

Aus der Abteilung für Kardiologie, Medizinische Klinik III

CCB am Markus Krankenhaus, Frankfurt am Main

Chefarzt: Priv.-Doz. Dr. med. K.R. Julian Chun

und

Aus der Klinik für Kardiologie,

Medizinische Klinik II der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Langer

Sektionsleiter Elektrophysiologie: Prof. Dr. med. R. Tilz

Untersuchung eines individualisierten Dosisprotokolls in

der Pulmonalvenenisolation mit dem Kryoballon auf

Effektivität und Sicherheit

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

Sektion Medizin

vorgelegt von

Marie Fürnkranz

aus Frankfurt am Main

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. K.R. Julian Chun
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Hauke Paarmann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.05.2020

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 25.05.2020

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

I. Inhaltsverzeichnis

II. Abbildungsverzeichnis	4
III. Tabellenverzeichnis	5
IV. Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einführung	8
1.1. Überblick.....	8
1.2. Epidemiologie des Vorhofflimmerns	9
1.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	10
1.4. Therapie des Vorhofflimmerns	13
1.4.1. Akute Therapie.....	13
1.4.2. Thrombembolie-Prophylaxe	14
1.4.3. Behandlung von Komorbiditäten und Risikofaktoren	14
1.4.4. Frequenzkontrolle	15
1.4.5. Rhythmuskontrolle	16
1.5. Katheterablation von Vorhofflimmern	16
1.5.1. Radiofrequenzablation	17
1.5.2. Der Kryoballon	19
1.6. Fragestellung der Dissertation	22
2. Material und Methoden	23
2.1. Patienten.....	23
2.2. Studiendesign	24
2.2.1. Gruppe 1 (ICE-T-Gruppe): individualisierte Bonus-Applikation	25
2.2.2. Gruppe 2 (Kontroll-Gruppe): konstitutionelle Bonus-Applikation	26
2.3. Ethikkommission	27
2.4. Intervention	27

2.4.1. Patientenvorbereitung	27
2.4.2. Kryoballon-Ablation	27
2.4.3. TTI-Messung und prozeduraler Endpunkt	34
2.4.4. Postinterventionelle Nachsorge	34
2.5. Klinische Nachsorge	35
2.6. Studienendpunkte.....	36
2.7. Statistik	36
3. Ergebnisse	38
3.1. Patienten.....	38
3.2. Katheterablation.....	39
3.3. Komplikationen	40
3.4. Klinische Nachsorge und primärer Endpunkt.....	42
3.5. Prädiktoren für klinische Effektivität	44
4. Diskussion	47
4.1. Effektivität der Kryoballon-Ablation in vorangegangenen Studien	47
4.1.1 Kryoballon Ablation versus anti-arrhythmische Medikation	47
4.1.2 Kryoballon-Ablation versus RFS-Ablation	47
4.1.3 Kryoballon Ablation der 1. versus der 2. Generation	48
4.2. Entwicklung des TTI-Konzeptes zur Dosistitration	50
4.3. Eingriffssicherheit.....	53
4.3.1. Nervus phrenicus-Parese	53
4.3.2. Ösophagus-Läsionen.....	54
4.3.3. Biomarker.....	55
4.4. Limitationen der Studie	56
4.5. Zusammenfassung	57
V. Literaturverzeichnis	58

VI. Materialien	70
VII. Eidesstattliche Erklärung	71
VIII. Danksagung.....	74
IX. Lebenslauf	75
X. Publikationen.....	78

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vorhofflimmern im 12-Kanal EKG	10
Abbildung 2: Nachweis PV Isolation via Mapping Katheter	18
Abbildung 3: Der Kryoballon	19
Abbildung 4: Randomisierung	25
Abbildung 5: Dosisfindung Gruppe 1	26
Abbildung 6: Angiographische Darstellung der PV	29
Abbildung 7: Ballonkatheter	30
Abbildung 8: Occlusionsangiographie	31
Abbildung 9: Entrance Block	32
Abbildung 10: Exit Block	33
Abbildung 11: Kaplan-Meier Kurven	43
Abbildung 12: Receiver Operating Characteristic-Kurve	45

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Klinische Basisdaten	38
Tabelle 2 - Prozedurale Parameter	40
Tabelle 3 - Komplikationen	42
Tabelle 4 - Multivariante Analyse	46

IV. Abkürzungsverzeichnis

AAD	=	„antiarrhythmic drug“, Antiarrhythmikum
AAT	=	Antiarrhythmische Therapie
CS	=	Koronarvenensinus
CMAP	=	„compound motor action potential“, elektrisches Summenpotential des Zwerchfellmuskels
EKG	=	Elektrokardiogramm
ESL	=	endoskopisch sichtbare Schleimhaut-Läsion
F	=	French
GFR	=	Glomeruläre Filtrationsrate
HR	=	Hazard ratio
KB	=	Kryoballon
KB-1	=	Kryoballon der 1. Generation
KB-2	=	Kryoballon der 2. Generation
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
LA	=	linkes Atrium
LDH	=	Laktatdehydrogenase
LET	=	luminal gemessene Ösophagustemperatur
LV	=	linker Ventrikel
LVEF	=	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LIPV	=	linke untere Pulmonalvene
LSPV	=	linke obere Pulmonalvene
NOAK	=	Neues orales Antikoagulans

NP	=	Nervus Phrenicus
NPP	=	Nervus Phrenicus Parese
PV	=	Pulmonalvene
PVI	=	Pulmonalvenenisolation
RFS	=	Radiofrequenzstrom
RIPV	=	rechte untere Pulmonalvene
ROC	=	Receiver Operating Characteristic
RSPV	=	rechte obere Pulmonalvene
TIA	=	Transitorisch ischämische Attacke
TTI	=	„time to isolation“, Zeit bis zur elektrischen Isolation der PV
TTE	=	transthorakale Echokardiographie
TEE	=	Transösophageale Echokardiographie
VHF	=	Vorhofflimmern

1. Einführung

1.1. Überblick

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Erwachsenen und geht mit einer den Patienten limitierenden Symptomatik einher. Zudem ist VHF mit einer erhöhten Mortalität, und Komplikationen wie Schlaganfall und Herzinsuffizienz assoziiert (1). Neben der Prophylaxe von Komplikationen wie thrombembolischen Ereignissen existieren Therapiestrategien sowohl medikamentöser, als auch interventioneller Natur.

Das interventionelle Therapieprinzip beruht auf der Beobachtung, dass die Pulmonalvenen (PV) in der Initiierung und Aufrechterhaltung von VHF eine entscheidende Rolle spielen. Dies erfolgt durch Muskelfasern, welche vom linken Atrium in die proximalen PV reichen und durch schnell aufeinander-folgende Depolarisationen Vorhofflimmern auslösen können (2). Auf Basis dieser wichtigen Beobachtung ist das Therapieprinzip der perkutanen Katheter-geführten PV-Isolation (PVI) entstanden. Klassischerweise wurden dafür spezielle Radiofrequenzstrom (RFS)- Katheter verwendet, die um die PV herumgeführt werden (3). Um diesen komplexen Eingriff technisch zu erleichtern wurden auf die Anatomie der Pulmonalvenen ausgerichtete Ballon-Verfahren entwickelt. Diese Arbeit beleuchtet speziell die kathetergestützte Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon. Hierbei ist die ideale Dosierung der Ablationsenergie noch unklar (4–6). Ziel der Studie ist die prospektive Untersuchung von Sicherheit und Effizienz eines individualisierten Dosis-Protokolls unter Verwendung des Kryoballons der zweiten Generation.

1.2. Epidemiologie des Vorhofflimmerns

VHF ist die häufigste Herzrhythmusstörung, deren Inzidenz vor allem in den westlichen Industrienationen zunimmt. Während im Jahre 2010 weltweit ca. 33,5 Millionen Menschen erkrankt waren, werden für das Jahr 2030 allein in der europäischen Union 14-17 Millionen erkrankte Patienten erwartet (7–9). Die Zunahme der Erkrankungshäufigkeit ist einerseits der sensitiveren Diagnostik, als auch einem veränderten Lebensstil mit Zunahme assoziierter Komorbiditäten geschuldet.

VHF und damit einhergehende Komplikationen wie Schlaganfälle und Herzinsuffizienz führen zu einer Zunahme hospitalisierter Patienten. Neben der Entwicklung geeigneter Therapiekonzepte ist die Erkrankung somit auch eine Herausforderung für das Gesundheitssystem insgesamt (1).

Die Wahrscheinlichkeit an VHF zu erkranken steigt mit dem Lebensalter und dem Vorliegen anderer Erkrankungen wie unter anderem strukturellen Herzerkrankungen, Hypertonus, chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes. Für Frauen mit VHF ist die Mortalität um das 2 fache, bei Männern um das 1,5 fache erhöht, während Männer jedoch häufiger erkranken (10–12).

1.3. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

VHF zeichnet sich durch eine disorganisierte, unregelmäßige, schnelle elektrische Erregung der Vorhöfe mit entsprechend arrhythmischer Kammerkontraktion aus. Die Diagnose wird aus dem Elektrokardiogramm (EKG) gestellt, wenn eine absolute Arrhythmie der RR-Intervalle ohne regelmäßige Vorhofaktion für ≥ 30 Sekunden vorliegen (1).

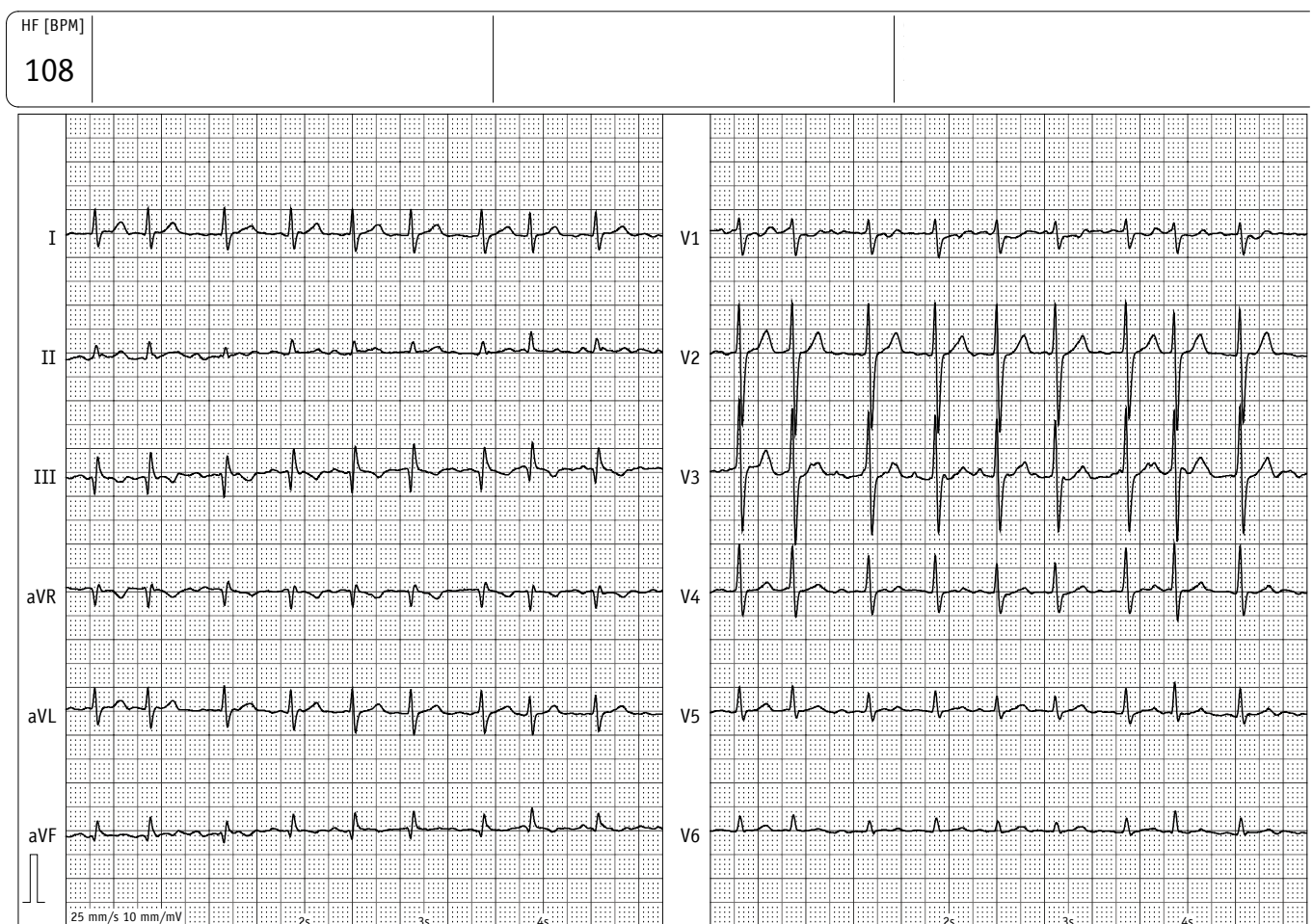


Abbildung 1 - Vorhofflimmern im 12-Kanal EKG.

Durch die irreguläre Vorhoferregung kommt die Kontraktion und Auswurf-fähigkeit der Vorhöfe zum Erliegen. Je nach AV-nodaler Überleitung kann der Herzrhythmus tachykard, normofrequent oder bradykard sein. Symptomatisch wird VHF vor allem durch Schwindel und Palpitationen, wobei die Wahrnehmung zwischen Patienten differiert. Vor allem bei normofrequenter Überleitung, kann VHF durch den Patienten unbemerkt bleiben. Weiterhin kann VHF Herzinsuffizienz auslösen oder verstärken.

Die Entstehung resultiert aus einer Kombination von elektrischen Triggern und Veränderungen des Myokards, die selbst VHF sowohl auslösen, als auch aufrecht erhalten können. Als wichtiger Trigger konnten früh einfallende Extrasystolen aus dem in die Pulmonalvenen hineinragenden Vorhofmyokard identifiziert werden. Hieraus resultierte die Entwicklung der Pulmonalvenenisolation als Ablationsstrategie von VHF. Weitere Trigger können ektope Foki im atrialen Myokard sein, die sich spontan tachykard Entladen sowie lokalisierte „Re-Entry-Kreise“ auslösen (13). Ist das Myokard durch chronische Belastungen wie arterieller Hypertonus und strukturelle Herzkrankheit hypertrophiert oder dilatiert, kommt es zu einem strukturellen Umbau des Muskels mit zunehmender Fibrosierung. Die hierdurch veränderte Erregungsleitung hält die durch den jeweiligen Trigger entstandene Erregung aufrecht und kann auch selbst die Entstehung von VHF auslösen (14). Hinzu kommt, dass auch das Bestehen von VHF, vor allem über einen längeren Zeitraum, zu funktionellen Änderungen des atrialen Myokards führt. Ein lange unbehandeltes VHF wird somit umso eher aufrecht erhalten (15). Bei ungefähr einem Drittel aller Patienten mit VHF lässt sich eine genetische Komponente nachweisen. Es sind bereits mehrere prädisponierende Genvarianten (Einzelbasen-

Polymorphismen) bekannt (16–18). Ursächlich könnte deren Einfluss auf das myokardiale Aktionspotential und die Art des strukturellen Gewebsumbaus sein.

Durch die unzureichende Vorhofkontraktion kommt es im linken Atrium unter anderem zu einem verlangsamten Blutfluss mit einem erhöhten Risiko der Thrombenbildung. Damit steigt auch die Gefahr zerebraler Embolien. Am häufigsten können Thromben im Bereich des linken Vorhofohres nachgewiesen werden.

Nach den aktuellen Leitlinien der ESC von 2016 wird VHF wie folgt unterteilt.

- Erstmalig aufgetretenes VHF
- Paroxysmales Vorhofflimmern: Selbstlimitierend, Dauer der VHF Episode bis zu 7 Tagen. Ein innerhalb von 7 Tagen erfolgreich kardiovertiertes VHF ist ebenfalls als paroxysmal zu werten.
- Persistierendes VHF: Alle Episoden länger als 7 Tage, terminiert durch spontane Konversion oder eine Kardioversion.
- Langständig persistierendes VHF: Persistierendes VHF mit einer durchgehenden Episode von mehr als einem Jahr, bei dem eine Rhythmuskontrolle angestrebt wird.
- Permanentes VHF: VHF das keiner rhythmuskontrollierenden Therapie (mehr) unterzogen wird.

Wie bereits beschrieben, führt VHF selbst mit der Zeit zu strukturellen Veränderungen des Vorhofmyokards, welche die Persistenz der Erkrankung begünstigen (19). Im Sinne eines langfristigen Erfolges antiarrhythmischer Therapie

scheint daher eine frühzeitige Behandlung von VHF und Erhaltung des Sinusrhythmus sinnvoll.

1.4. Therapie des Vorhofflimmerns

1.4.1. Akute Therapie

Bei Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern, sowie bei Patienten mit symptomatischem, persistierendem Vorhofflimmern kann eine Kardioversionsbehandlung zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus durchgeführt werden. Bei hämodynamischer Instabilität kann die elektrische Kardioversion zur zeitnahen Konversion genutzt werden, besteht keine Dringlichkeit, kann nach Patientenwunsch zwischen einer elektiven elektrischen Kardioversion oder einem medikamentösen Kardioversionsversuch gewählt werden. Bei letzterem erfolgt je nach Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung die intravenöse Gabe eines AAD der Klassen Ic und III. Alternativ kann die Gabe von Flecainid oral auch durch den Patienten im Anfallsfall erfolgen („Pill-in-the-Pocket“-Konzept). Bei einem seit mehr als 48 Stunden bestehendem Vorhofflimmern, ohne effektive Antikoagulation seit mindestens drei Wochen, muss vor jeglicher Kardioversion ein Ausschluss intrakardialer Thromben mittels transösophagealer Echokardiographie erfolgen. Weiterhin ist die Antikoagulation für mindestens 4 Wochen nach Kardioversion fortzuführen (1). Bei bestehenden Kontraindikationen für eine Kardioversionsbehandlung oder therapierefraktärem Vorhofflimmern, kann zunächst eine notfallmäßige,

medikamentöse Frequenzkontrolle durchgeführt werden. Im Verlauf erfolgt dann die Festlegung des weiteren Therapiekonzeptes.

1.4.2. Thrombembolie-Prophylaxe

Neben der Wahl des geeigneten Therapieverfahrens ist immer auch die Vermeidung von Thromboembolien zu beachten. Die Indikation zu einer effektiven Antikoagulation hierfür richtet sich nach den Kriterien des CHA₂DS₂-VASc-Scores (20). Bei Männern ist die effektive Antikoagulation ab einem CHA₂DS₂-VASc Wert von 1 eine Klasse IIa, ab 2 eine Klasse I Empfehlung (1). Bei Frauen ab einem Wert von 2: Klasse IIa, ab 3: Klasse I (1). Die Antikoagulation sollte heutzutage langfristig mittels neuem oralen Antikogulans (NOAK) erfolgen. Bei Vorliegen von Kontraindikationen, oder mittel bis hochgradiger Mitralklappenstenose (valvuläres Vorhofflimmern), sowie einer mechanischen Herzklappe ist ein Vitamin-K Antagonist indiziert (1).

1.4.3. Behandlung von Komorbiditäten und Risikofaktoren

Die Inzidenz von Vorhofflimmern ist mit einer Reihe von Komorbiditäten assoziiert. Hierzu zählen vor allem arterielle Hypertonie, Adipositas, strukturelle Herzerkrankungen sowie das Schlafapnoesyndrom (1). Die effektive Behandlung und Einstellung dieser Risikofaktoren ist daher im Rahmen der Therapie des Vorhofflimmerns zu beachten.

1.4.4. Frequenzkontrolle

Grundsätzlich lässt sich die Therapie des Vorhofflimmerns in zwei Strategien unterteilen. Man unterscheidet die frequenzkontrollierende Therapie von der rhythmuskontrollierenden. In der Regel entscheidet man sich für die Frequenzkontrolle, wenn bei einem Patienten aufgrund von Erkrankungsdauer und Komorbiditäten ein Rhythmisierungsversuch erfolglos scheint oder bereits war. Ein Unterschied hinsichtlich der Mortalität zwischen medikamentöser Frequenz- bzw. Rhythmuskontrollen konnte in einer großen randomisierten Studie nicht gezeigt werden (AFFIRM-Studie) (21). Eine Risiko-adjustierte Subgruppenanalyse jener Patienten in beiden Studienarmen, welche in der klinischen Nachbeobachtung Sinus Rhythmus aufwiesen, zeigte jedoch eine verminderte Mortalität (Hazard Ratio 0,53) (22). Dies lässt die Annahme zu, dass die möglichen Vorteile des Sinus Rhythmus aufgrund der geringen klinischen Effektivität bzw. der Toxizität von membranwirksamen Antiarrhythmika nicht zwischen den Gruppen zum Tragen kamen (23).

Das Ziel der frequenzkontrollierenden Therapie ist Symptomkontrolle, sowie die Erhaltung der LV-Funktion. Die Zielfrequenz in Ruhe sollte hierbei unter 110/min eingestellt werden (24). Zur Senkung der Herzfrequenz eignet sich die Gabe eines Betablockers oder Kalziumantagonisten sowie bei unzureichender Kontrolle zusätzlich eines Digitalisglykosides. Bei einer LVEF \leq 40% sollte auf den Einsatz von Kalziumantagonisten aufgrund der negativ inotropen Eigenschaften verzichtet werden (1). Bei Auftreten symptomatischer Bradyarrhythmien trotz Beendigung der bradykardisierenden Medikation ist die Implantation eines Schrittmachersystems indiziert.

1.4.5. Rhythmuskontrolle

Die Wahl der Therapie richtet sich nach der Symptomatik des Patienten im Sinne von Palpitationen, Schwindel oder Herzinsuffizienz. Bei unzureichend etablierbarer Frequenzkontrolle, oder trotz Normofrequenz persistierender Symptomatik ist die Rhythmuskontrolle vorzuziehen. Der Therapie-Erfolg hängt hier maßgeblich von der Dauer der Erkrankung sowie den Komorbiditäten ab.

Nach Etablierung eines Sinusrhythmus steht sowohl eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie AAT, als auch die Katheterablation zur Rhythmuserhaltung zur Verfügung. Die Medikamentöse Rezidivprophylaxe erfolgt mit Antiarrhythmika der Klassen Ic und III, wobei sich die initiale Entscheidung zugunsten der Sicherheit nach dem Nebenwirkungsprofil richten sollte.

1.5. Katheterablation von Vorhofflimmern

Die verschiedenen Verfahren zur Vorhofflimmerablation beruhen auf einer elektrischen Isolation der in den linken Vorhof mündenden Pulmonalvenen (Pulmonalvenenisolation – PVI). Hier reichen Teile des Vorhofmyokards bis zu drei 3 cm weit in die Pulmonalvenen hinein. Grundlage ist die Arbeit von Haissaguerre et al. aus dem Jahr 1998, in der früh einfallende supraventrikuläre Extrasystolen aus diesem Bereich als Auslöser für Arrhythmien detektiert werden konnten (2).

Ziel der Katheterablation ist, eine Barriere zwischen den ektopen Foci und dem Übergang zum Vorhofmyokard zu schaffen. Eine punktuelle Elimination der ektopen Foci innerhalb der Pulmonalvenen wird aufgrund des hohen Risikos für

Pulmonalvenenstenosen nicht mehr durchgeführt (25). Es wird eine zirkumferentielle Läsion im Bereich der Pulmonalvenenostien erzeugt, welche den Austritt elektrischer Signale aus den Pulmonalvenen verhindert. Diese muss hierfür sowohl transmural alle Gewebsschichten durchziehen, als auch kontinuierlich ohne Lücken fortgesetzt sein. Die Läsion wird je nach angewandtem Verfahren durch Hochfrequenzstrom, Kälte oder Laser-Energie erzeugt. In den aktuellen Leitlinien der ESC von 2016 ist die Katheterablation eine Klasse I (Level A) Empfehlung zur Symptomkontrolle bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, die unter antiarrhythmischer Medikation weiterhin symptomatische Rezidive zeigen. Für Patienten mit persistierendem VHF gilt eine IIa (Level B) Empfehlung (1).

1.5.1. Radiofrequenzablation

Die Ablation mit Radiofrequenzstrom (RFS) ist das am längsten etablierte Verfahren zur PVI. Die Gewebeläsion entsteht hierbei durch die Widerstandswärme des über den Katheter eingeleiteten Wechselstroms. Durch einen transseptalen Zugang wird der RFS Katheter in das linke Atrium eingebracht. Mittels aufeinanderfolgender, punktueller Energieabgaben erzeugt man eine kontinuierliche, zirkumferentielle Läsion um die ipsilateralen Pulmonalvenen. Eine Überhitzung der Katheter Spitze und Thrombenbildung soll durch eine kontinuierliche Spülung des Katheters vermieden werden. Über einen zirkulären Elektrodenkatheter wird die Leitung zwischen Pulmonalvene und Vorhof gemessen, hierfür ist ein weiterer transseptaler Zugang erforderlich. Dreidimensionale elektroanatomische Mappingsysteme ermöglichen dabei eine Rekonstruktion des linken Atriums und Lokalisation der Katheter ohne zusätzliche Durchleuchtung mit Röntgenstrahlen (z.B.

CARTO, NavX). Der zirkuläre Elektrodenkatheter beweist die erfolgreiche PVI (LA-PV Blockade = „entrance block“: elektrische Signale können nicht mehr in die PV geleitet werden). Durch differenzierte Stimulationsmanöver kann nach erfolgter Ablation über den zirkulären Elektroden-Katheter und einen weiteren Katheter die elektrische Diskonnektion von PV und linkem Atrium bestätigt werden (Abbildung 2). Die RFS-Ablation stellt ein hocheffektives Verfahren in der Rhythmuskontrolle von VHF dar, ist aber mit einer sehr langen individuellen Lernkurve und substantiellen Komplikationen verbunden (u.a. Perikardtamponade, Embolien inkl. cerebrale Insulte, Tod).

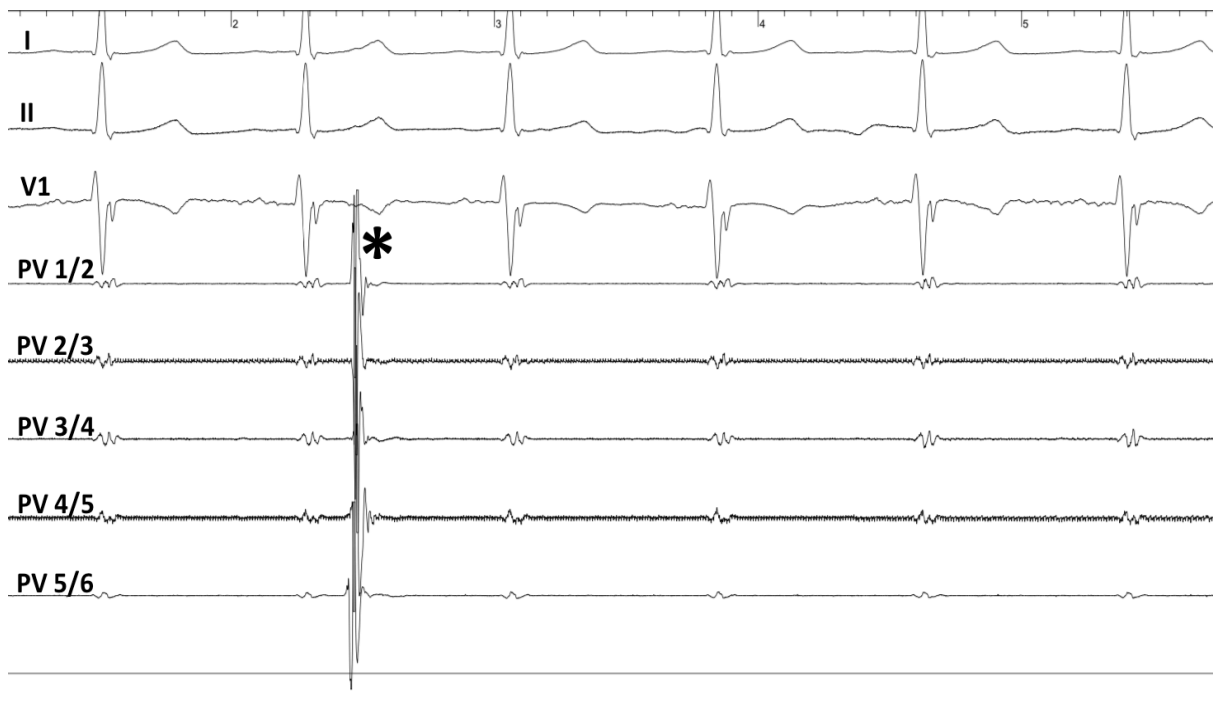


Abbildung 2 - Vollständig isolierte PV. Die oberen drei Ableitungen zeigen das Oberflächen EKG, die Ableitungen PV 1-6 zeigen die elektrische Aktivität in der PV, abgeleitet durch den zirkumferentiellen Mapping Katheter. *) zeigt eine autonome Erregung in der PV, die nicht in das LA fortgeleitet wird (keine Veränderung im Oberflächen EKG), die PV ist elektrisch isoliert.

1.5.2. Der Kryoballon

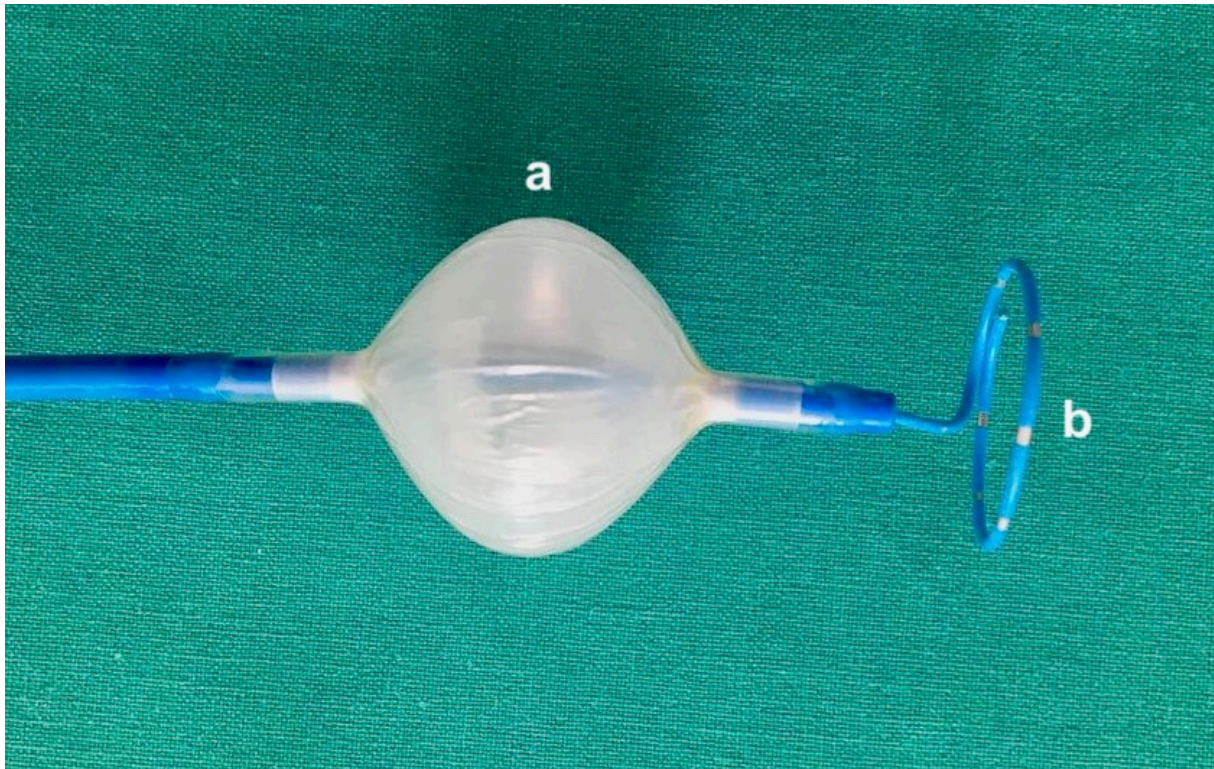


Abbildung 3 – Der inflatierte Kryoballon (a) mit zirkulärem Elektrodenkatheter (b)

Um das Verfahren der Pulmonalvenen-Isolation gegenüber der „Punkt-für-Punkt“-Ablation technisch zu vereinfachen, wurden Ballon-basierte Technologien entwickelt. Gemeinsam ist diesen die Positionierung eines Ballon-Katheters am Ziel-PV-Ostium, über den die jeweilige Ablationsenergie zirkulär um das Gefäß übertragen wird. Der Kryoballon (Arctic Front Advance™, Medtronic CryoCath LP, Pointe-Claire, Canada) (Abbildung 3) bzw. die Kryoablation ist nach der RFS Ablation die aktuell gebräuchlichste Methode zur PVI bei VHF. Weitere Ballonkatheter sind der Laserballon (HeartLight™, CardioFocus, Marlborough, USA) sowie der Hot-Balloon (Hayama Arrhythmia Institute, Japan).

Der Kryoballon ist in zwei Größen 23 mm und 28 mm erhältlich. Er besteht aus einer Doppelschicht Polyurethan/Polyester, ist an einem 10,5 Fr Katheter montiert. Dieser wird über eine 12 Fr Schleuse (FlexCath™ ; Medtronic CryoCath LP) transseptal in den linken Vorhof eingeführt. Über ein zentrales Lumen wird ein zirkumferentieller Mapping Katheter (Achieve™) eingeführt, der oberhalb des Ballons aus dem Ballonkatheter austritt und auch als Führungsdraht zur Positionierung des Ballons in der Zielvene dient. Die Bewegung des Katheters erfolgt unter röntgenologischer Kontrolle. Über das zentrale Lumen kann weiterhin das Kontrastmittel KM, zur Kontrolle der kompletten PV Okklusion, appliziert werden. Der Ballon wird im linken Atrium inflatiert und an das PV Ostium gepresst.

Bei der Kryoballon-Ablation erfolgt die Läsionsbildung durch Kälte. Technisch erfolgt dies durch Einleitung von flüssigem Stickstoffoxid N₂O. Das Kühlmittel ändert durch Austritt in den Ballon seinen Aggregatzustand von flüssig zu gasförmig. Durch den Übertritt aus einem kleinen Lumen mit hohem Druck in den Ballon, in dem ein geringerer Umgebungsdruck herrscht, entsteht ein starker Temperaturabfall (Joule-Thompson Effekt). Durch Eisbildung kommt es weiterhin zu einem Anhaften des Ballons an das umliegende Gewebe. Dem an den Ballon grenzenden Gewebe wird so Wärme entzogen, die Gewebstemperatur sinkt hierbei auf bis zu -60°C. Dies führt zu einem Funktionsverlust von Ionenkanälen und einem Absinken des zellulären pH Wertes. In der Extrazellulärmatrix bilden sich Eiskristalle. Ab einer Temperatur von -40°C bilden sich auch intrazelluläre Eiskristalle, die zu einer mechanischen Zerstörung der Kardiomyozyten führen. Der relevantere Anteil am Zelluntergang liegt in den folgenden biochemischen Vorgängen mit Schädigung intrazellulärer Enzyme und Zellwand-Lipide bis zum kompletten Funktionsverlust der Zellorganellen. Weiterhin kommt es zu einem Erliegen der Mikrozirkulation. Eine wiederholte

Kälteabgabe kann daher die Läsionstiefe bei schon verminderter Gewebepfusion vertiefen.

Nach Beendigung der Kälteapplikation beginnt die Wiedererwärmung des Gewebes, die Eiskristalle konfluieren und führen so zu weiterem Schaden, durch lokale Entzündungsreaktionen kommt es außerdem zur Ödembildung. Diese Vorgänge resultieren in einer Gewebsnekrose, die im Verlauf fibrosiert und als Narbe zurückbleibt (26). Die Reizleitungs-Fähigkeit der Kardiomyozten wird hierdurch unterbrochen. Dies kann analog zur RFS-Technologie durch Ableitung der elektrischen Potentiale aus der Pulmonalvene nachgewiesen werden.

Die Zeit vom Beginn der Kälteapplikation bis zum Ausbleiben des PV Signals bzw. der elektrischen Isolation ist die sog. „Time to Isolation“ (TTI) (27). Die Beobachtung dass eine lange TTI mit dem Wiedererlangen der Leitungsfähigkeit der PV während der Prozedur assoziiert ist, gab erstmals den Hinweis auf die Möglichkeit, die TTI als Indikator für eine effektive Kryoläsionsbildung zu verwenden (27). Aufgrund der oben beschriebenen kryobiologischen Grundlagen und Erfahrungen aus der Tumor-Kryochirurgie ist eine Wiederholung der Kälteapplikation nach erfolgter PVI (Bonus-Applikation) gebräuchlich (3,28).

Eine technologische Weiterentwicklung des Ballons mit homogener frontaler Verteilung sowie Flusserhöhung des Kühlmittels (2. Produkt-Generation, KB-2) führte zu einer nachweisbaren Prozedur-bezogenen und klinischen Effektivitätssteigerung in der Nachbeobachtungsphase (29,30). Dies änderte auch die Voraussetzungen für die Energie-Titration bei dem Verfahren. Zum einen wurde die Applikationszeit von 300 Sek. auf maximal 240 Sek. begrenzt, zum anderen wurden verschiedene Dosis-Protokolle mit und ohne Bonus-Applikation vorgeschlagen (5,31–33), sodass keine einheitliche Vorgangsweise besteht.

Vor dem Hintergrund stetig steigender Eingriffszahlen mit dieser Technologie besteht daher ein dringender Bedarf an randomisierten Studien zur Untersuchung eines optimalen Dosis-Protokolls.

1.6. Fragestellung der Dissertation

Das Ziel der Kryoballon-Ablation ist eine dauerhafte, transmurale PVI ohne Schädigung kollateraler Gewebe. Es gilt daher, die Dosierung der Kälteapplikation zwischen Effektivität und Sicherheit zu optimieren. Unter Verwendung des KB-2 konnte gezeigt werden, dass ein Dosis-Schema mit einer Applikationsdauer von 240 Sek. und einer Bonus-Applikation eine hohe klinische Effektivität aufweist (29), aber potentiell zu Kollateralschäden an Ösophagus oder dem rechten Nervus phrenicus führen kann (34,35).

Ein individualisiertes Dosisprotokoll auf Basis der TTI hat das Potential, unter Erhaltung der klinischen Effektivität die Ablationszeit zu verkürzen, sowie Kollateralschäden zu vermeiden. Ziel dieser Arbeit war es daher, durch eine randomisierte Pilotstudie eine TTI gesteuerte und somit individualisierte Bonusapplikation mit der empirischen, konstitutiven Bonusapplikation hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate sowie prozeduraler Kernparameter, wie Eingriffszeit, Strahlenexposition und Komplikationen, zu vergleichen.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit paroxysmalelem Vorhofflimmern in der Definition der zu Studienbeginn aktuellen Europäischen Leitlinien (management of atrial fibrillation 2010 focused update 2012). Ein vorangegangener Therapieversuch mit membran-aktiven Antiarrhythmika war nicht explizit gefordert. Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

1. Alter 18-80 Jahre
2. Linksatrialer Diameter < 50mm (gemessen antero-posterior im TTE oder TEE)
3. Linksventrikuläre Auswurffraktion > 45%
4. Vorliegen einer unterzeichneten Patienteneinwilligungserklärung

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

1. Jedwede Erkrankung mit einer Lebenserwartung von < 1 Jahr
2. Myokardinfarkt innerhalb von 3 Monaten vor dem Studienscreening
3. Schwere Nierenfunktionsstörung (GFR < 15ml/h)
4. Kontraindikation gegen Pulmonalvenen-Isolation
5. Vorangegangene Pulmonalvenen-Isolation
6. Kontraindikation gegen orale Antikoagulation
7. Pulmonalvenendiameter > 26 mm (gemessen in der selektiven Angiografie)

8. Vorliegen intrakardialer Thromben im prä-prozeduralen TEE
9. Schwangerschaft
10. Teilnahme in anderen randomisierten Studien
11. Kryoglobulinämie
12. Ablehnung der klinischen Kontrolluntersuchungen

2.2. Studiendesign

Die Studie wurde als monozentrische, prospektive, randomisierte Studie durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Studienbeginns lagen für die 2. Generation des Kryoballons keine Daten über den Einfluss einer Bonus-Applikation auf die klinische Erfolgsrate bei Patienten mit paroxysmale Vorhofflimmern vor. Aufgrund der fehlenden Datenbasis für eine formale Fallzahlberechnung wurde eine Pilot-Studie bei 100 Patienten durchgeführt. Die Patienten wurden im 1:1 Verhältnis in 2 Gruppen randomisiert. Die Randomisierung erfolgte nach Erhalt der schriftlichen Einwilligungserklärung und nach echokardiografischem Ausschluss intrakardialer Thromben.

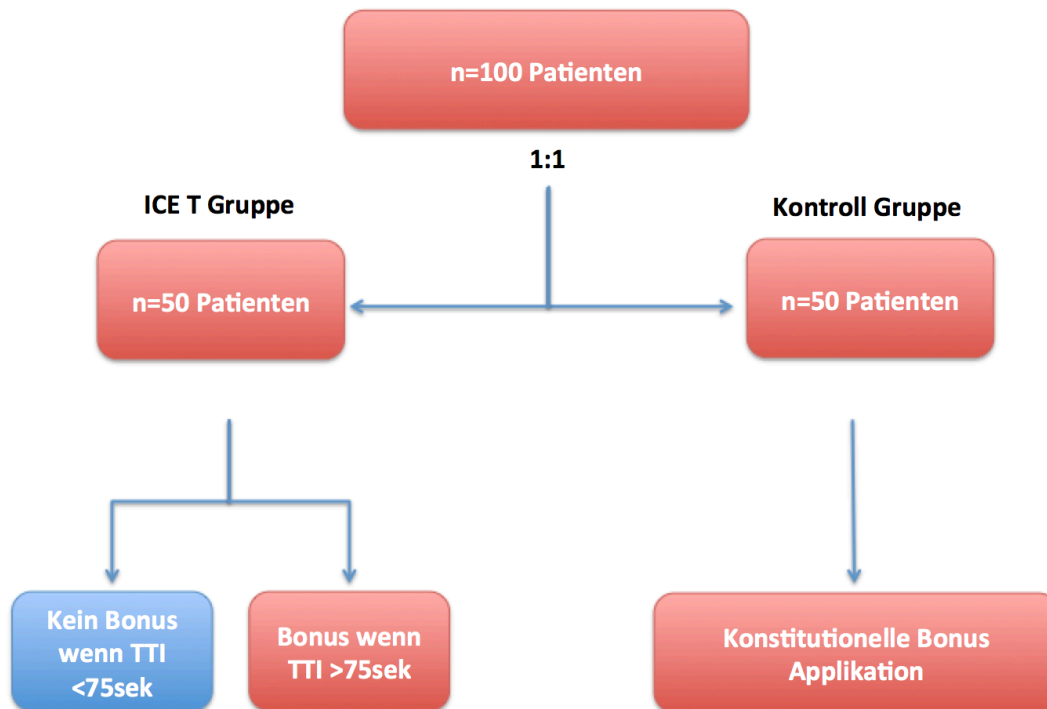


Abbildung 4 – Randomisierung der Patienten in ICE-T und Kontrollgruppe

2.2.1. Gruppe 1 (ICE-T-Gruppe): individualisierte Bonus-Applikation

In dieser Gruppe erfolgte eine Bonus-Applikation für 240 sek. in Abhängigkeit zur „Time-to-isolation“ (TTI) – Messung während der initialen Therapieabgabe. Eine Bonus-Applikation erfolgte nur bei Zutreffen einer der folgenden Bedingungen:

- 1) TTI > 75 Sekunden bzw. keine Isolation durch die 1. Therapieabgabe
- 2) TTI nicht messbar aufgrund einer erforderlichen distalen Lage des zirkumferentiellen Mapping-Katheters – keine Echtzeit Registrierung.
- 3) Bei Durchführung eines „Pull-down“ Manövers: Eintreten der Pulmonalvenenisolation > 25 Sekunden nach Beginn des Manövers

In allen anderen Fällen erfolgte am Zielgefäß eine singuläre Therapieabgabe.

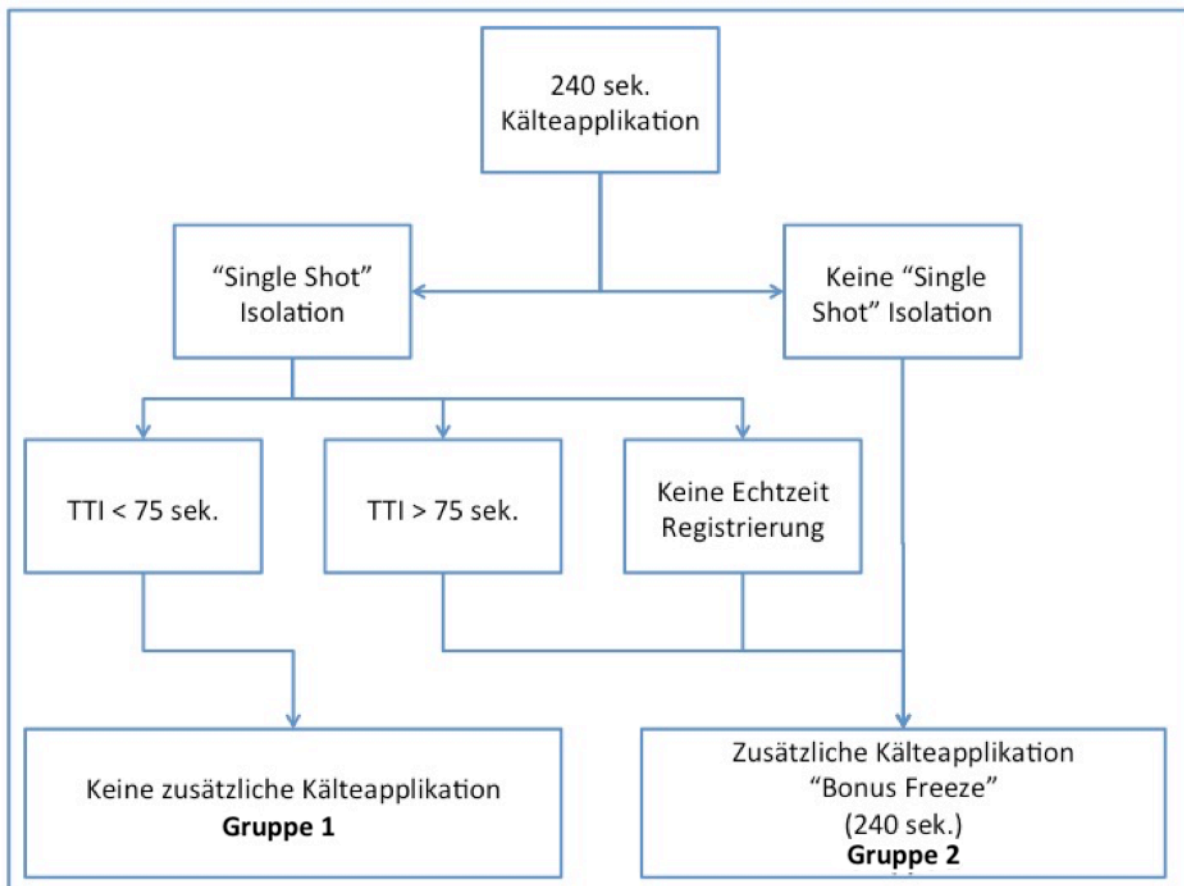


Abbildung 5 – Strategie zur Dosisfindung ICE T Gruppe (Gruppe 1)

2.2.2. Gruppe 2 (Kontroll-Gruppe): konstitutionelle Bonus-Applikation

In dieser Gruppe erfolgte eine Bonus-Applikation für 240 sek. an jeder Pulmonalvene. Die Registrierung von Pulmonalvenen-Potentialen und die TTI-Messung erfolgte analog zu Gruppe 1, wurde aber nicht als Maßgabe der Durchführung einer Bonus-Applikation herangezogen.

2.3. Ethikkommission

Vor Beginn der Studie erfolgte ein positiver Bescheid der Ethikkommission der Ärztekammer des Landes Hessen, Datum des Bescheids 15.08.2013, EK Nr. / Aktenzeichen FF 70/2013. Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00004937).

2.4. Intervention

2.4.1. Patientenvorbereitung

Blutuntersuchungen erfolgten im Rahmen der klinischen Routinediagnostik. Bei allen Patienten wurde zum Ausschluss intrakardialer Thromben eine trans-ösophageale Echokardiografie durchgeführt. Neue orale Antikoagulantien (NOAK) wurden 24-48h vor dem Eingriff pausiert. Vitamin-K-Antagonisten wurden durchgehend eingenommen, wobei eine Ziel-INR am Tag des Eingriffs zwischen 2,0 und 2,5 angestrebt wurde.

2.4.2. Kryoballon-Ablation

Die Eingriffe wurden durch das elektrophysiologische Team des Cardioangiologischen Centrum Bethanien durchgeführt. Alle Eingriffe erfolgten in Analgo-Sedierung durch i.v. Bolusgaben von Midazolam und Fentanyl, sowie einer Dauer-Infusion von Propofol. Blutdruck (nicht-invasiv) und periphere Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich überwacht. Zur kontinuierlichen

Überwachung der Ösophagus-Temperatur wurde eine Sonde mit 3 Thermistoren peroral eingebracht (SensiTherm, St. Jude Medical). Der interventionelle Zugang erfolgte über die rechte Leiste durch Punktion der Vena femoralis und Einbringen einer 6 French (F) und einer 8F Schleuse. Ein oktapolarer Elektrodenkatheter (Inquiry, St. Jude Medical) wurde in den Koronarvenensinus (CS) eingebracht. Anschließend erfolgte eine einfache transseptale Punktion mit Einbringen einer 8,5F SL1 Schleuse (St. Jude Medical) in das linke Atrium.

Im nächsten Schritt erfolgte eine selektive angiografische Darstellung aller Pulmonalvenen (PV) mittels 7F Multipurpose Katheter (septale PV: RAO 30° , laterale PV: LAO 40° Projektion) zur Bestimmung der PV Anatomie und des ostialen PV-Diameters (Abbildung 6).

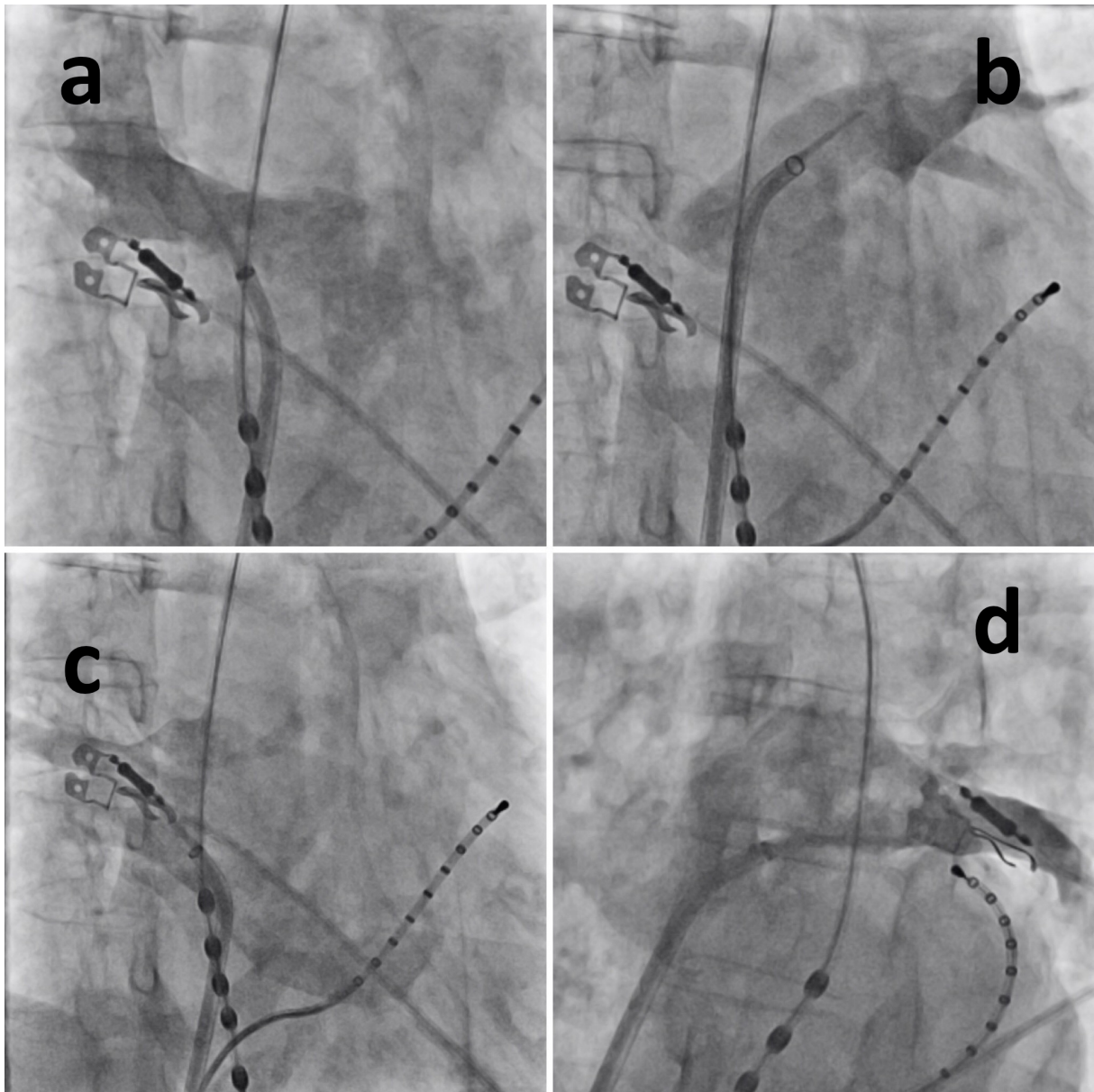


Abbildung 6 - Angiographische Darstellung der PV, a: Rechte obere Pulmonalvene, b: Linke obere Pulmonalvene, c: Rechte untere Pulmonalvene (Hier in anatomischer Variante mit mittlerer rechter Pulmonalvene), d: linke untere Pulmonalvene

Anschließend wurde der transeptale Zugang über einen Führungsdraht auf eine steuerbare 12F Schleuse aufgerüstet (FlexCath Advance, Medtronic). Über diese Schleuse wurde ein 28 mm Kryoballon der 2. Generation (Arctic Front Advance, Medtronic) in das linke Atrium eingebracht. Die Führung des Ballon-

Katheters erfolgte hierbei über einen koaxialen zirkulären Elektrodenkatheter (Achieve, 20 mm, Medtronic), der auch zur Registrierung von Elektrogrammen aus den PV dient (36). Nach Inflation des Ballons wurde dieser am Ostium der zu isolierenden PV mit dem Ziel platziert, den Blutfluss vollständig zu unterbinden.

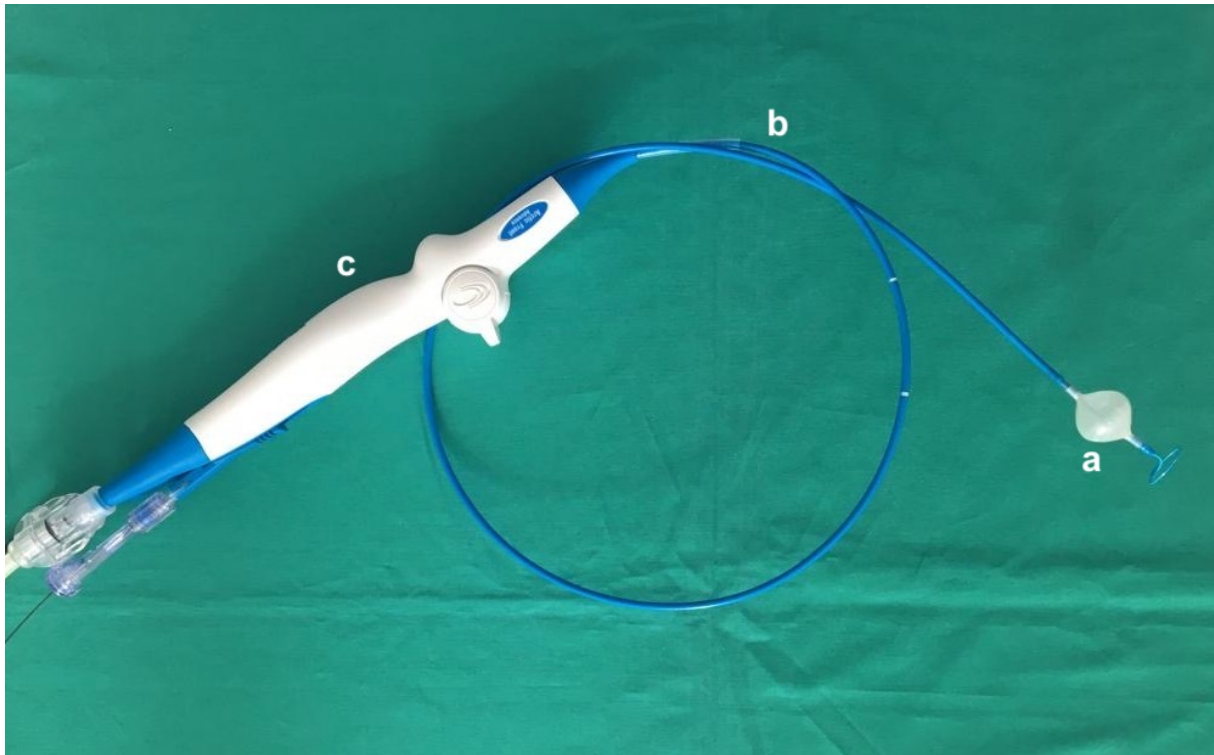


Abbildung 7 – Ballonkatheter: Kryoballon (a), Katheterschaft (b), Handgriff (c)

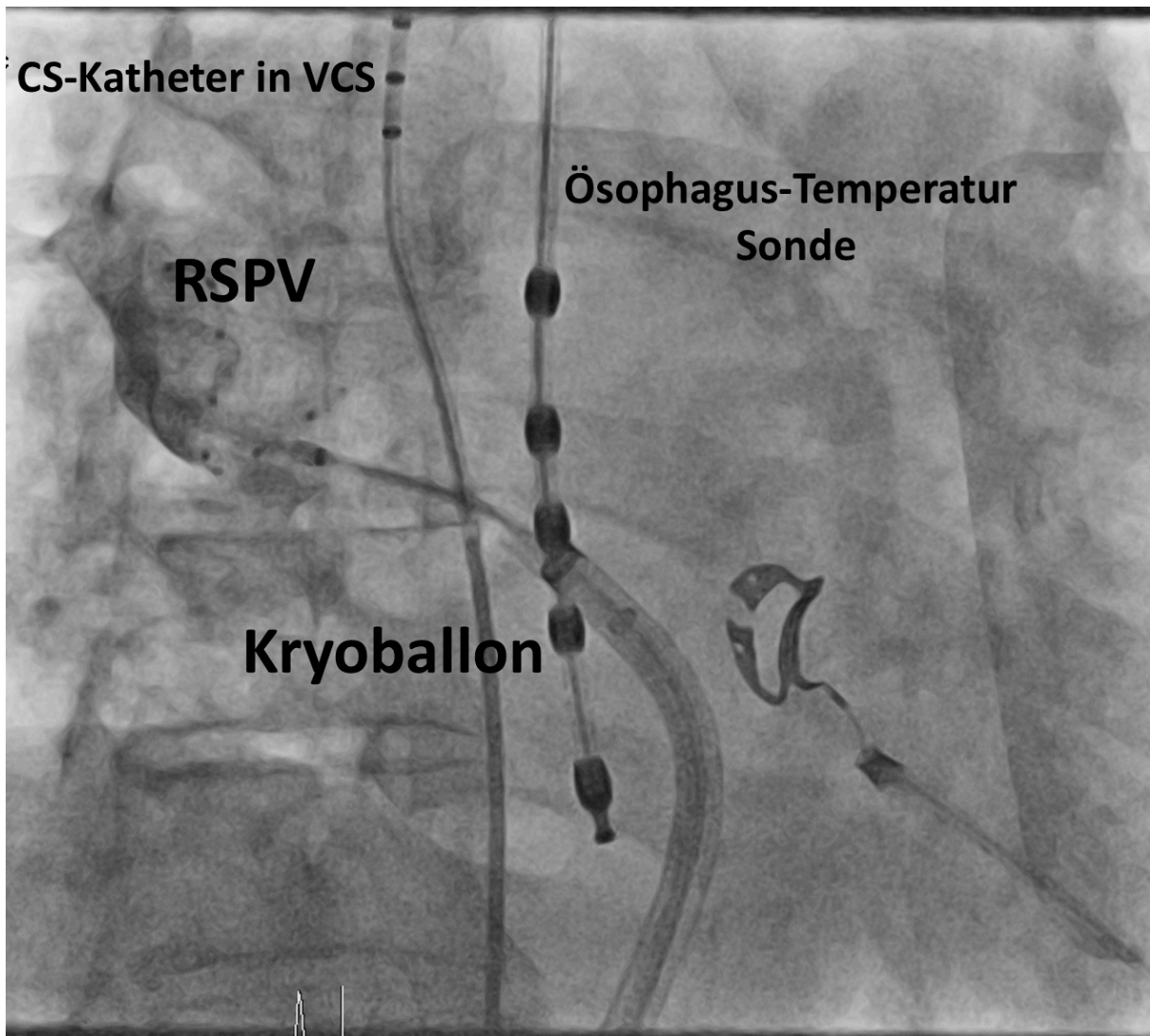


Abbildung 8 – der inflatierte Kryoballon an der rechten oberen Pulmonalvene während der Occlusionsangiographie. Der Koronarvenen Sinus (CS) Katheter ist zur Stimulation des Nervus Phrenicus in der Vena cava superior (VCS) platziert.

Daraufhin erfolgte die Kälte-Applikation mit einer Zielzeit von 240 sec. Zur optimalen Positionierung des Ballons an den verschiedenen Zielvenen wurde eine Reihe von Kathedertechniken entwickelt (37). Für diese Arbeit hervorzuheben ist das sogenannte „Pull-Down“ Manöver, da dessen Anwendung in das Dosisprotokoll der vorliegenden Studie eingeht. Diese Technik kommt üblicherweise an der rechten unteren Pulmonalvene (RIPV) zur Anwendung, wenn aufgrund des – in Bezug auf

die Position der transeptalen Punktion – kaudalen Abgangs der RIPV keine Verschlussposition an der unteren Zirkumferenz der Vene eingenommen werden kann. In diesem Fall wird der Ballon mit optimalem Kontakt an der oberen Gefäßzirkumferenz positioniert und die Kryoablation gestartet. Nach der kälteinduzierten Adhäsion (nach 70 Sekunden) werden Ballon und Schleuse an die untere Zirkumferenz gezogen und somit sequentiell eine vollumfängliche Ablation erreicht, was in der Regel nach wenigen Sekunden zur Isolation führt (38). Die PV ist nun gegenüber dem Vorhofmyokard elektrisch isoliert (Abbildung 9 und 10).



Abbildung 9 – RSPV nach erfolgreicher Isolation. Keine Fortleitung der Vorhoferregung in die PV, sog. „Entrance Block“. I,II,V1 zeigen das Oberflächen EKG, PV 1-10 die Ableitung aus der PV, in denen sich keine elektrische Erregung zeigt. CS 1-4 leitet aus dem Koronarvenensinus ab.



Abbildung 10 – Elektrische Isolation der RSPV gezeigt durch Stimulation in der PV, sog. „Exit Block“. Die Stimulation induziert ein Signal in der PV (PV 3-7), welches nicht in den Vorhof fortgeleitet wird – das Oberflächen EKG (I,II,V1) zeigt einen ungestört fortlaufenden Sinusrhythmus. CS 1-2/3-4 leitet aus dem Koronarvenensinus ab.

Im Falle fortgesetzter elektrischer Leitung in die Ziel-PV nach Beendigung der Ablation erfolgte, nach Repositionierung des Ballons, eine erneute Kälteabgabe für 240 Sek. Nach erfolgreicher Isolation erfolgte die Abgabe einer Bonus-Applikation je nach Randomisierungsgruppe.

Vor Isolation der septalen PV wurde der diagnostische Elektrodenkatheter in die Vena cava superior umpositioniert, um den rechten Nervus phrenicus zu stimulieren (2,9 ms, 12 V, Zykluslänge 1200 ms). Die Überwachung der N. phrenicus-Funktion während der Ablation erfolgte durch Palpation der Zwerchfellkontraktion (34). Die

Kälteabgabe wurde vor Erreichen der Zielzeit unterbrochen, falls 1) eine Abschwächung der Zwerchfellkontraktion zu verzeichnen war, oder 2) die Ösophagustemperatur unter einen Minimalwert von 15° Celsius absank (39). In diesen Fällen unterblieb eine Bonus-Applikation.

2.4.3. TTI-Messung und prozeduraler Endpunkt

Vor jeder Ablation erfolgte die Positionierung des zirkulären Elektrodenkatheters so proximal wie möglich, um die PV-Signalregistrierung zu optimieren (40). Das TTI-Intervall wurde als die Zeitspanne vom Beginn der Ablation bis zum letzten aus dem Atrium geleiteten PV-Signal definiert. Um den Einfluss wiederholter Ablationen auf die TTI-Messung zu vermeiden, wurden nur die TTI-Werte der 1. Ablation an jeder PV analysiert. Der prozedurale Endpunkt war die Isolation aller PV, demonstriert durch die Elimination des PV-Signals bzw. dessen elektrische Dissoziation vom linken Atrium.

2.4.4. Postinterventionelle Nachsorge

Eine transthorakale Echokardiografie wurde unmittelbar nach der Intervention sowie am Folgetag zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Eine Gastro-Ösophagoskopie wurde innerhalb der ersten beiden postinterventionellen Tage durchgeführt, um auf mögliche Ösophagus-Schleimhautläsionen zu untersuchen. Hierbei ging es primär um Läsionen, die aufgrund der anatomischen Lokalisation als Schaden durch die Kälteapplikation in Frage kamen (ca. 30-35 cm

ab der vorderen Zahnreihe). Die endoskopische Abklärung erfolgte durch die Gastroenterologen des Markus Krankenhauses.

Blutabnahmen mit Bestimmung von Standard-Laborparametern sowie Troponin T und LDH wurden nach 24 Stunden durchgeführt. Sechs Stunden nach Intervention erhielten die Patienten gewichtsadaptiert niedermolekulares Heparin (0,5mg/Kg). NOAK wurden in therapeutischer Dosierung ab dem Folgetag verabreicht. Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten erhielten ohne Heparin-Überbrückung eine durchgehende Antikoagulation. Die orale Antikoagulation wurde postinterventionell für mindestens 8 Wochen und anschließend gemäß CHA₂DS₂-VASc Score fortgeführt (1).

2.5. Klinische Nachsorge

Eine vorbestehende Therapie mit Klasse I oder Klasse III Antiarrhythmika wurde nach der Intervention beendet. Ambulante Nachsorgekontrollen wurden nach 3, 6 und 12 Monaten vereinbart und erfolgten in der Sprechstunde der kardiologischen Praxis des CCB. Diese umfassten: 1) Anamnese mit Fokus auf Medikation, mögliche Komplikationen und Hinweise auf rezidivierende Tachyarrhythmien, 2) die körperliche Untersuchung, 3) ein 12-Kanal EKG, 4) eine transthorakale Echokardiografie, sowie 5) ein 72-Stunden-Langzeit-EKG. Zusätzliche Nachsorgekontrollen wurden bei Auftreten von Arrhythmie-Symptomen bzw. solchen mit Hinweisen auf Komplikationen durchgeführt. Weiterhin wurden notfallmäßige Vorstellungen über das Markus Krankenhaus während der Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Komplikationen oder Rezidive berücksichtigt.

2.6. Studienendpunkte

Der primäre Studienendpunkt war definiert als dokumentiertes Rezidiv von VHF mit einer Dauer von > 30 Sekunden, welches nach einer Blanking-Periode von 90 Tagen auftrat. Sekundäre Endpunkte waren Prozedur-assoziierte Komplikationen, Prozedur-bezogene Parameter (Eingriffszeit, Durchleuchtungszeit, Summe der Ballon-Applikationen, TTI, Erreichen einer kompletten PVI) sowie post-prozedurale Plasmaspiegel von Troponin T und Laktatdehydrogenase (LDH).

2.7. Statistik

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (im Falle einer Normalverteilung), oder als Median und Interquartilsdistanz beschrieben. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit dem Student t-Test (im Falle einer Normalverteilung), oder dem Mann-Whitney-U-Test geprüft. Nominale Variablen wurden als Summe und Prozentsätze beschrieben. Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte durch Ereigniszeitanalyse nach dem Kaplan-Meier Verfahren. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit dem Log-rank-Test geprüft. Eine multivariable Analyse auf Einflussfaktoren wurde mittels Cox-Regression mit folgenden Kovariaten durchgeführt: Alter, arterielle Hypertonie, Diabetes, koronare Herzerkrankung, Durchmesser des linken Atriums, mittleres TTI > 43 Sekunden und Randomisierungsgruppe. Hazard-ratio und 95% Konfidenzintervalle wurden berechnet. Eine Receiver-Operating-Characteristic

(ROC)-Kurve wurde berechnet, um die optimale mittlere TTI eines Patienten in Bezug auf die Vorhersagbarkeit des primären Endpunktes zu bestimmen.

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Im Zeitraum von Mai 2013 bis Januar 2015 wurden 100 Patienten in die Studie eingeschlossen und jeweils 50 Patienten in beide Behandlungsgruppen randomisiert. Die klinischen Basisdaten der Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Randomisierung resultierte in einer ausgeglichenen Verteilung zwischen den Gruppen. Alle Patienten wurden gemäß der Randomisierung behandelt, es kam zu keinen Protokollabweichungen.

Klinische Basisdaten				
	Gesamt n=100	ICE T Gruppe n= 50	Kontroll Gruppe n= 50	p-Wert
Alter (Jahre), Durchschnitt±SA	65±11	66±10	63±12	0.102
Männlich, n (%)	59 (59)	30 (60)	29 (58)	0.839
Hypertension, n (%)	71 (71)	35 (70)	36 (72)	0.702
Diabetes, n (%)	11 (11)	6 (12)	5 (10)	0.776
Zn. Schlaganfall, n (%)	7 (7)	3 (6)	4 (8)	0.675
KHK, n (%)	13 (13)	8 (16)	5 (10)	0.393
Herzinsuffizienz, n (%)	3 (3)	3 (6)	0 (0)	0.082
LA (mm), Durchschnitt±SA	40±5	41±4	39±4	0.033
# unter AAT, median	1 (0;1)	1 (0;1)	1 (0;1)	0.513

Tabelle 1 – klinische Basisdaten

3.2. Katheterablation

Bei allen Patienten wurde eine vollständige PVI unter alleiniger Verwendung des 28 mm Ballons erzielt, „Touch-up“ Läsionen durch zusätzliche fokale Katheter waren nicht erforderlich. Bei 100 Patienten wurden 390 PV isoliert. Eine gemeinsame laterale PV lag bei 10 Patienten vor, 4 Patienten in Gruppe 1 und 5 Patienten in Gruppe 2. Die Isolation mit der 1. Ballon-Applikation („Single-shot“) gelang bei 343 von 390 PV (88%). Bei 307 PV (79%) lag sowohl eine Single-shot-Isolation, als auch eine TTI-Messung vor. Bei der Rate an validen TTI-Messungen bezogen auf die Gesamtheit der PV zeigte sich zwischen den Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied (Gruppe 1: 79%, Gruppe 2: 81%).

Aufgrund der konstitutionellen Bonus-Applikation wurden pro Patient in Gruppe 2 mehr Ballon-Applikationen abgegeben als in Gruppe 1: 8 ± 1 versus 5 ± 1 ($p < 0,001$). Dies führte zu einer längeren Eingriffszeit (89 ± 21 versus 70 ± 20 Minuten, $p < 0,001$), sowie einer längeren Durchleuchtungszeit in Gruppe 2 ($12,7 \pm 5,5$ versus $10,6 \pm 3,9$ Minuten, $p=0,03$).

	ICE T Gruppe (n=50 Patienten)	Kontroll Gruppe (n=50 Patienten)	p Wert
Kryoballon PVI (%)	100	100	NA
Prozedurdauer (min)	70±20	89±21	p<0.001
Durchleuchtungsdauer (min)	10.6 ±3.9	12.7±5.5	p=0.03
Mittlere TTI/Patient (sek)	43±20	49±24	p=0.184
Kälte Applikationen/Patient	5 ±1	8±1	<0.001
Troponin T (ng/l)	1035±402	1219±509	p=0.099
LDH (U/l)	259 ± 47	282 ± 57	p=0.038

Tabelle 2 – Prozedurale Parameter

3.3. Komplikationen

Prozedur-assoziierte Komplikationen wurden bei 12 Patienten beobachtet, davon 3 Patienten in Gruppe 1 (3%) und 9 Patienten in Gruppe 2 (18%, Tabelle 3). Die Komplikationsrate war somit in Gruppe 2 numerisch höher, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz (p = 0,06).

In Gruppe 1 traten 2 (4%) transiente N. phrenicus-Paresen mit vollständiger Erholung der Nervenfunktion vor dem Ende der Prozedur auf. In beiden Fällen trat die Parese bei Ablation an der rechten oberen Pulmonalvene (RSPV) auf. Zudem wurde eine (2%) asymptotische retrokardiale Ösophagus-Schleimhaut-Läsion gefunden.

In Gruppe 2 traten 5 (10%) transiente, sowie eine (2%) persistierende N. phrenicus-Parese auf. Zwei der transienten Paresen (33%) wurden bei der Bonus-Applikation beobachtet. Drei Fälle (alle transient) traten bei Ablation an der RSPV auf, die übrigen Fälle bei Ablation an der rechten unteren Pulmonalvene (RIPV). Bei der Patientin mit persistierender N. phrenicus-Parese zeigte eine Durchleuchtungskontrolle nach 3 Monaten eine ungestörte Zwerchfellmotilität. Zudem wurden 3 (6%) asymptotische retrokardiale Ösophagus-Schleimhaut-Läsionen gefunden.

	ICE T Gruppe (n=50 Patienten)	Kontroll Gruppe (n=50 Patienten)	p Wert
Komplikationen (gesamt)	3	9	0.06
Transiente Phrenicusläsion (n, %)	2, 4	5, 10	0.234
Persistierende Phrenicusläsion (n, %)	0,0	1, 2	0.315
Ösophagusläsion (n, %)	1, 2	3, 6	0.307
Atrio-Ösophageale Fistel (n)	0	0	-
Perikard Tamponade (n)	0	0	-
Zerebraler Insult/TIA (n)	0	0	-
Tod (n)	0	0	-

Tabelle 3 – Komplikationen

Bei allen Patienten mit Ösophagus-Schleimhaut-Läsionen kam es unter Protonenpumpen-Inhibitor-Therapie zur folgenlosen Abheilung ohne weitere Komplikationen.

3.4. Klinische Nachsorge und primärer Endpunkt

Die klinische Nachsorgeperiode betrug in Gruppe 1 im Median 372 (Interquartilsdistanz: 115) Tage, in Gruppe 2 378 (Interquartilsdistanz: 154) Tage (p =

0,37). In beiden Gruppen kam es bei jeweils 2 Patienten zu einem Ausscheiden aus der Studie vor Erreichen des 1. Nachsorgetermins. Die Primäranalyse umfasste somit in jeder Gruppe 48 Patienten. Die Kaplan-Meier Schätzungen für ereignisfreies Überleben im Sinne des primären Endpunktes nach 12 Monaten betragen 88% in Gruppe 1 und 82% in Gruppe 2 ($p = 0,8$; Log-rank-Test). Die Kaplan-Meier Kurven sind in Abbildung 11 dargestellt.

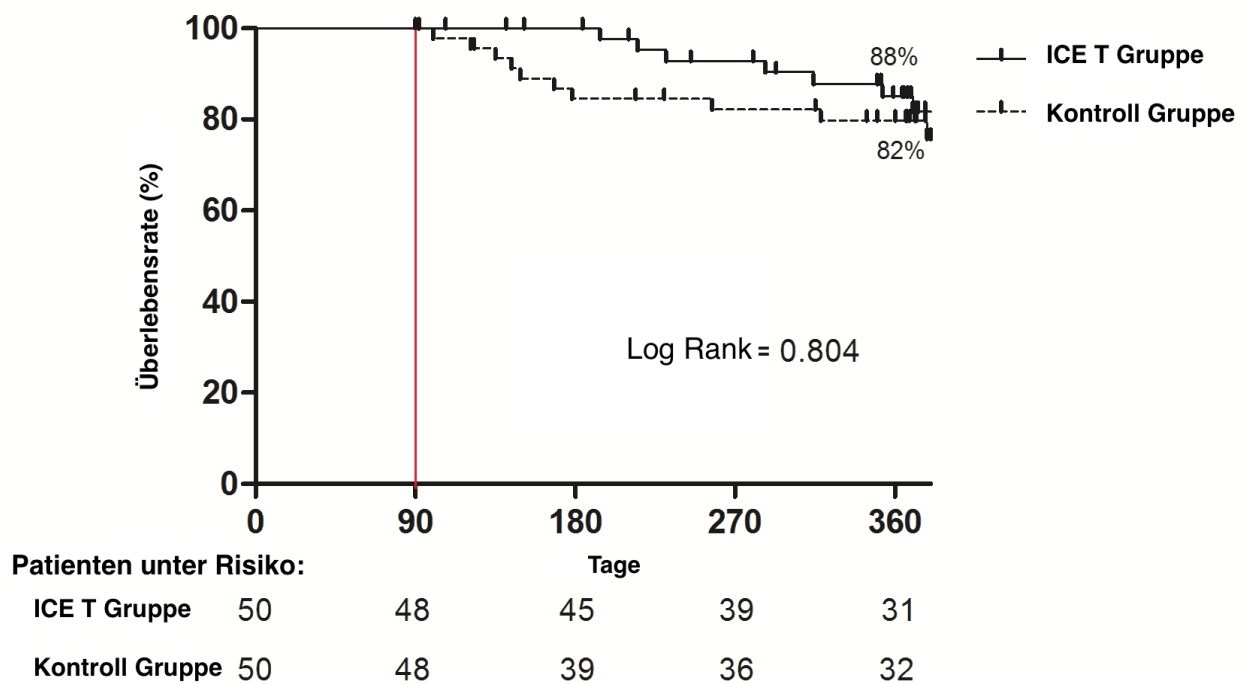


Abbildung 11 – Kaplan-Meier Kurven

Somit konnte kein Unterschied in der langfristigen klinischen Effektivität zwischen den 2 Behandlungsstrategien nachgewiesen werden.

Die Bestimmungen der Biomarker-Plasmaspiegel ergaben keinen Unterschied in Bezug auf Troponin-T zwischen den Gruppen (Tabelle 2): 1035 ± 402 ng/L (ICE-T-Gruppe) versus 1219 ± 509 ng/L (Kontroll-Gruppe), $p = 0,1$. Die LDH-Spiegel waren

in der ICE-T-Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontroll-Gruppe: 259 ± 47 U/L versus 282 ± 57 U/L, $p = 0,038$.

3.5. Prädiktoren für klinische Effektivität

Der Mittelwert über alle TTI-Messungen eines Patienten wurde als mTTI definiert. Dieser Wert enthält für jeden Patienten in summarischer Form Information über die Isolationseffektivität aller Pulmonalvenen. In der gesamten Studienpopulation war die mTTI signifikant länger bei jenen Patienten, welche ein primäres Endpunkt-Ereignis aufwiesen, im Vergleich zu Patienten die Rezidiv-frei blieben: 56 ± 19 versus 42 ± 22 Sekunden, $p = 0,01$. Die ROC-Kurvenanalyse ergab eine „Area under the curve“ (AUC) von 0,73 (95% Konfidenzintervall 0,61-0,84, $p = 0,001$) (Abbildung 12).

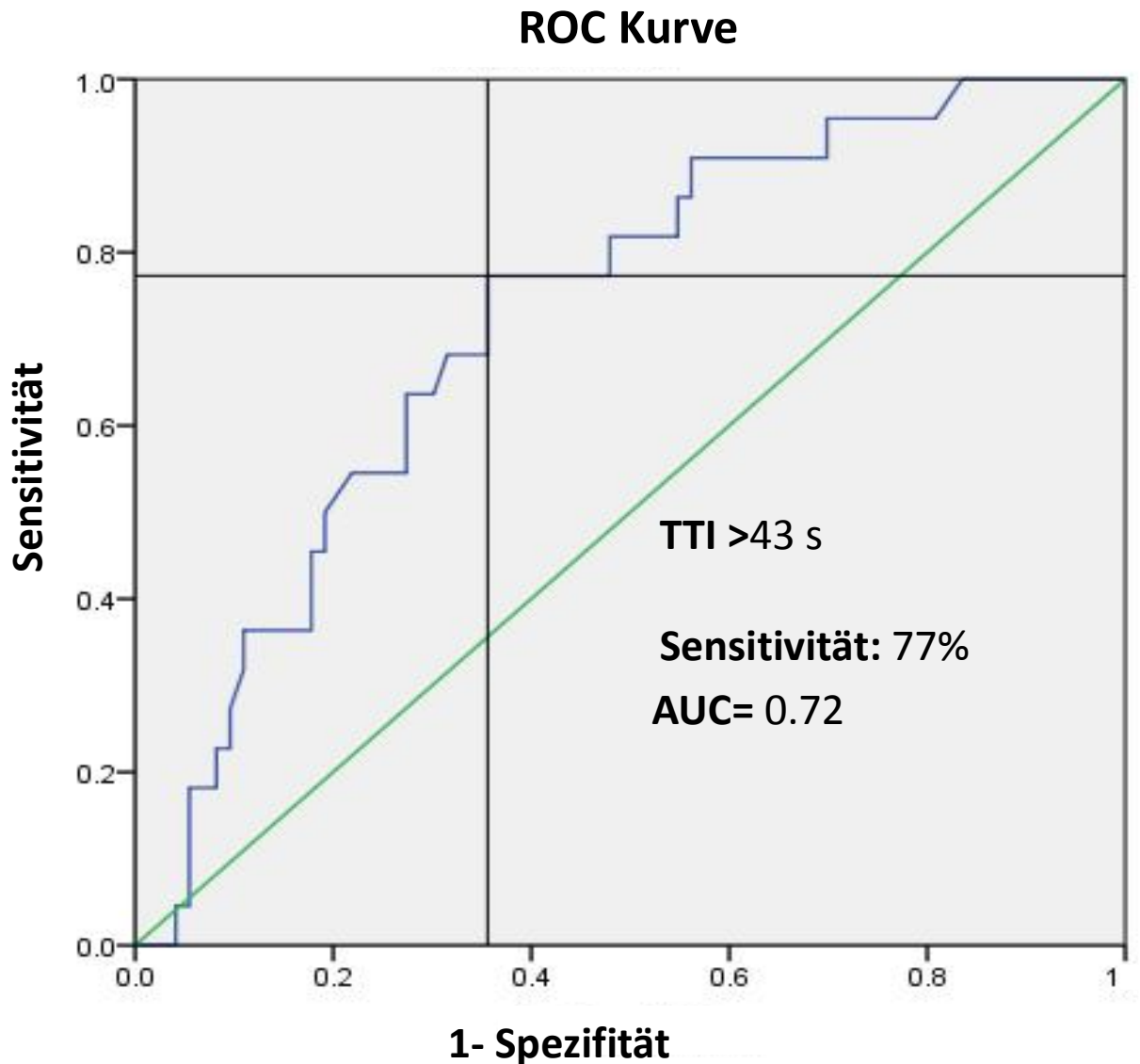


Abbildung 12 – Receiver Operating Characteristic-Kurve ROC / Grenzwertoptimierungskurve

Als optimaler Trennwert wurde eine mTTI ≥ 43 Sekunden ermittelt, welche ein primäres Endpunkt-Ereignis mit 77% Sensitivität und 64% Spezifität vorhersagte. In der multivariablen Analyse konnte als einziger signifikanter Vorhersageparameter eine mTTI ≥ 43 Sekunden gefunden werden.

Multivariate Analyse

	HR (95% CI)	p
Alter	1.05 (0.99-1.10)	0.083
Hypertension	0.86 (0.27-2.71)	0.803
Diabetes Mellitus	0.46 (0.11-1.91)	0.286
KHK	2.94 (0.33-26.09)	0.332
LA-Diameter (pro mm)	1.11 (0.99-1.24)	0.073
TTI>43s	4.51 (1.40-14.51)	0.011
Randomisierungsgruppe	0.59 (0.19-1.79)	0.349

Tabelle 4 – multivariate Analyse

4. Diskussion

4.1. Effektivität der Kryoballon-Ablation in vorangegangenen Studien

4.1.1 Kryoballon Ablation versus anti-arrhythmische Medikation

In der 2013 publizierten prospektiv randomisierten STOP AF Studie wurde die Kryoballon-Ablation der 1. Generation (KB-1) mit medikamentöser anti-arrhythmischer Therapie bei Patienten mit paroxysmalem VHF und Therapieversagen von mindestens einem Membran-aktiven Antiarrhythmikum verglichen. Der primäre Endpunkt umfasste dokumentiertes VHF, sowie eine nicht durch das Protokoll vorgegebene anti-arrhythmische Therapie bzw. Katheterablation von VHF. Nach 12 Monaten zeigte sich eine Überlegenheit der Ablation mit 69,9% Erfolgsrate im Sinne des primären Endpunkts, im Vergleich zu 7,3% im medikamentösen Arm (41).

4.1.2 Kryoballon-Ablation versus RFS-Ablation

In der 2016 veröffentlichten prospektiv randomisierten FIRE AND ICE Studie wurde die Kryoballon-Ablation mit dem bisherigem Goldstandard der RFC-Ablation unter Zuhilfenahme eines 3D-Mappingsystems bei Patienten mit paroxysmalem VHF verglichen (3). Mit 769 randomisierten Patienten ist FIRE AND ICE die größte Vergleichsstudie zwischen diesen beiden Technologien (42). Etwa 2/3 der Patienten im Kryoballon Arm wurden mit dem KB-2 behandelt. Der primäre Endpunkt umfasste

die Zeit bis zum ersten Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie, Einnahme einer antiarrhythmischen Medikation bzw. einer erneuten Katheterablation von VHF.

Bezüglich dieses Endpunktes konnte eine Äquivalenz der beiden Verfahren gezeigt werden (Hazard Ratio 0,96, Konfidenzintervall 0.76-1.22, P für Nicht-Unterlegenheit < 0,001). Hinsichtlich des kombinierten Sicherheitsendpunktes konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (43). Der Kryoballon stellt somit neben der RFS Ablation ein effizientes Werkzeug zur Vorhofflimmerablation dar, die einfachere Handhabung ermöglicht es potentiell auch weniger geübten Elektrophysiologen gute Ergebnisse zu erzielen (44).

4.1.3 Kryoballon Ablation der 1. versus der 2. Generation

Der KB-1 wies eine inhomogene Verteilung des Kühlmittels bezogen auf die frontale Ballon-Hemisphäre auf, was auf die Anzahl und Position der Kühlmittel-Öffnungen innerhalb des Ballons zurückzuführen war (29,30). Dies führte zu einem frontalen Temperatur-Gradienten vom Ballon-Äquator zum distalen Pol mit relativ höheren Temperaturen um die Ballon-Spitze. Dies hatte zur Folge, dass bei exzentrischen Ballon-Positionen relativ zur Längsachse der Pulmonalvene, bzw. bei Abwärtsneigung der Schleuse, Prädilektionsstellen für spätere Leitungslücken entlang der inferioren Zirkumferenz der unteren Pulmonalvenen entstanden (45).

Dieses Problem wurde ab der Einführung des KB-2 im Jahr 2012 (Arctic Front Advance™, Medtronic CryoCath LP) durch eine Verdoppelung (8 statt 4) und Frontalverlagerung der Kühlmittel-Öffnungen mit erhöhtem Kühlmittelfluss gelöst (30), sodass die gesamte frontale Hemisphäre des Ballons nun effizient gekühlt wird.

Es konnte gezeigt werden, dass diese Modifikation zu einer Effektivitätssteigerung in Bezug auf wesentliche prozedurale Parameter führt: Verkürzung von Eingriffs- und Durchleuchtungszeit (im Durchschnitt 98 bzw. 13 Min. in der KB-2 Gruppe) sowie Erhöhung der Rate an „Single-shot“-PVI (84% der Ballon-Applikationen in der KB-2 Gruppe) (30). Entsprechend zeigte eine Studie bei Patienten, die aufgrund einer rezidivierenden atrialen Tachyarrhythmie einem Zweiteingriff unterzogen wurden, dass einerseits die chronische PV-Isolationsrate bei Verwendung des KB-2 signifikant erhöht war, andererseits ließen sich die vormals mit dem KB-1 beobachteten Prädilektionsstellen für Leitungslücken nicht mehr nachweisen (46).

Weiterhin konnte in einer Studie an 105 konsekutiven Patienten gezeigt werden, dass die Verwendung des KB-2 mit einer signifikant höheren klinischen Erfolgsrate bezogen auf das Ausbleiben rezidivierender atrialer Tachyarrhythmien ohne Einnahme eines Anti-Arrhythmikums assoziiert ist (29). Nach einem Jahr Nachbeobachtung betrug die Erfolgsrate 64% in der KB-1 Gruppe, und 84% in der KB-2 Gruppe.

Letzteres ist vergleichbar mit den Ergebnissen in Bezug auf den primären Endpunkt der hier vorliegenden randomisierten Studie, wobei zwischen den beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied nachgewiesen werden konnte: 88% in der ICE-T Gruppe versus 82% in der Kontrollgruppe ($p = 0,8$). Durch das ICE-T Protokoll konnte jedoch, bei vergleichbarer klinischer Erfolgsrate, die prozedurale Effektivität im Sinne einer geringeren Durchleuchtungs- und Prozedurzeit weiter signifikant erhöht werden (Tabelle 2).

4.2. Entwicklung des TTI-Konzeptes zur Dosistitration

Die Möglichkeit der Signalregistrierung aus den Pulmonalvenen während der Kryoablation konnte erstmals in einer 2009 publizierten Studie bei 18 Patienten unter Verwendung des KB-1 gezeigt werden (47). Hierbei kam ein Mapping-Katheter (Promap, Prorhythm) zum Einsatz, welcher aufgrund seines geringen Schaft-Durchmessers (0,9 mm) durch das zentrale Lumen des Kryoballon-Katheters eingeführt werden konnte. Das distale zirkuläre Ende des Katheters mit einem Durchmesser von 15 mm war mit 6 Elektroden bestückt. Mit diesem Katheter gelang eine ausreichende Signalqualität zur Messung der TTI bei 53% der Kryoballon-Applikationen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ineffektive Kryoballon-Applikationen mit nur transienter Isolation der behandelten Pulmonalvene eine signifikant längere TTI aufwiesen (im Mittel 99 Sek.), als solche mit anhaltender Isolation (im Mittel 33 Sek.).

Einen weiteren indirekten Hinweis darauf, dass die TTI einen Prognose-relevanten Parameter bei der Kryoballon-PVI darstellt, lieferten Vergleichsstudien zwischen KB-1 und KB-2 (29,30). Hierbei kam der optimierte Achieve-Katheter zur Anwendung, welcher einen Durchmesser von 20 mm, sowie 10 Elektroden aufweist. Die KB-2 Gruppe in der jeweiligen Studie wies einerseits eine höhere klinische Effektivität in der Nachbeobachtungszeit (29), andererseits eine signifikant kürzere TTI auf: 79 Sek. (KB-1) versus 52 Sek. (KB-2, $p = 0,049$) (30). Darüber hinaus konnte eine deutlich erhöhte Rate an TTI-Messungen bei Verwendung des KB-2 nachgewiesen werden (KB-1: 49%, KB-2: 76%, $p < 0,001$). Dies war darauf zurückzuführen, dass bei der Anwendung des weniger effizient gekühlten KB-1 ein stärkerer axialer Druck ausgeübt werden musste, sodass der zirkuläre Mapping-

Katheter zur Erhöhung der mechanischen Stabilität häufig weit – und damit distal der atrialen Muskellaschen - in die PV eingelegt werden musste (30).

Die hohe Rate an verwertbaren Pulmonalvenen-Signalen unter Verwendung des KB-2 in Verbindung mit dem 20 mm Achieve-Katheter ist eine wichtige Voraussetzung für das in der vorliegenden Studie untersuchte Dosis-Konzept. Hier betrug der kombinierte Anteil an TTI-Messungen in Verbindung mit „Single-shot“-PVI über beide Gruppen 80% der Ballon-Applikationen. Die geeignete Kathetertechnik zur Optimierung der PV-Signalregistrierung wurde von Boveda und Kollegen zusammengefasst (40).

Eine rezente Weiterentwicklung des Kryoballons (3. Generation, KB-3) zielt auf eine noch höhere PV-Signalausbeute hin (48). Hierzu wurde die distale Ballon-Katheterspitze von 13 mm auf 8 mm verkürzt. Dies führte in einer Studie zu einer moderaten Steigerung der PV-Signalregistrierung von 82% auf 90% ($p = 0,016$) (48). Dies erfolgte jedoch auf Kosten einer geringeren Katheterstabilität, sodass bei 8% der Patienten ein Austausch des Achieve-Katheters mit einem steifen Führungsdraht erfolgen musste. Die Bedeutung dieser Entwicklungslinie ist somit noch unklar (48).

Eine mögliche Ursache für die Assoziation einer langen TTI mit der verminderten Durabilität einer Kryoballon-PVI ist ein ungenügender zirkumferentieller Gewebekontakt. Nach dieser Annahme führt ein verbleibender Blutstrom zwischen Segmenten des Ballons und dem Myokard nach dem Start des Gefrierprozesses zu verzögerter Eisbildung bzw. einem verlangsamten Wärmeentzug in diesem Segment. Die Verschluss-Angiografie kann dies nicht in jedem Fall anzeigen, da der Ballon in der Positionierungsphase formbar ist, durch eine Druckerhöhung beim Start des Frierens jedoch seine ursprüngliche Form annimmt. Hierdurch kann es stellenweise zum Verlust des Gewebekontakts kommen. Dies wurde in einer Studie mittels trans-

ösophagealer Doppler-Echokardiografie gezeigt, in der ein erneutes Fluss-Signal zwischen Ballon und Gewebe > 100 Sek. nach Beginn des Frierens nachgewiesen werden konnte (49). Die Unterschiede in der TTI zwischen KB-1 und KB-2 lassen sich durch den allgemein effizienteren Wärmeentzug des KB-2 erklären (30).

In der hier vorliegenden Studie konnte die TTI als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer rezidivierenden atrialen Tachyarrhythmie in der Gesamtkohorte gefunden werden, wobei als optimaler Trennwert eine TTI von 43 Sek. gefunden wurde (Tabelle 4). In einer Studie von Ciconte und Kollegen, welche als Dosisprotokoll eine singuläre Kryoballon-Applikation von 180 Sek. ohne Kontrollgruppe untersuchte, wurde ein sehr ähnlicher TTI-Trennwert von 40 Sek. in Bezug auf die Vorhersage einer rezidivierenden atrialen Tachyarrhythmie gefunden (33). In einer weiteren, nicht-randomisierten Studie welche die Protokolle 1x180 Sek. versus 2x240 Sek. verglich, konnte neben der minimalen Ballon-Temperatur die TTI ebenfalls als unabhängiger Prädiktor für die klinische Erfolgsrate gefunden werden (5).

Es ist bemerkenswert, dass in der hier vorliegenden Studie die TTI der 1. Ballon-Applikation in der Gesamtkohorte als unabhängiger Prädiktor des primären Endpunkts bestehen bleibt, obwohl in der ICE-T Gruppe eine Bonus-Applikation bei langer TTI (> 75 Sek.) bzw. regelhaft eine Bonus-Applikation in der Kontroll-Gruppe erfolgte. Dies deutet darauf hin, dass eine 2. Kryoballon-Applikation die Nachteile einer initial langen TTI nicht vollständig ausgleichen kann. Als Ursachen kommt eine Ödembildung während der 1. Applikation, welche zu einer erhöhten Wanddicke mit mangelnder Transmuralität der 2. Kryoläsion führt in Frage (50). In jedem Fall unterstreicht diese Beobachtung, dass eine TTI von < 43 Sek. angestrebt werden sollte. Die Daten der vorliegenden Studie sprechen also dafür, eine ineffektive

Ballon-Applikation mit langem TTI frühzeitig zu unterbrechen, um eine optimierte Ballon-Position einzunehmen.

4.3. Eingriffssicherheit

Neben der klinischen Effektivität ist die Eingriffssicherheit ein entscheidender Faktor für die Wahl eines Dosisprotokolls. In Summe ergab sich in der vorliegenden Studie ein Trend hinsichtlich einer geringeren Komplikationsrate des ICE-T-Protokolls verglichen mit der Kontroll-Gruppe (6% versus 18%, $p = 0,06$).

4.3.1. Nervus phrenicus-Parese

Die Parese des rechten Nervus phrenicus (NPP) mit Schwächung bzw. Lähmung der rechten Zwerchfellhälfte ist die häufigste Komplikation der Kryoballon-Ablation (51). Dies ist auf den anatomischen Verlauf des rechten Nervus phrenicus (NP) zwischen Vena cava superior bzw. rechtem Atrium und den septalen Pulmonalvenen zurückzuführen. Entscheidend für das Risiko ist der anatomische Abstand zwischen NP und PV-Ostium (52). Zur Vorbeugung dieser Komplikation erfolgt während der Ablation an den septalen PV eine kontinuierliche Stimulation des NP durch einen Elektrodenkatheter in der Vena cava superior (Abbildung 8). Die Kontrolle der stimulierten Zwerchfellbewegung erfolgt einerseits durch manuelle Palpation, andererseits kann über 2 Oberflächenelektroden das Muskelsummenaktionspotential (compound motor action potential, CMAP) der rechten Zwerchfellhälfte abgeleitet werden (53). Eine Abnahme der CMAP Amplitude ist ein Frühzeichen einer NPP.

Wird hier oder via Palpation eine Schwächung der Zwerchfellkontraktionen beobachtet, erfolgt eine sofortige Unterbrechung der Ballon-Kühlung. Die zusätzliche aktive Deflation des Ballons ist hierbei sicher und effektiv, da es dadurch zu einer raschen Wiedererwärmung des Gewebes kommt (54). Durch diese Maßnahmen kommt es in der Regel zu einer Erholung der NP-Funktion während der Prozedur (transiente NPP) (51). Persistierende NPP heilen mehrheitlich innerhalb von 3 Monaten vollständig aus (3). Dies wurde auch in einem Fall in der vorliegenden Studie beobachtet. In Summe traten NPP numerisch häufiger in der Kontrollgruppe mit konstitutiver Bonus-Applikation auf (Kontrollgruppe: 12%, ICE-T Gruppe: 4%, $p = 0,14$, Chi-Square-Test). Auch wenn dieser Unterschied keine statistische Signifikanz erreichte ist hervorzuheben, dass in 2 Fällen der Kontrollgruppe (33%) eine NPP erst während der Bonus-Applikation beobachtet wurde. Hier kann von einer kumulativen Gewebsschädigung ausgegangen werden (51). Dies kann als Hinweis für eine höhere Sicherheit des ICE-T-Protokolls interpretiert werden.

4.3.2. Ösophagus-Läsionen

Aufgrund des anatomischen Verlaufs des Ösophagus mit Kontakt zur linksatrialen Hinterwand bzw. den Pulmonalvenen (55) kann es durch die Kryoballon-PVI (wie auch durch jede andere Energieform) zur Schädigung des Ösophagus kommen (56). Die klinisch gravierendste Form dieser Komplikation ist eine atrio-ösophageale Fistel, welche bezogen auf die Kryoballon-Ablation zwar sehr selten auftritt ($< 1:10000$), aber mit einer hohen Mortalität (64%) assoziiert ist (57).

Relativ häufig (12-19%) wurden jedoch endoskopisch sichtbare Schleimhautläsionen (ESL) nach Einführung des KB-2 gefunden (56,58). Es konnte

gezeigt werden, dass die luminal gemessene Ösophagustemperatur (LET) mit dem Auftreten von ESL assoziiert ist (56). Weiters konnte gezeigt werden, dass die Unterbrechung der Kryoablation bei einer Ösophagustemperatur von $\leq 15^{\circ}\text{C}$ die Inzidenz von ESL signifikant reduziert, ohne die klinische Erfolgsrate zu senken (59). Dieses Protokoll kam auch in der vorliegenden Studie zur Anwendung. Hier betrug die Inzidenz von ESL in der Gesamtpopulation 4%, was die Wirksamkeit einer LET-gesteuerten Kryoballon-Ablation bestätigt (59). Ob der numerische Unterschied von 2% ESL in der ICE-T Gruppe, verglichen mit 4% in der Kontroll-Gruppe ($p = 0,3$) ein Signal für einen zusätzlichen Sicherheitsvorteil für das ICE-T Protokoll darstellt, kann aufgrund der geringen ESL Inzidenz nicht sicher durch diese Studie beantwortet werden und bleibt Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv vorbehalten.

4.3.3. Biomarker

Eine Zeitverlaufsstudie von Plasmaspiegeln kardialer Biomarker nach Kryoablation konnte zeigen, dass in Bezug auf Troponin-T und LDH Spitzenspiegel nach 24 Stunden auftreten (60). In der vorliegenden Studie konnte nach 24 Stunden ein signifikant höherer Anstieg der LDH in der Kontroll-Gruppe nachgewiesen werden, während die Troponin-T-Werte gleichermaßen zwischen den Gruppen erhöht waren (Tabelle 2). Der unterschiedliche Plasmaspiegel der für kardiales Gewebe nicht spezifischen LDH deutet möglicherweise darauf hin, dass in der Kontrollgruppe mit konstitutiver Bonus-Applikation extrakardiale Gewebe vermehrt zu Schaden kommen. Eine ähnliche Biomarker-Kinetik nach Kryoballon-Ablation wurde beim Vergleich des KB-1 mit dem effizienter gekühlten KB-2 gefunden (60).

4.4. Limitationen der Studie

Da es zuvor keine vergleichbaren Daten zur Verwendung eines individualisierten Dosisprotokolls mit dem Kryoballon der 2. Generation gab, auf deren Basis eine Fallzahlberechnung hätte erfolgen können, handelt es sich bei der Studie um eine Pilotstudie. Zur Verifizierung der Hypothese sind daher weitere Studien mit einer größeren statistischen Leistung (Power) erforderlich. Die Daten dieser Studie wurden in nur einem Zentrum von einer kleinen Anzahl Untersuchern erhoben. Da die Ergebnisse der Vorhofflimmerablation auch Untersucherabhängig sein können, müssten, neben dem Einschluss einer größeren Anzahl von Patienten, auch multizentrische Studien erfolgen.

Die Weiterentwicklung des KB in der 4. Generation (Arctic Front Advance Pro™ Medtronic) verspricht eine verbesserte Visualisierung der PV Signale mit einer sichereren Detektion der TTI durch eine kürzere Spitze. Die Nutzung des KB-2, wie in dieser Studie erfolgt, könnte somit nicht zu einer optimalen Erfassung der TTI geführt haben. Hierzu ist einzuwenden, dass auch mit dem KB-2 bei entsprechender Handhabung in 97,7% der Fälle eine Echtzeit Darstellung aus der PV gelingen kann (40).

Im Protokoll der Studie sind keine initialen Kälteabgaben von <240 sek. vorgesehen, es kann daher auch keine Aussage darüber getroffen werden, ob nicht auch eine kürzere Applikation vergleichbare Ergebnisse liefern würde. Die Technik der aktiven Deflation, sowie das Monitoring des CMAP zur Verhinderung von Phrenicus Läsionen, wurden nicht systematisch durchgeführt.

Die Dokumentation der Rezidive erfolgte durch Langzeit EKGs in 3-Monats Abständen, oder bei außerplanmäßiger Vorstellung des Patienten bei Beschwerden.

Episoden asymptomatischen Vorhofflimmerns oder kurze Rezidive mit Konversion vor EKG Dokumentation wurden somit gegebenenfalls nicht erfasst. Die tatsächliche Rezidivrate ist daher möglicherweise unterschätzt, wobei dies für beide Gruppen gleichermaßen gilt.

4.5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde ein individualisiertes Dosis Protokoll bei der Katheterablation mit dem Kryoballon der 2. Generation im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit konstitutioneller Dosis auf Effektivität und Sicherheit untersucht.

Die vorliegenden Daten zeigen gleichermaßen gute Ergebnisse hinsichtlich der Rezidivrate im Verlauf beider Gruppen. In der Sicherheit gab es keine signifikanten Unterschiede, obschon sich bei den insgesamt seltenen Komplikationen numerisch mehr Ereignisse in der Kontrollgruppe zeigten. Das individualisierte Protokoll bietet jedoch einen Vorteil in der prozeduralen Effektivität des Eingriffs mit geringeren Eingriffs- und Durchleuchtungszeiten. Als einziger signifikanter Prädiktor für die Effektivität des Eingriffes konnte die TTI ermittelt werden.

Als Beitrag zur optimalen Dosisfindung im Rahmen der Kryoablation von Vorhofflimmern legen die Ergebnisse dieser Studie die Anwendung eines individualisierten Protokolls gegenüber einer regelhaften Bonusapplikation nahe.

V. Literaturverzeichnis

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7;37(38):2893–962.
2. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10):659–66.
3. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. FIRE & ICE - Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Apr 4;0(0):null.
4. Heeger C-H, Wissner E, Wohlmuth P, Mathew S, Hayashi K, Sohns C, et al. 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*. 2016 Apr 16;105(9):774–82.
5. Ciconte G, Sieira-Moret J, Hacıoglu E, Mugnai G, Di Giovanni G, Velagic V, et al. Single 3-Minute versus Double 4-Minute Freeze Strategy for Second-Generation Cryoballoon Ablation: A Single-Center Experience: Single 3 vs. Double 4 Strategy in CB ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016 Jul;27(7):796–803.

6. Mörtzell D, Malmborg H, Lönnerholm S, Jansson V, Blomström-Lundqvist C. Acute and long-term efficacy and safety with a single cryoballoon application as compared with the standard dual application strategy: a prospective randomized study using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with symptomatic atrial fibrillation. *EP Eur* [Internet]. 2018 [cited 2018 Feb 10]; Available from: <https://academic.oup.com/europace/advance-article/doi/10.1093/europace/euy014/4840714>
7. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837–47.
8. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep 14;34(35):2746–51.
9. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014 Jun 16;6:213–20.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D’Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998 Sep 8;98(10):946–52.

11. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I-L, Frøbert O, Henriksson KM, Edvardsson N, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013 Apr;34(14):1061–7.
12. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):359–64.
13. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, et al. Driver Domains in Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* [Internet]. 2014 Jul 15 [cited 2014 Jul 17]; Available from: <http://circ.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005421>
14. Lim HS, Hocini M, Dubois R, Denis A, Derval N, Zellerhoff S, et al. Complexity and Distribution of Drivers in Relation to Duration of Persistent Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Mar 14;69(10):1257–69.
15. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*. 1995 Oct 1;92(7):1954–68.
16. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, et al. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*. 2012 Apr 29;44(6):670–5.

17. Olesen MS, Nielsen MW, Haunsø S, Svendsen JH. Atrial fibrillation: the role of common and rare genetic variants. *Eur J Hum Genet*. 2014 Mar;22(3):297–306.
18. Sinner MF, Tucker NR, Lunetta KL, Ozaki K, Smith JG, Trompet S, et al. Integrating Genetic, Transcriptional, and Functional Analyses to Identify 5 Novel Genes for Atrial Fibrillation. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circulation*. 2014 Oct 7;130(15):1225–35.
19. Nattel S, Harada M. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jun;63(22):2335–45.
20. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *CHEST J*. 2010;137(2):263–272.
21. Investigators TAFI of RM (AFFIRM). AFFIRM - A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002 Dec 5;347(23):1825–33.
22. Investigators TA. Relationships Between Sinus Rhythm, Treatment, and Survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1509–13.

23. Anter E, Jessup M, Callans DJ. Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2516–25.
24. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJGM, Tuininga YS, Tijssen JGP, Alings AM, et al. RACE II - Lenient versus Strict Rate Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1363–73.
25. Arentz T. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003 May;24(10):963–9.
26. Andrade JG, Dubuc M, Guerra PG, Macle L, Mondésert B, Rivard L, et al. The Biophysics and Biomechanics of Cryoballoon Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:1162–8.
27. Chun KRJ, Fürnkranz A, Metzner A, Schmidt B, Tilz R, Zerm T, et al. Cryoballoon pulmonary vein isolation with real-time recordings from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Nov;20(11):1203–10.
28. Chun K-RJ, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Köster I, et al. The “single big cryoballoon” technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J*. 2009 Mar;30(6):699–709.
29. Fürnkranz A, Bordignon S, Dugo D, Perotta L, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, et al. Improved 1-Year Clinical Success Rate of Pulmonary Vein Isolation with the

Second-Generation Cryoballoon in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014 Aug 1;25(8):840–4.

30. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Gunawardene M, Schulte-Hahn B, Urban V, et al. Improved Procedural Efficacy of Pulmonary Vein Isolation Using the Novel Second-Generation Cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013 May 1;24(5):492–7.

31. Aryana A, Kenigsberg DN, Kowalski M, Koo CH, Lim HW, O’Neill PG, et al. Verification of a Novel Atrial Fibrillation Cryoablation Dosing Algorithm Guided by Time-to-Pulmonary Vein Isolation: Results from the Cryo-DOSING Study (Cryoballoon-ablation DOSING Based on the Assessment of Time-to-Effect and Pulmonary Vein Isolation Guidance). *Heart Rhythm* [Internet]. 2017 [cited 2017 Jun 25]; Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527117307671>

32. Chierchia G-B, Di Giovanni G, Sieira-Moret J, de Asmundis C, Conte G, Rodriguez-Mañero M, et al. Initial experience of three-minute freeze cycles using the second-generation cryoballoon ablation: acute and short-term procedural outcomes. *J Interv Card Electrophysiol Int J Arrhythm Pacing*. 2013 Dec 7;

33. Ciconte G, de Asmundis C, Sieira J, Conte G, Di Giovanni G, Mugnai G, et al. Single Three-Minutes Freeze for Second-Generation Cryoballoon Ablation: One-Year Follow-Up Following Pulmonary Vein Isolation. *Heart Rhythm*. 2015;15:673–80.

34. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perrotta L, Dugo D, De Lazzari M, et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *Europace*. 2015 Apr 1;17(4):574–8.
35. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Böhmig M, Böhmer M-C, Bode F, et al. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2013 Jun;10(6):789–93.
36. Chun KJ, Bordignon S, Gunawardene M, Urban V, Kulikoglu M, Schulte-Hahn B, et al. Single Transseptal Big Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation using an Inner Lumen Mapping Catheter. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:1304–11.
37. Chun K-RJ, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Koster I, et al. The “single big cryoballoon” technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *Eur Heart J*. 2008 Aug 18;30(6):699–709.
38. Kuck K-H, Fürnkranz A. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Dec;21(12):1427–31.
39. Fürnkranz A, Bordignon S, Böhmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L, et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature–

guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015 Feb;12(2):268–74.

40. Boveda S, Providência R, Albenque J-P, Combes N, Combes S, Hireche H, et al. Real-time assessment of pulmonary vein disconnection during cryoablation of atrial fibrillation: can it be “achieved” in almost all cases? *Europace*. 2014 Jun;16(6):826–33.

41. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, Irwin JM, Champagne J, Guerra PG, et al. STOP AF - Cryo Balloon Ablation of Pulmonary Veins for Paroxysmal Atrial Fibrillation: First Results of the North American Arctic Front STOP AF Pivotal Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 13;61:1713–23.

42. Buiatti A, Olshausen G von, Barthel P, Schneider S, Luik A, Kaess B, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation: an updated meta-analysis of randomized and observational studies. *Europace*. 2016 Oct 4;euw262.

43. Kuck K-H, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, et al. FIRE AND ICE - Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2235–45.

44. Providencia R, Defaye P, Lambiase PD, Pavin D, Cebon J-P, Halimi F, et al. Results from a multicentre comparison of cryoballoon vs. radiofrequency ablation for

paroxysmal atrial fibrillation: is cryoablation more reproducible? EP Eur. 2017 Jan 1;19(1):48–57.

45. Fürnkranz A, Chun KRJ, Nuyens D, Metzner A, Köster I, Schmidt B, et al. Characterization of conduction recovery after pulmonary vein isolation using the “single big cryoballoon” technique. Heart Rhythm Off J Heart Rhythm Soc. 2010;7(2):184–90.

46. Bordignon S, Furnkranz A, Perrotta L, Dugo D, Konstantinou A, Nowak B, et al. High rate of durable pulmonary vein isolation after second-generation cryoballoon ablation: analysis of repeat procedures. Europace. 2015 May 1;17(5):725–31.

47. Chun KRJ, Fürnkranz A, Metzner A, Schmidt B, Tilz R, Zerm T, et al. Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation with Real-Time Recordings from the Pulmonary Veins. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009 Nov 1;20(11):1203–10.

48. Fürnkranz A, Bologna F, Bordignon S, Perrotta L, Dugo D, Schmidt B, et al. Procedural characteristics of pulmonary vein isolation using the novel third-generation cryoballoon. Europace. 2016 Mar 2;euw012.

49. Siklódy CH, Minners J, Allgeier M, Allgeier H-J, Jander N, Weber R, et al. Cryoballoon Pulmonary Vein Isolation Guided by Transesophageal Echocardiography: Novel Aspects on an Emerging Ablation Technique. J Cardiovasc Electrophysiol. 2009 Nov;20(11):1197–202.

50. Baran J, Lewandowski P, Smarż K, Sikorska A, Zaborska B, Kułakowski P. Acute Hemodynamic and Tissue Effects of Cryoballoon Ablation on Pulmonary Vessels: The IVUS-Cryo Study. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2017 Jun 25 [cited 2019 Feb 11];6(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5669196/>
51. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Perrotta L, Dugo D, De Lazzari M, et al. Incidence and characteristics of phrenic nerve palsy following pulmonary vein isolation with the second-generation as compared with the first-generation cryoballoon in 360 consecutive patients. *Europace*. 2015 Apr;17(4):574–8.
52. Canpolat U, Aytemir K, Hızal M, Hazırolan T, Yorgun H, Şahiner L, et al. Imaging before cryoablation of atrial fibrillation: is phrenic nerve palsy predictable? *Europace* [Internet]. 2013 Jun 5 [cited 2013 Jun 10]; Available from: <http://europace.oxfordjournals.org/content/early/2013/06/05/europace.eut155>
53. Franceschi F, Dubuc M, Guerra PG, Delisle S, Romeo P, Landry E, et al. Diaphragmatic electromyography during cryoballoon ablation: a novel concept in the prevention of phrenic nerve palsy. *Heart Rhythm* [Internet]. 2011 Jan [cited 2011 Jan 28];doi. Available from: <http://www.heartrhythmjournal.com/article/PIIS154752711100049X/abstract?rss=yes>
54. Ghosh J, Sepahpour A, Chan KH, Singarayar S, McGuire MA. Immediate balloon deflation for prevention of persistent phrenic nerve palsy during pulmonary vein isolation by balloon cryoablation. *Heart Rhythm*. 2013 May;10(5):646–52.

55. Tsao H-M, Wu M-H, Higa S, Lee K-T, Tai C-T, Hsu N-W, et al. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2581–7.
56. Fürnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, Böhmig M, Böhrer M-C, Bode F, et al. Luminal esophageal temperature predicts esophageal lesions after second-generation cryoballoon pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2013 Feb 18;10:789–93.
57. John RM, Kapur S, Ellenbogen KA, Koneru JN. Atrio-esophageal fistula formation with cryo-balloon ablation is most commonly related to the left inferior pulmonary vein. *Heart Rhythm* [Internet]. 2016 [cited 2016 Oct 26]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1547527116309365>
58. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C, et al. Increased Incidence of Esophageal Thermal Lesions Using the Second-Generation 28-mm Cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Aug 1;6(4):769–75.
59. Fürnkranz A, Bordignon S, Böhmig M, Konstantinou A, Dugo D, Perrotta L, et al. Reduced incidence of esophageal lesions by luminal esophageal temperature-guided second-generation cryoballoon ablation. *Heart Rhythm*. 2015;12:268–74.

60. Bordignon S, Fürnkranz A, Dugo D, Perrotta L, Gunawardene M, Bode F, et al. Improved lesion formation using the novel 28 mm cryoballoon in atrial fibrillation ablation: analysis of biomarker release. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2014 Jan 19;(Jan 19. [Epub ahead of print]).

VI. Materialien

- Temperatursonde - SensiTherm, St. Jude Medical
- Oktapolarer Elektrodenkatheter - Inquiry, St. Jude Medical
- SL1 Schleuse - St. Jude Medical
- Multipurpose Katheter - Cordis
- Kryoballon Schleuse - FlexCath Advance, Medtronic
- Kryoballon 2. Generation - Arctic Front Advance, Medtronic
- Zirkulärer Elektrodenkatheter - Achieve, 20 mm, Medtronic

VII. Ethikvotum

Die folgenden Untersuchungen wurden durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen mit dem Schreiben vom 15.08.2013, EK Nr. / Aktenzeichen FF 70/2013 genehmigt:

1. Untersuchung: Präprozedural, sowie Tag -2 - 0

Körperliche Untersuchung, Blutentnahme (30ml): Blutbild, INR, Kreatinin, Transaminasen, Elektrolyte, TSH, sowie eine Transoesophageale Echokardiographie zum Ausschluss intrakardialer Thromben.

2. Untersuchung: Tag 0

Pulmonalvenenisolation

3. Untersuchung: Tag 1-3

Transthorakale Echokardiographie zum Ausschluss eines Perikardergusses, Langzeit EKG für 24 Stunden, eine Gastrooesophagusoskopie zur Detektion Oesophagealer Läsionen, Blutentnahme (20 ml) Blutbild, Kreatinin, Troponin, LDH

4. Untersuchung: 3 Monate nach PVI

Anamnese, körperliche Untersuchung, 12 Kanal EKG, Transthorakale Echokardiographie, Langzeit-EKG für 72 Stunden

5. Untersuchung: 6 Monate nach PVI

Anamnese, körperliche Untersuchung, 12 Kanal EKG, Transthorakale Echokardiographie, Langzeit-EKG für 72 Stunden

6. Untersuchung: 12 Monate nach PVI

Anamnese, körperliche Untersuchung, 12 Kanal EKG, Transthorakale
Echokardiographie, Langzeit-EKG für 72 Stunden

VIII. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Marie Fürnkranz, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift mit dem Titel

Untersuchung eines individualisierten Dosisprotokolls in der Pulmonalvenenisolation
mit dem Kryoballon auf Effektivität und Sicherheit

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Alle von mir genutzten Quellen sind angegeben, wörtliche oder sinngemäße Zitate als solche gekennzeichnet.

Frankfurt am Main, den 22.08.2019

Marie Fürnkranz

IX. Danksagung

Zuallererst gilt mein herzlichster Dank meinem Doktorvater PD Dr. med. KR Julian Chun für seine Betreuung, Unterstützung sowie steten Ansporn und Motivation. Außerdem dafür, dass er mich bei meinem Start ins Berufsleben begleitet hat.

Dem elektrophysiologischen Team des CCB, das diese Studie ermöglicht hat und von dem mir jeder einzelne stets helfend zur Seite stand: den Dres. Fabrizio Bologna, Stefano Bordignon, Shaojie Chen, Daniela Dugo, Laura Perrotta, PD Boris Schmidt, Britta Schulte-Hahn und den Schwestern und Pflegern des Herzkatheterlabors möchte ich ganz herzlich danken. Ebenso dem gesamten Team der Kardiologischen Station sowie der Praxis für die Nachsorge der Patienten.

Den Kollegen der Gastroenterologie um Prof. Dr. med. Dignaß für die Endoskopische Abklärung und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke meinem Mann Alexander, dass er mir auf meinem Weg durch die Elektrophysiologie stets zur Seite stand und wenn nötig Licht ins Dunkel brachte. Danke für Deine Unterstützung.

Meinen Eltern, dass sie mir den Rücken freigehalten und manchen Nachmittag am Schreibtisch ermöglicht haben.

Meinen lieben Freunden, die oft auch Kollegen und Kommilitonen sind und waren, für den gemeinsamen Weg und ihr offenes Ohr. Lisa im Besonderen für ihren Grund und Aufbaukurs Formatieren.

X. Lebenslauf



Name: Marie Fürnkranz, geb. Stich
Geburtsdatum: 27/07/1986
Geburtsort: Frankfurt am Main
Nationalität: Deutsch
Adresse: Gartenstraße 107, 60596 Frankfurt am Main

Akademische Ausbildung

2014 – 2019 Doktorandin im Cardioangiologischen Centrum Bethanien/
Markus Krankenhaus Frankfurt unter Betreuung von PD
Dr. med. KRJ Chun

2006 - 2013

Johann Wolfgang Goethe Universität Frankfurt/M

- Beginn des Studiums der Humanmedizin Oktober 2006
- erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung August 2009
- Praktisches Jahr Klinikum Frankfurt Höchst und Praxis Wunder/Jansen, Frankfurt am Main
- Staatsexamen Dezember 2013

Berufliche Laufbahn

Ab September 2019

Assistenzärztin Innere Medizin/Gastroenterologie

Asklepios Langen

Oktober 2016 –

Assistenzärztin Innere Medizin/Kardiologie

Oktober 2018

Universitätsklinikum Düsseldorf

- Elternzeit ab 09/17

Juli 2014 – August 2016

Assistenzärztin Innere Medizin/Kardiologie

Markus Krankenhaus Frankfurt/M

Weitere Arbeitsstellen

März 2014 – Juni 2014

Kern Medical Engineering GmbH Frankfurt/M

- Ärztin in der Betriebsmedizinischen Vorsorge

2012 - 2013

Feuerwehr Frankfurt am Main

- Dozentin für Internistische Notfälle im Rettungsdienst i. R. der Rettungsassistentenausbildung

2011 - 2013

Ärztlicher Bereitschaftsdienst Langen – Dreieich

- Studentische Mitarbeiterin

Schulische Ausbildung

1998 –2006

Bertha-von-Suttner Schule Mörfelden-Walldorf

- Abitur 2006

Frankfurt am Main, den 22.08.2019

Marie Fürnkranz

XI. Publikationen

Chun KRJ, **Stich M**, Fürnkranz 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. 2017;14:495–500

Vorträge mit Abstractpublikation:

Individualized Cryoballoon Energy PV isolation guided by real Time PV recordings – the randomized ICE T trial. KRJ Chun, **M Stich**, A Fürnkranz, S Bordignon, L

Perrotta, D Dugo, F Bologna, B Schmidt,

Late Breaking Clinical Trials, Cardiostim, Nice, 08.06.2016

Poster mit Abstractpublikation:

M. Stich, F. Bologna, S. Bordignon, L. Perrotta, D. Dugo, B. Schmidt, KRJ. Chun, A. Fürnkranz:

Signifikante Reduktion der Strahlendosis der Kryoballon- Pulmonalvenen-Isolation durch ein einfaches Protokoll

Annual meeting of the German Society of Cardiology (DGK), HT-Berlin-2016 (Poster)

A. Fürnkranz, **M. Stich**, L. Perrotta, D. Dugo, F. Bologna, S. Bordignon, B. Schmidt,
KRJ. Chun

Time-to-Isolation" (TTI) ist ein Prädiktor für den Erfolg der Kryoballon-
Pulmonalvenen-Isolation - Resultate einer prospektiv randomisierten Studie
Annual meeting of the German Society of Cardiology (DGK), HT-Berlin-2016

D. Dugo, S. Bordignon, L.Perrotta, F. Bologna, **M. Stich**, A. Fürnkranz, B.
Schmidt, KRJ. Chun:

Individualized Cryoballoon Energy pulmonary vein isolation guided by real time PV
recordings: data from 307 consecutive patients
Annual meeting of the German Society of Cardiology (DGK), HT-Berlin-2016