Prädilektionsstelle zur Thrombenbildung bei Patienten mit VHF. (Madden 1949) Der LAA-Okkluder ist somit eine Alternative zur Behandlung von Patienten mit Kontraindikation für eine orale Antikoagulation. (Zhang et al. 2023)

1.7.3 Interventionelle Therapie

Als interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns haben sich zwei Verfahren etabliert: zum einen die Radiofrequenzablation (RFA) und zum anderen die Cryopulmonalvenenisolation (PVI). Zudem wurde in jüngster Vergangenheit ein neues interventionelles Verfahren entwickelt. Die pulsed field Ablation hat jedoch noch nicht den Eingang in den praktischen Alltag gefunden, verspricht aber in ersten Studien eine Alternative zu den beiden oben genannten Verfahren werden zu können. (Aldaas et al. 2023, Ruwald et al. 2023)

Eine untergeordnete Rolle stellt die chirurgische Ablation der Pulmonalvenen dar und wird zumeist nur im Rahmen einer offenen Herzoperation durchgeführt.

Die Prinzipien der RFA und der PVI beruhen darauf, die Weiterleitung der ektopen Signale aus den Pulmonalvenen in das linke Atrium durch „Vernarbung“ zu unterbinden. Die Vernarbung wird bei der RFA durch Hitze, bei der PVI durch Kälte erreicht.

Beide Behandlungsmethoden sind als gleichwertig hinsichtlich ihrer Effektivität anzusehen. Die PVI ist bezüglich der Komplikationsrate sowie der Interventionsdauer der RFA allerdings überlegen. (Kuck et al. 2016)

Die RFA ist, ebenso wie die PVI, ein kathetergestütztes Verfahren. Jedoch wird hier Hochfrequenzstrom von 300 bis 500 kHz eingesetzt. Während der Stromabgabe können am Übergang zwischen Herzmuskelgewebe und Katheterelektrode Temperaturen zwischen 50 bis 90 Grad Celsius erreicht werden. Dadurch können Läsionen mit einer Tiefe von 4-6 mm und einem Durchmesser von 5-8 mm zur Bildung von Narbengewebe erzeugt werden. Um zu gewährleisten, dass keine ektopen Signale mehr das Vorhofmyokard erreichen, muss eine lückenlose Läsion um die Pulmonalvenen gesetzt werden. Dies wird durch eine Stromabgabe Punkt für Punkt erreicht. Hier liegt ein elementarer Unterschied zur PVI, bei der ein Cryoballon in die Pulmonalvene eingesetzt und entfaltet wird. Dieser kann sich der Form der Pulmonalvene in der Regel anpassen und so für eine lückenlose Läsion in dieser sorgen. Nach Füllung des Ballons mit flüssigem Lachgas entsteht die Gewebeläsion durch direkte Zellschädigung. Nach Wiedererwärmung bricht die zelluläre Mikrozirkulation zusammen. Hauptmechanismus der gewünschten Nekrotisierung ist allerdings die Bildung intrazellulärer Eiskristalle in Folge des schnellen Abkühlens. (Fürnkranz et al. 2010)

Im Bewusstsein dieser Tatsache spielt die Dauer der Kälteapplikation eine außerordentlich wichtige Rolle innerhalb der gesamten Prozedur. Aufgrund fehlender Daten gibt es bisher kein einheitliches Vorgehen bezüglich der Dauer dieser Kälteapplikation.

Zu Beginn der Pulmonalvenenisolation mittels Cryoballon erfolgte die Prozedur nach einem standardisierten Schema. Dieses leitete sich aus tierexperimentellen Untersuchungen ab. In diesen konnte gezeigt werden,

dass Läsionen durch einen wiederkehrenden Zyklus zwischen Kühlung und Auftauen des Zielgewebes erreicht werden. (Markovitz et al. 1988, Budman et al. 1995, Baust et al. 1997)

Einem initialen Kälteapplikationszyklus von 240 Sekunden folgte eine Bonusapplikation gleicher Dauer. (Metzner et al. 2014) Es stellte sich allerdings heraus, dass ein einzelner Zyklus à 240 Sekunden Kälteapplikation ebenso effektiv ist, jedoch signifikant weniger Komplikationen verursacht. (Chun et al. 2012)

Mit der Weiterentwicklung des Cryoballons folgten auch weitere Versuche eine optimierte Ablationsstrategie zu finden. So zeigte sich eine Reduktion der Kältedosis auf drei Minuten mit anschließender Bonusapplikation hinsichtlich des Langzeiterfolgs ebenso effektiv, wie das ursprüngliche Procedere. Für den Cryoballon der zweiten Generation konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass eine Strategie mit einer einzigen Kälteapplikation von drei Minuten ohne zusätzliche Kältedosis dem konventionellen Procedere nicht unterlegen ist. (Ciconte et al. 2015, Ciconte et al. 2016)

Bisher galt als Paradigma, dass nach Ablation das myokardiale Gewebe Zeit braucht um einen fibrotischen Umbau – also die zirkumferentielle Narbe um die Pulmonalvene – vollständig auszubilden. Diesen Umstand beachtend wertete man ein Rezidiv innerhalb von 90 Tagen (sogenannte Blanking-Periode) nach Ablation nicht als Misserfolg der Prozedur. Vielmehr erklärte man das erneute AF im Rahmen des noch nicht vollständig stattgehabten myokardialen Umbaus. (Joshi et al. 2009, Link 2009) Neuere Untersuchungen deuten jedoch daraufhin, dass diese Frührezidive auch einen starken Prädiktor für eine dauerhafte Pulmonalvenenrekonnektion und damit ein „echtes“ Rezidiv darstellen. (Noujaim et al. 2023, Sorensen et al. 2023)

Als wichtiger Marker für die Qualität des Eingriffs hat sich die Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation (TTI) etabliert. Diese beginnt mit Füllung des Ballons durch flüssiges Lachgas und endet mit der elektrischen Isolation der jeweiligen Pulmonalvene. (Cordes et al. 2019) Mit der TTI scheint ein Messwert gefunden worden zu sein, der eine Aussage über den Erfolg der Prozedur ermöglicht. (Liu et al. 2021)

In Antizipation dieser Tatsache führten wir ein TTI-basiertes Ablationsprotokoll durch und verglichen dies mit der konventionellen Ablationsstrategie.

Dies bedeutete ein individualisiertes Vorgehen in Abhängigkeit der TTI. Als Grundüberlegung bedeutet eine niedrigere TTI eine niedrigere Energieabgabe. Daraus lassen sich folgende Hypothesen ableiten:

1. Bei niedriger Energieabgabe ist auch das Risiko prozeduraler Nebenwirkungen, wie Phrenicusparese oder Ösophagusläsionen, niedriger.
2. Je niedriger die Energieabgabe, desto geringer möglicherweise auch die Narbenbildung und damit steigt gegebenenfalls die Rezidivrate.

Hierbei zeigte sich bezüglich der Vorhofflimmerrezidive, in den bereits publizierten Daten, nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied zwischen einem individualisiertem und einem konventionellen Ablationsprotokoll. (Pott et al. 2018)

1.8 Fragestellung

Die optimale Ablationsstrategie der Cryopulmonalvenenisolation ist weiterhin Gegenstand der Forschung. Insbesondere fehlen Daten zum

Langzeiterfolg der unterschiedlichen Strategien. Ziel dieser Arbeit ist es, den klinischen Verlauf und die Rezidive von Patienten nach einer TTI-basierten Ablationsstrategie mit dem Kollektiv einer konventionellen Ablationsstrategie über einen langen Zeitraum zu vergleichen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

In diese klinisch retrospektive Studie wurden 200 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern aufgenommen. Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen Juni 2014 und September 2016 mittels einer Cryopulmonalvenenisolation (PVI) an der Inneren Klinik II der Universitätsklinik Ulm behandelt.

Die ersten 100 Patienten wurden mit einem Zweitgenerations-Cryoballon (Medtronic Arctic Front Advance, 28mm, Medtronic, Minneapolis, MN) und nach einem festen Ablationsschema (fixed group) behandelt. Die letzten 100 Patienten wurden mit einem Drittgenerations-Cryoballon (Medtronic Arctic Front Advance ST, 28mm, Medtronic, Minneapolis, MN) und nach einem individuellem Ablationsschema (TTI group) therapiert.

2.2 Endpunkte

Als primärer Endpunkt wurden Vorhofflimmerrezidive, inklusive der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie mittels Klasse I- und Klasse III-Antiarrhythmika, definiert.

Sekundäre Endpunkte sind definiert als Rehospitalisierungsraten, periprozedurale Komplikationen und klinische Verlaufsparameter, wie EHRA-Score, LVEF und LAD.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob bei den Patienten mit Rezidiven und erneuter Ablation eine Neigung zur Rekonnektion bestimmter Pulmonalvenen zu verzeichnen war.

2.3 Einschlusskriterien

Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, die sich von Juni 2014 bis September 2016 einer Vorhofflimmerablation an der Universitätsklinik Ulm unterzogen hatten, wurden in die Studie eingeschlossen.

2.4 Ausschlusskriterien

Patienten, die eines oder mehrere der im Folgenden aufgeführten Charakteristika aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen:

- langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern
- hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (LVEF < 45 %)
- Mitralklappeninsuffizienz II° oder III°
- linksatrialer Diameter über 55 Millimeter
- gemeinsame Mündung der linken Pulmonalvenen (englisch: left common trunk)

2.5 Präprozedurales Management

Vor der eigentlichen Ablation wurden in beiden Gruppen linksatriale Thromben via transösophagealer Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen.

Vitamin-K-Antagonisten konnten periprozedural innerhalb eines INR-Zielbereichs von 2,0 - 3,0 ununterbrochen eingenommen werden. NOAKs mussten 24 Stunden vor Intervention abgesetzt werden.

2.6 Cryopulmonalvenenisolation

Die Cryopulmonalvenenisolation findet in Analgosedierung mit Propofol oder Fentanyl statt. Zunächst wird die V. femoralis in Seldingertechnik punktiert. Über eine Schleuse wird der 10-polare Diagnostik-Katheter (CS-Katheter) in den Coronarsinus eingebracht. Anschließend erfolgt die Punktion des Vorhofseptums mit einer Nadel, die über einen separaten Katheter ebenfalls über die V. femoralis eingeführt wird.

Über die Punktionsstelle im Vorhofseptum wird nun der 8-polare Lasso-Katheter in das linke Atrium vorgeschoben. Anschließend wird mit diesem Katheter die Pulmonalvene unter Durchleuchtung aufgesucht und in dieser platziert. Es erfolgt der Nachweis der elektrischen Verbindung zwischen Vorhof und Pulmonalvene.

In einem weiteren Schritt wird nun der Cryoballon entlang des Lasso-Katheters in die Pulmonalvene eingeführt, sodass er proximal des Lasso-Katheters zum Liegen kommt.

Es erfolgt die Dilatation des Cryoballons. Die korrekte Lage des Ballons wird angiographisch durch Applikation von Kontrastmittel aus der Ballonspitze nachgewiesen. Im selben Schritt wird die Abdichtung der Pulmonalvene – die sogenannte Okklusion – klassifiziert:

1. Keine Okklusion
2. Deutlicher Kontrastmittelefflux

3. Wenig Kontrastmittelefflux
4. Vollständige Okklusion

Das Ziel ist die vollständige Okklusion.

Bei korrekter Lage erfolgt das sofortige Abkühlen des Ballons durch Einstrom von flüssigem Stickstoff in das Ballonlumen. Hierbei soll eine möglichst transmurale, ringförmige Narbe am Pulmonalvenenostium geschaffen werden, um eine elektrische Leitung der ektopen Signale aus den Pulmonalvenen in das linke Atrium zu unterbinden. Die jeweilige Ablationsstrategie wird unter Kapitel 2.5 detailliert beschrieben.

Um etwaige Risiken der Prozedur frühzeitig zu erkennen werden verschiedene Sicherheitsmaßnahmen ergriffen. So wird eine Temperatursonde ösophageal eingeführt und auf Höhe des linken Vorhofs platziert. Sie dient dazu ein Absinken der Temperatur auf unter 15 ° Celsius zu erkennen. Dies würde zu einem Abbruch der Ablation führen. Zusätzlich wird die Funktionalität des N. phrenicus überwacht. Dieser wird elektrisch stimuliert, sodass es zu einer Kontraktion des Diaphragmas kommt. Die Kontraktion wird durch Auflegen der Hand des Untersuchers im Bereich des Oberbauchs vom Patienten überprüft. Die Abschwächung der Kontraktion führt ebenfalls zum Abbruch der Ablation. Schon präinterventionell wird Heparin zur Vermeidung thromboembolischer Ereignisse verabreicht. Direkt postinterventionell, am Folgetag und vor Entlassung wird eine transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Um postinterventionellen Blutungen vorzubeugen, erfolgt die Anlage eines Druckverbandes über der Punktionsstelle für 12 Stunden. Ein eventuell weiterbestehendes Vorhofflimmern wird noch unter Analgosedierung in den Sinusrhythmus elektrisch kardiovertiert.

Im Anschluss an die Prozedur erfolgt die Verlegung des Patienten auf Normalstation. Hier wird der Patient 24 Stunden monitorüberwacht. Während des stationären Aufenthaltes erhält der Patient ein 24-Stunden Langzeit-EKG, bevor er entlassen wird.

2.7 Ablationsstrategien

In der fixed group wurde jede Pulmonalvene über genau 240 Sekunden ablatiert, bis eine Pulmonalvenenisolation anhand von Entrance- und Exitblocks dokumentiert werden konnte. Ein weitere, wiederum 240 Sekunden andauernde zusätzliche Ablation (sogenannter Bonus-freeze) wurde dann an jeder Pulmonalvene durchgeführt. Die TTI wurde aufgezeichnet, spielte aber für das Behandlungsprotokoll in der fixed group keine Rolle.

In der TTI group wurden verschiedene Ablationszyklen in Abhängigkeit von der Zeit bis zur beobachteten Pulmonalvenenisolation durchgeführt:

Bei einer TTI innerhalb von 30 Sekunden wurde die Ablationsdauer auf 120 Sekunden reduziert und es erfolgte keine Bonusablation. Bei einer TTI zwischen 30 und 60 Sekunden betrug die Ablationsdauer 180 Sekunden. Auch hier erfolgte keine zusätzliche Ablation. Bei einer TTI größer als 60 Sekunden wurde 180 Sekunden ablatiert und es folgte eine 180 Sekunden andauernde Bonusablation.

Konnte keine TTI dokumentiert werden wurde einmalig 180 Sekunden ablatiert. Bei erfolgloser Pulmonalvenenisolation oder einer akuten Pulmonalvenenrekonnektion wurde ein erneuter Ablationszyklus mit identischem Ablationsprotokoll begonnen.

Am Ende jedes Eingriffs wurde noch einmal die Isolation jeder Pulmonalvene mittels Entrance -und Exitblock dokumentiert.

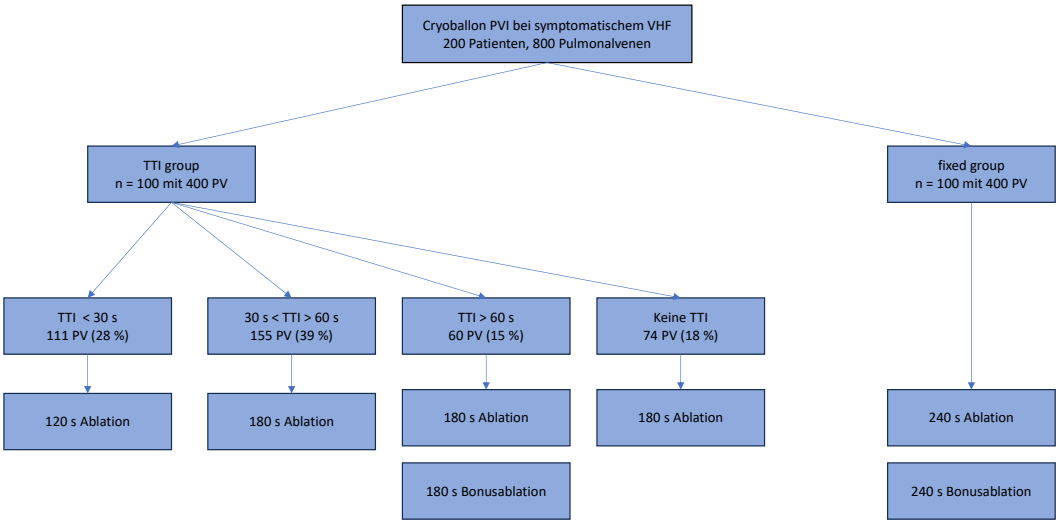

Abbildung 2: Zeigt die Ablationsstrategien nach TTI bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern, aufgeschlüsselt nach den Ablationsgruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2016. n: Anzahl, PV: Pulmonalvene, PVI: Pulmonalvenenisolation, TTI: time to isolation, VHF: Vorhofflimmern.

2.8 Postprozedurales Management

Direkt nach dem Eingriff wurde zum Ausschluss einer Perikardtamponade oder eines Perikardergusses eine transthorakale Echokardiographie (TTE) durchgeführt. NOAKS konnten entweder am gleichen oder spätestens am Tag nach der Prozedur wieder eingenommen werden.

Direkt nach Intervention wurden sämtliche Antiarrhythmika abgesetzt. In Ausnahmefällen wurden diese bei hochsymptomatischen Rezidiven während der Blanking-Periode (90 Tage post ablationem) wieder verabreicht.

2.9 Klinische Nachverfolgung

Die Patienten wurden einen, drei, sechs, zwölf und vierundzwanzig Monate nach Intervention wieder ambulant einbestellt. Bei jeder ambulanten Vorstellung wurde eine Echokardiographie, ein 12-Kanal-EKG durchgeführt und ein Sieben-Tage-Langzeit-EKG ausgewertet.

Jede atriale Arrhythmie, die mindestens 30 Sekunden andauerte, wurde als Rezidiv gewertet. Eine Antiarrhythmika-Einnahme nach der Blanking-Periode wurde ebenfalls als Rezidiv gewertet.

2.10 Statistische Auswertung

Die fixed group und die TTI group galten statistisch als unverbundene Stichprobe.

Die Daten wurden mit Hilfe folgender Statistiksoftware ausgewertet: IBM SPPS Statistics (Version 25.0.0.1) und Microsoft EXCEL (Version 2002).

Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0.05$ festgelegt.

2.10.1 Nominal skalierte Merkmale

Für nominal skalierte Merkmale wurden die Parameter in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben.

Als statistisches Verfahren wurde insbesondere der Chi^2-Test, aber auch der exakte Test nach Fisher verwendet.

2.10.2 Ordinal skalierte Merkmale

Für ordinal-skalierte Merkmale wurde der Median als Maß der zentralen Tendenz verwendet. Zur Beschreibung der Streuung wurde die Spannweite (kleinster bis größter vorkommender Wert) angegeben.

Die Merkmalsverteilung dieses Skalenniveaus wurde via z-Differenzen beschrieben. Die statistische Signifikanz wurde mittels Wilcoxon-Tests berechnet.

2.10.3 Überlebenszeitanalyse

Für die Darstellung und Analyse der Vorhofflimmerrezidive wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Der Log-Rank-Test diente der Bestimmung statistisch signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Ablationsgruppen.

2.11 Ethikantrag

Im Rahmen des Ulmer Arrhythmie-Registers erging am 12.10.2016 für diese Studie ein positives Ethik-Votum unter der Antrags-Nummer 324/16 durch die Ethikkommission der Universität Ulm.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit umfasst insgesamt 200 Patienten. Es wurden Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen. Tabelle 3 fasst die Grundcharakteristika der eingeschlossenen Patienten übersichtlich zusammen.

Tabelle 3: Grundcharakteristika aller Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2016.
BMI: Body-Mass-Index, CKD: chronic kidney disease, EHRA: European Heart Rhythm Association, KHK: koronare Herzerkrankung, LAD: linksatrialer Durchmesser, P: Punkte, SD: Standardabweichung, TIA: transiente ischämische Attacke, VHF: Vorhofflimmern.

Grundcharakteristika	Mittelwert (± SD)	Minimum	Maximum
Alter (Jahre ± SD)	65,15 (± 11,1)	20	87
BMI (kg/m² ± SD)	28,5 (± 4,9)	17,99	43,23
LAD (mm ± SD)	44 (± 6,5)	28	59
CHA_2DS_2-VASc-Score (P ± SD)	2,6 (± 1,5)	0	8
EHRA symptom scale (P ± SD)	2,7 (± 0,7)	1	4

	Anzahl (Anteil)
Geschlecht (männlich)	113 (56,5 %)
paroxysmales VHF	134 (67 %)
KHK	67 (33,5 %)
arterielle Hypertonie	148 (74 %)
Diabetes Mellitus	32 (16 %)
Schlaganfall/TIA	21 (10,5 %)
CKD	36 (18 %)

Signifikante Unterschiede der Grundcharakteristika zwischen den Ablationsgruppen sind nicht erkennbar. So wurden beiden Gruppen 100

Patienten zugeteilt, die sich weder im durchschnittlichen Alter (p = 0,9) noch bezüglich des Body-Mass-Indexes (p=1,0) signifikant unterscheiden.

Auch im Hinblick auf kardiale Vorerkrankungen beziehungsweise andere Risikofaktoren wurden keine signifikanten Abweichungen festgestellt. Eine koronare Herzkrankheit bestand bei 38 Patienten in der fixed group gegenüber 29 Patienten in der TTI group (p = 0,2). Eine arterielle Hypertonie war bereits bei 76 Patienten der fixed group und bei 72 Patienten der TTI group diagnostiziert (p = 0,5). 18 (fixed group), beziehungsweise 14 Patienten (TTI group) waren an Diabetes Mellitus erkrankt. Komorbiditäten wie Schlaganfall, TIA (fixed: 10, TTI: 11 p = 1,0) und chronische Niereninsuffizienz (fixed: 18, TTI: 18, p = 1,0) verteilten sich gleichmäßig auf die beiden Gruppen.

Bei den für Vorhofflimmern gängigen Scoring-Systemen wie dem CHA_2DS_2-VASc-Score zur Feststellung des vorhofflimmerbedingten Thromboembolierisikos (fixed group: 2,6 ± 1,4; TTI group: 2,6 ± 1,5; p = 0,9) oder EHRA symptom scale zur Einschätzung der Symptomlast (fixed group: 2,8 ± 0,7; TTI group: 2,6 ± 0,6; p = 0,1) ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: Grundcharakteristika der Patienten beider Ablationsgruppen zum Zeitpunkt des Einschlusses, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2016.
BMI: Body-Mass-Index, CKD: chronic kidney desease, EHRA: European Heart Rhythm Association, KHK: koronare Herzkrankheit, LAD: Linksatrialer Diameter, MW: Mittelwert, n: Anzahl, P: Punkte, SD: Standardabweichung, VHF: Vorhofflimmern, TIA: transiente ischämische Attacke, TTI: time to isolation.

Grundcharakteristika	fixed group	TTI group	p-Wert
Patienten (n)	100	100	
Alter [Jahre (MW)]	57	56	0,9
BMI [kg/m² (MW ± SD)]	28,4 ± 5,0	28,6 ± 4,8	1,0
LAD [mm (MW ± SD)]	43 ± 6	45 ± 7	0,1
CHA_2DS_2-VASc-Score [P (MW ± SD)]	2,6 ± 1,4	2,6 ± 1,5	0,9
EHRA symptom scale [P (MW ± SD)]	2,8 ± 0,7	2,6 ± 0,6	0,1
Männliches Geschlecht (n)	57	56	0,9
Paroxysmales VHF (n)	69	65	0,6
KHK (n)	38	29	0,2
Arterielle Hypertonie (n)	76	72	0,5
Diabetes Mellitus (n)	18	14	0,4
Schlaganfall/TIA (n)	10	11	1,0
CKD (n)	18	18	1,0

3.2 Prozedurale Daten

Alle 800 Pulmonalvenen wurden isoliert. Bei der Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation (TTI) sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen (fixed group: 44,3s ± 25,4s; TTI group: 42,2s ± 22,2s; p = 0,57). Signifikante Unterschiede ergaben sich jedoch für:

- die Dauer der Prozedur (fixed group: 115,7min ± 27,1min; TTI group: 85,8min ± 27,3min; p < 0,001)
- die Durchleuchtungszeit und damit auch für die Strahlenexposition (fixed group: 22,5min ± 9,8min; TTI group: 17,5min ± 6,6min; p < 0,001)

- die geringste Temperatur (nadir Temperatur) des Cryoballons (fixed group: −48,8°C ± 2,3°C; TTI group: −45,0°C ± 5,9°C; p < 0,001).

Tabelle 5: Intraprozedurale Daten bei Cryopulmonalvenenisolation, aufgeschlüsselt nach beiden Ablationsgruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2016.
CB: Cryoballon, MW: Mittelwert, n: Anzahl PV: Pulmonalvene, SD: Standardabweichung, TTI: time to isolation.

Prozedurale Daten	fixed group	TTI group	p-Wert
PV isoliert [n (%)]	400 (100)	400 (100)	1,0
Eingriffsdauer [min (MW ± SD)]	115,7 ± 27,1	85,8 ± 27,3	<0,001
Durchleuchtungszeit [min (MW ± SD)]	22,5 ± 9,8	17,5 ± 6,6	<0,001
Kühlzeit/Patient [min (MW ± SD)]	33,5 ± 4,4	14,2 ± 5,1	<0,001
Kühlungen pro PV (MW ± SD)	2,2 ± 0,6	1,4 ± 0,5	<0,001
Kühlungen bis zur Isolation/PV (MW ± SD)	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,47
PV isoliert bei 1. Kühlung [n (%)]	305 (76,3)	349 (87,3)	<0,001
CB nadir Temperatur [°C (MW ± SD)]	−48,8 ± 2,3	−45,0 ± 5,9	<0,001
Kühldauer pro PV [s (MW ± SD)]	502 ± 65	213 ± 76	<0,001
Abgebrochene Kühlungen [n (%)]	62 (7,1)	34 (6,3)	0,57
TTI [s (MW ± SD)]	44,3 ± 25,4	42,2 ± 22,2	0,55
TTI < 30 s [n (%)]	59 (34,5)	111 (34,0)	0,92
TTI 30 s – 60 s [n (%)]	83 (48,5)	155 (47,5)	0,83
TTI > 60 s [n (%)]	29 (17,0)	60 (18,4)	0,69

3.2.1 Intraprozedurale Komplikationen

Die meisten Komplikationen waren geringfügig und hinterließen keine Beeinträchtigung bei den Patienten. In der TTI group kam es zu insgesamt 11 Komplikationen. In der fixed group traten ebenfalls 15 Komplikationen auf.

Bei einem Patienten der TTI group kam es periprozedural zu einem cerebralen Schlaganfall.

Die Funktion des N. phrenicus wurde intraprozedural via Stimulation überwacht. In fünf Fällen der TTI group sowie in sechs Fällen der fixed group kam es hier zu vorübergehenden Ausfällen im Sinne einer herabgesetzten Zwerchfellmotilität. Diese war bis zum Ende der Intervention jeweils komplett remittiert und wurde so als transiente Phrenicusparese definiert.

Fünf Patienten (zwei der TTI group, drei der fixed group) zeigten eine persistierende Phrenicusparese. Diese wurde definiert als eine, über die Prozedur hinausgehende, herabgesetzte Zwerchfellmotilität. Hiervon waren vier nach drei Monaten komplett rückläufig. In einem Fall der fixed group dauerte es acht Monate bis zur vollständigen Remission.

Interventionsbedürftige Perikardergüsse wurden bei zwei Patienten der fixed group diagnostiziert.

Insgesamt ließ sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,1) bezüglich der Komplikationsrate zwischen den beiden Ablationsgruppen erkennen.

Tabelle 6: Wichtigste intraprozedurale Komplikationen bei Cryopulmonalvenenisolation, aufgeschlüsselt nach den Ablationsgruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2016.
PNP: Phrenicusparese, TTI: time to isolation.
Vaskulär[1]: vaskuläre Komplikationen (Leistenhämatom, arteriovenöse Fistel, Pseudoaneurysma)

Komplikation	TTI group	fixed group	p-Wert
PNP	2	3	0,56
Transiente PNP	5	6	0,67
Schlaganfall	1	0	0,31
Vaskulär[1]	3	4	0,61
Perikarderguss	0	2	0,15

3.3 Nachverfolgung und klinischer Verlauf

Die mittlere Nachverfolgungszeit beider Ablationsgruppen betrug 908 ± 491 Tage im Anschluss an die Cryopulmonalvenenisolation. Maximal wurden 1852 Tage, im Minimum 86 Tage nachverfolgt.

Innerhalb der ersten 90 Tage (Blanking-Periode) wurde bei insgesamt 43 Patienten Vorhofflimmern diagnostiziert. Bei 20 Patienten der fixed group gegenüber 23 Patienten der TTI group konnte in diesem Zeitraum ein Rezidiv dokumentiert werden. Signifikante Unterschiede gab es nicht (p = 0,61).

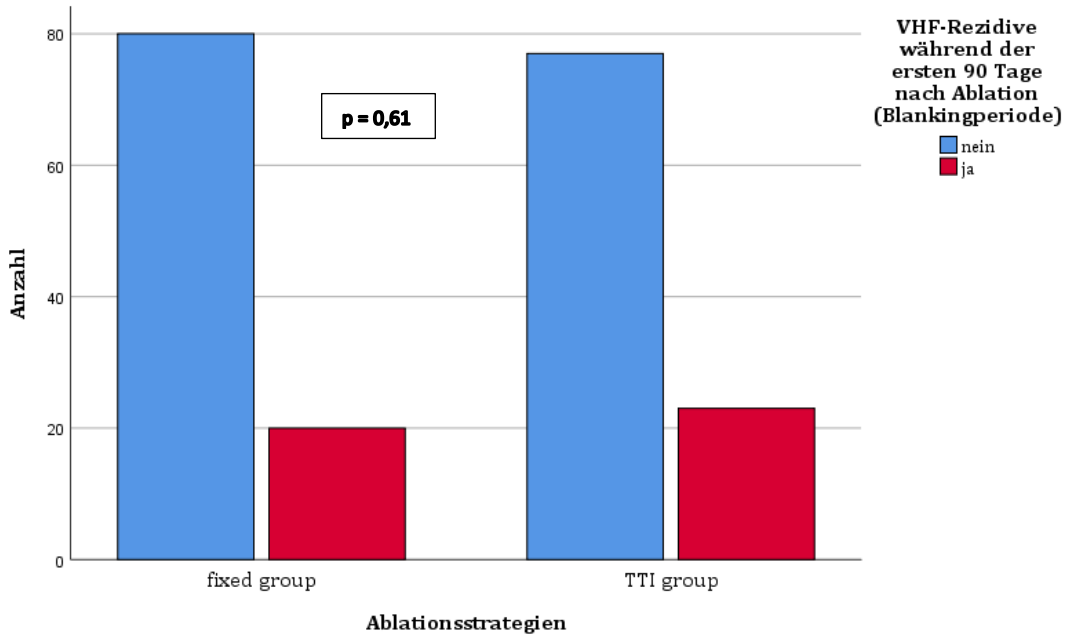

Abbildung 3: Vorhofflimmer-Rezidive (rot) und Sinusrhythmus (blau) innerhalb der ersten 90 Tage nach Ablation (Blankingperiode), aufgeschlüsselt nach den Ablationsgruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2017.
TTI: time to isolation, VHF: Vorhofflimmern.

Nach durchschnittlich 908 ± 491 Tagen der Nachverfolgung zeigt sich bei je 43 Patienten in der fixed group und der TTI group ein Rezidiv (p = 0,1).

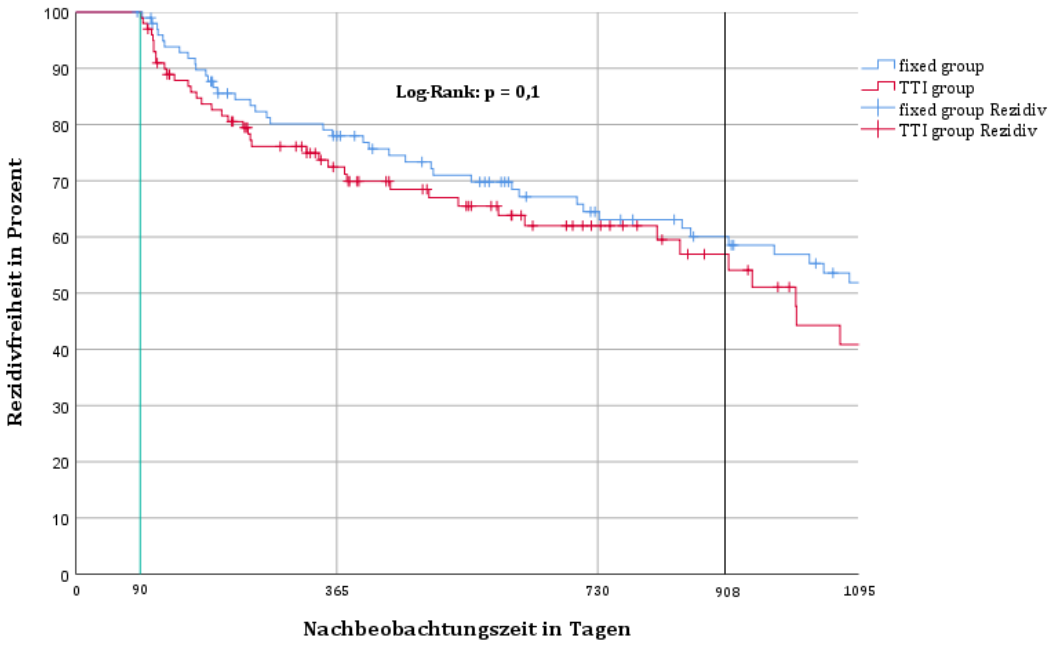

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Rezidivfreiheit nach Ablation in Prozent (Y-Achse) in Abhängigkeit der Zeit in Tagen (X-Achse), aufgeteilt nach den Ablationsgruppen (blau: fixed group, rot: TTI group), Universitätsklinikum Ulm, 2014-2019.

TTI: time to isolation

Ein Jahr nach der Intervention hatten 21 Patienten der fixed group Vorhofflimmern. In der TTI group waren 26 Patienten von einem Rezidiv betroffen. Nach einem weiteren Jahr glichen sich die beiden Kurven weiter an, sodass 32 Rezidive der fixed group 33 Rezidiven der TTI group gegenüberstanden. Der Kaplan-Meier-Schätzer (KMS) in der fixed group liegt nach einem Jahr bei 0,958 gegenüber 0,977 in der TTI group (p = 0,1). Nach zwei Jahren beträgt der KMS in der fixed group 0,861 und in der TTI group 0,808 (p = 0,1).

Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 908 ± 491 Tagen gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ablationsgruppen (p = 0,1).

3.3.1 Pulmonalvenenrekonnektion

Von den 65 Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv wurden insgesamt 40 erneut am Universitätsklinikum Ulm abladiert. 15 Patienten der fixed group stehen hier 25 Patienten der TTI group gegenüber. Im Zuge dieser erneuten Ablation wurden die Rekonnektionen der jeweiligen Pulmonalvenen dokumentiert und im nächsten Schritt erneut isoliert.

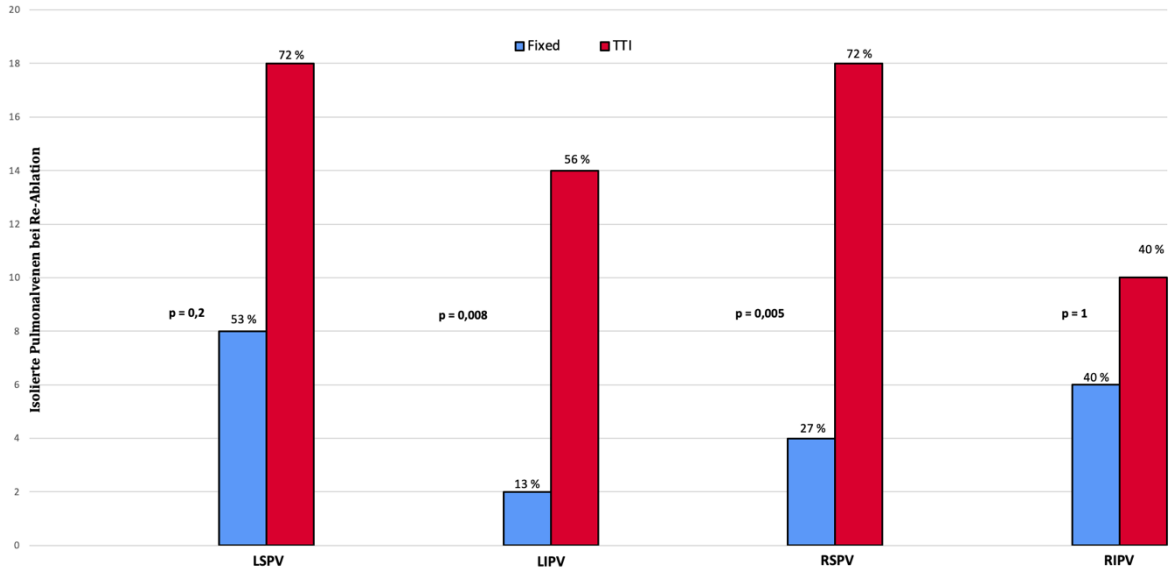

Abbildung 5: Zeigt die weiterhin isolierten Pulmonalvenen bei Re-Ablation, aufgeschlüsselt nach den Ablationsgruppen (blau: fixed group, rot: TTI group), Universitätsklinikum Ulm, 2014-2019.
Fixed: fixed group, LIPV: linke untere Pulmonalvene, LSPV: linke obere Pulmonalvene, RIPV: rechte untere Pulmonalvene, RSPV: rechte obere Pulmonalvene, TTI: time to isolation group

Im vorliegenden Kollektiv gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der linken oberen Pulmonalvene (p = 0,2) zwischen der fixed und der TTI group. Ebenso verhält es sich mit der rechten unteren Pulmonalvene (p = 1,0).

Im Gegensatz dazu konnte signifikant häufiger eine Rekonnektion der linken unteren Pulmonalvene (p = 0,008) beobachtet werden. Gleiches gilt für die rechte obere Pulmonalvene (p = 0,005).

3.3.2 Rehospitalisierung

In einem weiteren Schritt wurde nachvollzogen, wie oft die Patienten vorhofflimmerbedingt erneut stationär aufgenommen wurden. Erfasst wurden auch Patienten, bei denen lediglich Palpitationen auftraten, jedoch kein Vorhofflimmern dokumentiert werden konnte. Der Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr post ablationem.

Insgesamt kam es bei 66 Patienten der TTI group sowie 70 Patienten der fixed group zu keiner vorhofflimmerbedingten stationären Aufnahme.

Die maximale stationäre Behandlungsdauer eines Patienten betrug in der TTI group sieben Tage, in der fixed group 5 Tage.

Die mittlere stationäre Verweildauer der Patienten mit und ohne Vorhofflimmerrezidiv betrug 2,13 Tage in beiden Gruppen (p = 1,0).

In der Subgruppe der Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv kam es im Mittel zu einem stationären Aufenthalt von 4,83 Tagen. Die Dauer des stationären Aufenthalts unterscheidet sich hinsichtlich der beiden Ablationsgruppen nicht signifikant.

Tabelle 7: Stationärer Aufenthalt (in Tagen) der Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv innerhalb eines Jahres post ablationem, aufgeschlüsselt nach den Ablationsgruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2017.

MW: Mittelwert, n: Anzahl, SD: Standardabweichung, TTI: time to isolation, VHF: Vorhofflimmern.

	fixed group	TTI group	p-Wert
Patienten (n)	35	40	
VHF-bedingt (MW)	2,13	2,13	1
Jegliche Ursache (MW ± SD)	3,09 ± 5,79	3,88 ± 4,91	0,84
Maximale Behandlungstage	5	7	

3.3.3 Klinische und apparative Verlaufsparameter

Einige Parameter aus den Grundcharakteristika wurden auch im Verlauf nachverfolgt. Hierzu zählen unter anderem die klinisch erhobenen EHRA symptom scale sowie der NYHA-score. Auch sonographisch erhobene Werte, wie der linksatriale Durchmesser und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, wurden weiter erhoben.

Tabelle 8: Zeigt die im Verlauf erhobenen klinischen Parameter nach Ablation, aufgeschlüsselt nach den Ablationsgruppen, Universitätsklinikum Ulm, 2014-2019.
EHRA: European Heart Rhythm Association, LAD: linksatrialer Diameter, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MW: Mittelwert, NYHA: New York Heart Association, P: Punkte,
SD: Standardabweichung, TTI: time to isolation.

	TTI group	fixed group	p-Wert
EHRA [P (MW ± SD)]	1,54 ± 0,77	1,41 ± 0,7	0,21
NYHA [P (MW ± SD)]	2,85 ± 1,52	2,93 ± 1,79	0,89
LAD [mm (MW ± SD)]	40,71 ± 14,67	40,60 ± 14,43	0,96
LVEF [% (MW ± SD)]	66,50 ± 8,9	64,73 ± 9,96	0,29

Die EHRA-Scores weisen keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Auch die Herzinsuffizienz-assoziierten Werte, wie NYHA-score und linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigen zwischen den beiden Ablationsgruppen keinen signifikanten Unterschied. Ebenso verhält es sich mit dem linksatrialen Diameter. Dieser zeigt sich im Vergleich nach Ablation jedoch reduziert.

4 Diskussion

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. (Ohlmeier et al. 2013) Vor dem Hintergrund einer immer älter werdenden Gesellschaft gewinnt die Optimierung von Therapiekonzepten zunehmend an Bedeutung. (Hoymann 2016) Insbesondere die TTI hat sich als prognostischer Marker einer (dauerhaften) Pulmonalvenenisolation bei PVI etabliert. Mit den früheren Generationen der Cryoballonkatheter ist eine regelhafte Messung der TTI nur eingeschränkt möglich gewesen. Durch die Einführung des Cryoballons der dritten Generation verbesserte sich diese deutlich. (Aryana et al. 2016, Fürnkranz et al. 2016, Heeger et al. 2016, Pott et al. 2016) Infolgedessen sind starre Ablationsregime durch individualisierte ersetzt und verschiedene Protokolle erprobt worden.

Die TTI ist aber nicht nur als eine rein technische, intraprozedurale Messgröße zu verstehen. Es konnte gezeigt werden, dass eine lange TTI (größer 60 Sekunden) mit einem höheren Rezidivrisiko einhergeht. (Aryana et al. 2016)

Zur Optimierung der Ablationsstrategie werteten wir retrospektiv die Daten von insgesamt 200 Patienten aus, die einer PVI unterzogen wurden. Die ersten 100 Patienten wurden nach dem konventionellen, starren Ablationsmuster behandelt. Die letzten 100 Patienten wurden in Abhängigkeit der TTI abladiert. Es handelt sich also um eine retrospektive, monozentrische, nichtrandomisierte Fall-Kontroll-Studie.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von 908 Tagen ist unsere Studie aktuell länger als die bisher veröffentlichten. Nach knapp zweieinhalb Jahren ergeben sich dabei keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich eines Vorhofflimmerrezidivs. Wir konnten somit zeigen, dass auch langfristig eine geringere Energieabgabe und damit auch potenziell

weniger thermische Schäden zu einem vergleichbaren Ergebnis führt. Der p-Wert von 0,1 weist jedoch möglicherweise auf einen Trend hin. Es ist fraglich, ob mit steigender Nachbeobachtungszeit ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dokumentiert werden kann.

Unser individualisiertes Protokoll führte bereits zu einer Verkürzung der Gesamtdauer um knapp 30 Minuten. Darüber hinaus reduzierte sich die Durchleuchtungszeit um etwa fünf Minuten. Dabei spielt sicherlich eine zunehmende Erfahrung des Untersuchenden eine Rolle. Da es sich beim vorliegenden Studiendesign jedoch um eine zweizeitig durchgeführte Studie handelt, sind mehrere Untersucher involviert. Dies ist unter anderem bedingt durch die Ausbildung in einem universitären Krankenhaus. Der Effekt wird somit zumindest abgemildert. Hinzu kommt, dass die reduzierte Durchleuchtungszeit bei fehlender Bonusapplikation durch weniger Manöver ebenfalls gut begründbar ist.

Durch das TTI-basierte Ablationsprotokoll mit einer signifikanten Verkürzung der Prozedurdauer wird unweigerlich weniger ärztliches und pflegerisches Personal gebunden. In Konsequenz wird dies zur Kostenreduktion des Verfahrens führen. Darüber hinaus sind Patient und Personal durch die geringere Durchleuchtungszeit einer verminderten Strahlenbelastung ausgesetzt.

Eine signifikante Reduktion periprozeduraler Komplikationen konnte anhand unserer Daten nicht gezeigt werden. Da es sich jedoch insgesamt um einen relativ risikoarmen Eingriff handelt, könnte eine höhere Studienpopulation dies vermutlich zeigen. Es scheint plausibel, dass insbesondere Komplikationen wie eine ösophagoatriale Fistel oder Phrenicusparesen in Abhängigkeit einer höheren Ablationsdauer auch häufiger auftreten. Ein Zusammenhang zwischen Dauer der Kälteenergieabgabe und Auftreten der häufigsten intraprozeduralen

Komplikation – der Phrenicusparese – ist in der Literatur bereits beschrieben. (Molenaar et al. 2019)

Neben dem harten Endpunkt der Vorhofflimmerrezidive interessierten wir uns auch für den klinischen Verlauf der abladierten Patienten. Zur Objektivierung dessen erhoben wir, neben anerkannten EHRA- oder NYHA-Scores, auch die vorhofflimmerassoziierten stationären Krankenhausaufenthalte im Jahr nach dem Eingriff. Im Vergleich beider Gruppen konnten wir dabei keine Unterschiede feststellen. Dies scheint bei ähnlichen Rezidivraten nachvollziehbar zu sein und legt nahe, dass es auch hinsichtlich einer möglichen Symptomlast keine Unterschiede zu geben scheint. Diese klinischen Erfahrungen decken sich mit neueren Studienerkenntnissen. Das pathophysiologische Korrelat eines Vorhofflimmerrezidivs nach Ablation ist die Pulmonalvenenrekonnektion. So konnte gezeigt werden, dass eine zweiminütige Ablation im Falle einer TTI kleiner 30 Sekunden, verglichen mit einem konventionellen Ablationsschema, zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich einer Pulmonalvenenrekonnektion führt. (Pott et al. 2022)

Unsere Ergebnisse stehen im Konsens mit der aktuellen Literatur. Auf der Suche nach dem optimalen Therapiekonzept wurden bereits einige Ablationsprotokolle erprobt. So wurden Patienten mit einer einzigen Kälteapplikation von 180 Sekunden bei einer TTI von 30-60 Sekunden abladiert. Hier konnten innerhalb einer zweijährigen Nachbeobachtungszeit keine signifikanten Unterschiede bezüglich Vorhofflimmerrezidiven verzeichnet werden. (Ciconte et al. 2016) Ein Auslassen von Bonus-Kälteapplikationen wurde ebenfalls in verschiedenen Studien bereits erfolgreich dargelegt. (Wissner et al. 2015, Tebbenjohanns et al. 2016) Eine einzelne Ablation scheint bei einer TTI unter 75 Sekunden ausreichend zu sein, um eine dauerhafte

Pulmonalvenenisolation zu gewährleisten. (Chun et al. 2017) Eine Reduktion der Kälteapplikation auf 180 Sekunden zeigte sich gleich effektiv wie eine 240 Sekunden andauernde Ablation. (Ciconte et al. 2016) Selbst eine Reduktion der Ablationsdauer auf 120 Sekunden, zuzüglich zur TTI je Pulmonalvene, konnte akzeptable Rezidivraten aufweisen. (Reissmann et al. 2017)

Mit dem Nachweis der Ebenbürtigkeit verschiedener individualisierter Ablationsstrategien wurde also der Weg geebnet, diese weiter zu optimieren. Auf dieser wissenschaftlichen Grundlage erarbeiteten wir unsere Ablationsstrategie zur Verbesserung der Sicherheit von Patienten und Untersucher sowie der Kosteneffizienz bei gleichbleibender Effektivität des Verfahrens.

In Zusammenschau der Literatur und der vorliegenden Arbeit sind wir mit unserem Ablationsprotokoll der optimalen Strategie einen Schritt nähergekommen. Wir konnten zeigen, dass eine individualisierte Ablationsstrategie mit daraus resultierender geringerer Ablationsdauer zu gleichwertigen Ergebnissen führt, wie die konventionellen Ablationsstrategien. Insbesondere die lange Nachbeobachtungszeit unterscheidet die vorliegende Arbeit von den bisher veröffentlichten. Weitere Studien mit einer höheren Studienpopulation sind jedoch wünschenswert, um unsere Ergebnisse zu stützen und zu bestätigen. Möglicherweise ist sogar eine weitere Reduktion der Ablationsdauer bei gleichbleibenden Rezidivraten möglich. So könnten eine weitere Verkürzung der Prozedurdauer und damit einhergehend eine geringere Strahlenbelastung für Patient und Untersucher erreicht werden.

4.1 Limitationen

Diese Studie ist monozentrisch und nicht randomisiert. Obwohl es innerhalb der durchschnittlichen Nachbeobachtungsdauer keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Rezidivraten gibt, lässt sich daraus noch keine sichere Gleichwertigkeit des TTI-Protokolls herausstellen.

Randomisiert kontrollierte Studien mit doppelter Verblindung stellen den höchsten Qualitätsstandard wissenschaftlicher Studien dar. Bei der vorliegenden Fragestellung ist jedoch eine Verblindung des Untersuchenden praktisch nicht umsetzbar.

Die zeitliche Abfolge der verschiedenen Ablationsgruppen stellt eventuell einen systemischen Fehler dar. So profitiert der Untersucher von der dazu gewonnen Erfahrung in den späteren Interventionen und kann damit möglicherweise effektivere Ergebnisse erreichen. Dieser Fehler wird allerdings insofern abgeschwächt, dass es sich um verschiedene Untersucher innerhalb der Studie handelt. Durch eine Randomisierung und einem parallelen Studiendesign könnte man diesen möglichen Fehler umgehen.

Weiterhin werden die Rezidive mit Hilfe von (Langzeit-)EKGs erhoben. Dies ist insbesondere bei Patienten mit asymptomatischen Rezidiven möglicherweise ungenau. Eine invasive Kontrolle der isolierten Pulmonalvenen wäre eine sehr genaue Methode, die sich ethisch aber nicht rechtfertigen ließe.

Bei Patienten mit sehr langer TTI (über 60 Sekunden) führten wir eine dreiminütige zusätzliche Ablation durch. Unser Studienprotokoll sieht jedoch keine Kontrollgruppe ohne Bonuskälteapplikation innerhalb dieser

Gruppe vor. Somit lässt sich keine Aussage über die Wirksamkeit dieser formulieren.

4.2 Schlussfolgerung

Es lässt sich also zusammenfassen, dass die optimale Ablationsstrategie weiterhin Gegenstand der aktuellen Forschung ist. Wir konnten jedoch zeigen, dass eine Reduktion der Nettoablationsdauer mit konsekutiv sinkender Strahlenbelastung und einer geringeren Aufwendung von Arbeitskraft zu einem gleichwertigen klinischen Langzeitergebnis führt, wie eine konventionelle Ablationsstrategie. Randomisiert kontrollierte Studien mit größerer Studienpopulation werden notwendig sein, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

5 Zusammenfassung

Einleitung: Vorhofflimmern (AF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. Als interventioneller Therapieansatz erfreut sich die Cryopulmonalvenenisolation (PVI) in Anbetracht leichter Erlernbarkeit und kurzer Prozedurdauer wachsender Anwendung. Die optimale Ablationsstrategie ist hier Gegenstand aktueller Forschung. Nach Etablierung des Verfahrens und Weiterentwicklung der Cryoballonkatheter erfolgte auch eine Anpassung der Ablationsregime. Insbesondere die Zeit bis zur Pulmonalvenenisolation (TTI) – also die Zeit von Beginn der Kühlung durch den Lachgas-gefüllten Ballon bis zur Isolation der Pulmonalvene – kristallisierte sich als ein guter Qualitätsmarker für eine suffiziente und langanhaltende Pulmonalvenenisolation heraus.

Fragestellung: In der vorliegenden Dissertation analysierten wir das klinische Langzeitergebnis von Patienten, die sich einer individualisierten Ablationsstrategie unterzogen und verglichen es mit jenen, welche mit einem starren Ablationsregime behandelt wurden.

Material und Methoden: Wir schlossen 200 Patienten mit symptomatischem AF, bei denen eine PVI durchgeführt wurde, in diese Studie ein. 100 Patienten wurden mit einem fixen Ablationsschema (fixed group), 100 Patienten mit einem TTI-Protokoll (TTI group) behandelt. In der fixed group betrug die Kälteapplikationsdauer 4 Minuten, gefolgt von einer weiteren Energieabgabe von ebenfalls 4 Minuten. Im Rahmen der TTI group betrug die Kälteapplikationsdauer 2 Minuten bei einer TTI < 30 s, 3 Minuten bei TTI zwischen 30 und 60s, wobei eine TTI > 60 s eine 3-minütige Ablation mit einem weiteren „bonus freeze“ von ebenfalls 3 Minuten nach sich zog.

Ergebnisse: Nach durchschnittlicher Nachbeobachtung von 908 ± 491 Tagen gibt es hinsichtlich des primären Endpunktes, dem Vorhofflimmerrezidiv, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Ablationsgruppen (p = 0,1). Die Dauer der gesamten Prozedur konnte deutlich verkürzt werden (fixed group: 115,7 ± 27,1 min; TTI group: 85,8 ± 27,3 min; p < 0,001). Sämtliche klinische und apparative Verlaufsparameter zeigten sich ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich. Im Jahr nach Ablation verbrachten die Patienten beider Gruppen im Schnitt 2,13 Tage vorhofflimmerbedingt stationär im Krankenhaus (p = 1). Der linksatriale Diameter (LAD) zeigte sich in beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich (fixed: 40,71± 14,67 mm; TTI: 40,60 ± 14,43 mm; p = 0,96). Bezüglich intraprozeduraler Komplikationen konnten, bei insgesamt geringer Komplikationsrate, keine signifikanten Unterschiede dokumentiert werden. So erlitten beispielsweise 2 Patienten in der TTI group gegenüber 3 Patienten in der fixed group eine Phrenicusparese (p = 0,56).

Diskussion: Die aktuelle Literatur steht im Konsens mit unseren Ergebnissen. Individualisierte Therapieregime scheinen vergleichbare Langzeitergebnisse zu erreichen. Jedoch könnte mit der kürzeren Prozedur bei gleichbleibender Qualität und möglicherweise geringeren Komplikationsraten auch ein ökonomischer Nutzen einhergehen.

Schlussfolgerung: Mit dieser Arbeit konnte zusammenfassend also gezeigt werden, dass unser individuelles Ablationsschema einem starren insbesondere bezüglich des wichtigsten Endpunktes – dem Vorhofflimmerrezidiv – auch langfristig ebenbürtig ist.

6 Literaturverzeichnis

1. Aldaas O M, Malladi C, Han F T, Hoffmayer K S, Krummen D, Ho G, Raissi F, Birgersdotter-Green U, Feld G K and Hsu J C: Pulsed field ablation versus thermal energy ablation for atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of procedural efficiency, safety, and efficacy. J Interv Card Electrophysiol, (2023)

2. Aryana A, Kowalski M, O'Neill P G, Koo C H, Lim H W, Khan A, Hokanson R B, Bowers M R, Kenigsberg D N, Ellenbogen K A and Cryo D I: Catheter ablation using the third-generation cryoballoon provides an enhanced ability to assess time to pulmonary vein isolation facilitating the ablation strategy: Short- and long-term results of a multicenter study. Heart Rhythm, 12: 2306-2313 (2016)

3. Aryana A, Mugnai G, Singh S M, Pujara D K, de Asmundis C, Singh S K, Bowers M R, Brugada P, d'Avila A, O'Neill P G and Chierchia G B: Procedural and biophysical indicators of durable pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm, 2: 424-432 (2016)

4. Baust J, Gage A A, Ma H and Zhang C M: Minimally invasive cryosurgery--technological advances. Cryobiology, 4: 373-384 (1997)

5. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz G Z, Marian A J, Iglesias A, Mont L, Brugada J, Girona J, Domingo A, Bachinski L L and Roberts R: Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. N Engl J Med, 13: 905-911 (1997)

6. Budman H, Shitzer A and Dayan J: Analysis of the inverse problem of freezing and thawing of a binary solution during cryosurgical processes. J Biomech Eng, 2: 193-202 (1995)

7. Chugh S S, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin E J, Gillum R F, Kim Y H, McAnulty J H, Jr., Zheng Z J, Forouzanfar M H, Naghavi M, Mensah G A, Ezzati M and Murray C J: Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A global burden of disease 2010 study. Circulation, 8: 837-847 (2014)

8. Chun J K, Fürnkranz A, Koster I, Metzner A, Tonnis T, Wohlmuth P, Wissner E, Schmidt B, Ouyang F and Kuck K H: Two versus one repeat freeze-thaw cycle(s) after cryoballoon pulmonary vein isolation: The alster extra pilot study. J Cardiovasc Electrophysiol, 8: 814-819 (2012)

9. Chun J K, Stich M, Fürnkranz A, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, Bologna F and Schmidt B: Individualized cryoballoon energy pulmonary vein isolation guided by real-time pulmonary vein recordings, the randomized ice-t trial. Heart Rhythm, 4: 495-500 (2017)

10. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G, Saitoh Y, Baltogiannis G, Irfan G, Coutino-Moreno H E, Hunuk B, Velagic V, Brugada P and Chierchia G B: Single 3-minute freeze for second-generation cryoballoon ablation: One-year follow-up after pulmonary vein isolation. Heart Rhythm, 4: 673-680 (2015)

11. Ciconte G, Sieira-Moret J, Hacioglu E, Mugnai G, di Giovanni G, Velagic V, Saitoh Y, Conte G, Irfan G, Baltogiannis G, Hunuk B, Stroker E, Brugada P, de Asmundis C and Chierchia G B: Single 3-minute versus double 4-minute freeze strategy for second-generation cryoballoon ablation: A single-center experience. J Cardiovasc Electrophysiol, 7: 796-803 (2016)

12. Cordes F, Ellermann C, Dechering D G, Frommeyer G, Kochhauser S, Lange P S, Pott C, Lenze F, Schmidt H, Ullerich H and Eckardt L: Time-to-isolation-guided cryoballoon ablation reduces oesophageal and mediastinal alterations detected by endoscopic ultrasound: Results of the made-pvi trial. Europace, 9: 1325-1333 (2019)

13. Emdin C A, Wong C X, Hsiao A J, Altman D G, Peters S A, Woodward M and Odutayo A A: Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. BMJ, h7013 (2016)

14. Fürnkranz A, Bologna F, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, Schmidt B and Chun J K: Procedural characteristics of pulmonary vein isolation using the novel third-generation cryoballoon. Europace, 12: 1795-1800 (2016)

15. Fürnkranz A, Chun J K, Schmidt B, Ouyang F and Kuck K H: Kryoballon-pulmonalvenenisolation zur behandlung von paroxysmalem vorhofflimmern Journal für Kardiologie - Austrian., (2010)

16. Haissaguerre M, Jais P, Shah D C, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P and Clementy J: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med, 10: 659-666 (1998)

17. Haverkamp W: Vorhofflimmern up to date: Diagnostik i therapie i behandlung von speziellen fällen. close2real, Berlin**:** S. 36-41 (2018)

18. Heeger C H, Wissner E, Wohlmuth P, Mathew S, Hayashi K, Sohns C, Reissmann B, Lemes C, Maurer T, Saguner A M, Santoro F, Riedl J, Ouyang F, Kuck K H and Metzner A: Bonus-freeze: Benefit or risk? Two-year outcome and procedural comparison of a "bonus-freeze" and "no bonus-freeze" protocol using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. Clin Res Cardiol, 9: 774-782 (2016)

19. Hoymann C S m, H.; Bucher, J. : Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR), aus https://www.bbsr.bund.de/BBSR/DE/veroeffentlichungen/analysen-kompakt/2015/DL_05_2015.pdf?__blob=publicationFile&v=1. (2016)

20. Joshi S, Choi A D, Kamath G S, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S and Steinberg J S: Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: Findings from 3 months of continuous automatic ecg loop recordings. J Cardiovasc Electrophysiol, 10: 1089-1094 (2009)

21. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H C, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck K H, Lip G Y, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G,

Svernhage E, Tijssen J, Vincent A and Breithardt G: Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Executive summary. Eur Heart J, 22: 2803-2817 (2007)

22. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis A S, Oldgren J, Alexandru Popescu B, Schotten U, Van Putte B and Vardas P: 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 1: 50 (2017)

23. Ko D, Rahman F, Schnabel R B, Yin X, Benjamin E J and Christophersen I E: Atrial fibrillation in women: Epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. Nat Rev Cardiol, 6: 321-332 (2016)

24. Krijthe B P, Kunst A, Benjamin E J, Lip G Y, Franco O H, Hofman A, Witteman J C, Stricker B H and Heeringa J: Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the european union, from 2000 to 2060. Eur Heart J, 35: 2746-2751 (2013)

25. Kuck K H, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun K R, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock S J, Albenque J P, Tondo C and Investigators F a I: Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. N Engl J Med, 23: 2235-2245 (2016)

26. Lau D H, Nattel S, Kalman J M and Sanders P: Modifiable risk factors and atrial fibrillation. Circulation, 6: 583-596 (2017)

27. Link M S: What is the "blanking period"? J Cardiovasc Electrophysiol, 10: 1095-1096 (2009)

28. Liu G, Wang Y, Xu X, Tian J and Lv T: Comparison for the efficacy and safety of time-to-isolation protocol and conventional protocol of cryoballoon in the treatment of atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic review. J Interv Card Electrophysiol, 2: 259-268 (2021)

29. Madden J L: Resection of the left auricular appendix; a prophylaxis for recurrent arterial emboli. J Am Med Assoc, 9: 769-772 (1949)

30. Markovitz L J, Frame L H, Josephson M E and Hargrove W C: Cardiac cryolesions: Factors affecting their size and a means of monitoring their formation. Ann Thorac Surg, 5: 531-535 (1988)

31. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, Mathew S, Wohlmuth P, Tilz R, Rillig A, Lemes C, Deiss S, Heeger C, Kamioka M, Lin T, Ouyang F, Kuck K H and Wissner E: One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2: 288-292 (2014)

32. Molenaar M M D, Timmermans C C, Hesselink T, Scholten M F, Ter Bekke R M A, Luermans J, Brusse-Keizer M, Kraaier K, Ten Haken B, Grandjean J G, Vernooy K and van Opstal J M: Shorter cryoballoon applications times do effect efficacy but result in less phrenic nerve injury: Results of the randomized 123 study. Pacing Clin Electrophysiol, 5: 508-514 (2019)

33. Nguyen T, Jolly U, Sidhu K, Yee R and Leong-Sit P: Atrial fibrillation management: Evaluating rate vs rhythm control. Expert Rev Cardiovasc Ther, 6: 713-724 (2016)

34. Noujaim C, Lim C, Donnellan E, Mekhael M, Zhao C, Shan B, Hadi El Hajjar A, Chouman N, Assaf A, Feng H, Younes H, Kreidieh O, Berouti E, He H, Li D, Lanier B, Nelson D, Dhore-Patil A, Ayoub T, Huang C, Chelu M G and Marrouche N F: Smartphone af burden during the blanking period predicts catheter ablation outcomes: Insights from decaaf ii. JACC Clin Electrophysiol, 10: 2085-2095 (2023)

35. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Haverkamp W and Garbe E: Incidence, prevalence, and antithrombotic management of atrial fibrillation in elderly germans. Europace, 10: 1436-1444 (2013)

36. Pott A, Baumhardt M, Al-Masalmeh M, Wolf A, Schiele M, Schweizer C, Bothner C, Aktolga D, Teumer Y, Weinmann K, Rottbauer W and Dahme T: Incidence of long-term pulmonary vein reconnection after a 2-minute cryoballoon freeze for pulmonary vein isolation-invasive insights of tti-dependent cryoenergy titration. J Cardiovasc Dev Dis, 9: (2022)

37. Pott A, Kraft C, Stephan T, Petscher K, Rottbauer W and Dahme T: Time-to-isolation guided titration of freeze duration in 3rd generation short-tip cryoballoon pulmonary vein isolation - comparable clinical outcome and shorter procedure duration. Int J Cardiol, 80-84 (2018)

38. Pott A, Petscher K, Messemer M, Rottbauer W and Dahme T: Increased rate of observed real-time pulmonary vein isolation with third-generation short-tip cryoballoon. J Interv Card Electrophysiol, 3: 333-339 (2016)

39. Reissmann B, Wissner E, Deiss S, Heeger C, Schlueter M, Wohlmuth P, Lemes C, Mathew S, Maurer T, Sohns C, Saguner A, Santoro F, Hayashi K, Riedl J, Ouyang F, Kuck K H and Metzner A: First insights into cryoballoon-based pulmonary vein isolation taking the individual time-to-isolation into account. Europace, 10: 1676-1680 (2017)

40. Ruwald M H, Johannessen A, Hansen M L, Haugdal M, Worck R and Hansen J: Pulsed field ablation in real-world atrial fibrillation patients: Clinical recurrence, operator learning curve and re-do procedural findings. J Interv Card Electrophysiol, 8: 1837-1848 (2023)

41. Sorensen S K, Johannessen A, Worck R, Hansen M L, Ruwald M H and Hansen J: Early recurrence of atrial tachyarrhythmia indicates pulmonary vein reconduction independent of blanking period duration in the race-af trial. J Cardiovasc Electrophysiol, (2023)

42. Spyra A, Daniel D, Thate-Waschke I M, Berghaus S, Willich S, Zeymer U and Rychlik R: [atrial fibrillation in germany: A prospective cost of illness study]. Dtsch Med Wochenschr, 14: e142-148 (2015)

43. Steg P G, Alam S, Chiang C E, Gamra H, Goethals M, Inoue H, Krapf L, Lewalter T, Merioua I, Murin J, Naditch-Brule L, Ponikowski P, Rosenqvist M, Silva-Cardoso J, Zharinov O, Brette S, Neill J

O and Realise A F i: Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: Data from the realiseaf cross-sectional international registry. Heart, 3: 195-201 (2012)

44. Tebbenjohanns J, Hofer C, Bergmann L, Dedroogh M, Gaudin D, von Werder A and Ruhmkorf K: Shortening of freezing cycles provides equal outcome to standard ablation procedure using second-generation 28 mm cryoballoon after 15-month follow-up. Europace, 2: 206-210 (2016)

45. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U, Bauersachs R and Breithardt G: Incidence and prevalence of atrial fibrillation: An analysis based on 8.3 million patients. Europace, 4: 486-493 (2013)

46. Wissner E, Heeger C H, Grahn H, Reissmann B, Wohlmuth P, Lemes C, Rausch P, Mathew S, Rillig A, Deiss S, Maurer T, Lin T, Tilz R R, Ouyang F, Kuck K H and Metzner A: One-year clinical success of a 'no-bonus' freeze protocol using the second-generation 28 mm cryoballoon for pulmonary vein isolation. Europace, 8: 1236-1240 (2015)

47. Wyse D G, Waldo A L, DiMarco J P, Domanski M J, Rosenberg Y, Schron E B, Kellen J C, Greene H L, Mickel M C, Dalquist J E, Corley S D and 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, 23: 1825-1833 (2002)

48. Zhang Y, Yang Z, Almani M U, Soon-Shiong R and Liu B: Utilization and short-term outcomes of percutaneous left atrial appendage occlusion in patients with cancer. Cardiooncology, 1: 39 (2023)

49. Zhu W, He W, Guo L, Wang X and Hong K: The has-bled score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol, 9: 555-561 (2015)

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	David-Lucas Ruben Federle
Geburtsdatum/-ort	1988 in Tübingen

Beruflicher Werdegang

12/2021 – heute	Assistenzarzt *Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I* *Klinikum rechts der Isar der* *Technischen Universität München*

Akademische Ausbildung

10/2015 – 11/2021	Studium der Humanmedizin *Universität Ulm*
11/2020 – 10/2021	Praktisches Jahr *Ostalbklinikum Aalen* Wahlfach: Anästhesiologie und Intensivmedizin
11/2019	Famulatur *Bundeswehrkrankenhaus Ulm* Anästhesiologie
03/2019	Famulatur *Hausarztpraxis Dr. Buchgeister in Herrenberg*
08/2018	Famulatur *Universitätsklinikum Ulm* Kardiologie

03/2018	Famulatur *Universitätsklinikum Tübingen* Rheumatologie

Ausbildung

05/2011 – 10/2015	Rettungsassistent *Deutsches Rotes Kreuz Tübingen*
10/2009 – 04/2011	Ausbildung zum Rettungsassistenten *DRK-Landesschule Pfalzgrafenweiler /* *Deutsches Rotes Kreuz Kreisverband Tübingen*
10/2008 – 07/2009	Zivildienst und Ausbildung zum Rettungssanitäter *Deutsches Rotes Kreuz Tübingen*

Schulbildung

09/1999 – 05/2008	Abitur *Geschwister-Scholl-Schule Tübingen*

Wissenschaftliche Tätigkeit:

2018 – heute	Dissertation Arbeitstitel: „Ablationsstrategien der Cryo-Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit Vorhofflimmern“ *Universitätsklinikum Ulm* *Klinik für Innere Medizin II* Doktorvater: *Prof. Dr. med. Alexander Pott*
10/2019	Postervortrag Titel: „Two-year follow-up of a TTI-dependent Cryo-PVI Protocol – Can a two-minute freeze be sufficient?”

	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. Herbsttagung in Berlin

Ehrenamtliches Engagement

10/2015 – 11/2020	Arbeit im Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes im Kreisverband Tübingen

Förderprogramme

10/2019	Reisekostenstipendium *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* *AG 1 Rhythmologie* zum Postervortrag bei der deutschen Herbsttagung in Berlin

Fremdsprachen

Englisch	Verhandlungssicher
Französisch	Grundkenntnisse

IT & Methoden

SPSS	Sehr gute Kenntnisse
Microsoft Office	Sehr gute Kenntnisse

München, den 07.04.2023