

Aus dem
CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik für Kardiologie
Klinikdirektor: Prof. Dr. med. Ulf Landmesser

Habilitationsschrift

**Neue Aspekte der kathetergeführten Ablation von
Vorhofflimmern mittels Kryoballon Technik**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das
Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der
Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Verena Tscholl

Eingereicht:	Mai 2022
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Thomas Rostock
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Philipp Sommer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	III
Einleitung	1
1. Vorhofflimmern: Epidemiologie und Diagnose	1
2. Therapie von Vorhofflimmern.....	1
3. Katheterablation von Vorhofflimmern.....	3
4. Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon-Technik.....	4
Fragestellung	8
Wissenschaftliche Arbeiten	9
1. 2-Jahres Erfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern	9
2. Untersuchung der akuten Erfolgsrate, der Sicherheit und der Langzeiterfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem gemeinsamen linken Pulmonalvenenostium.....	17
3. Die Verwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern, welche eine Ablation mittels Kryoballon-Technik erhalten haben.....	27
4. Erfolgsrate und Sicherheit der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten über 75 Jahren	34
5. Wie hoch ist die Erfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik wirklich? Ergebnisse eines Follow-ups mit kontinuierlichem atrialen Monitorings anhand implantierbarer Rhythmusgeräte.....	42
Diskussion	51
1. Langzeiterfolgsrate der Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik	51
2. Erfolgsrate der Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik bei speziellen Patientengruppen.....	54
3. Periprozedurale Sicherheit der Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit direkten oralen Antikoagulantien	56
Zusammenfassung	58
Literatur	59
Danksagung	65
Erklärung	67

Abkürzungen

ACT - activated clotting time

DOAC - Direkte orale Antikoagulantien

EKG - Elektrokardiogramm

INR - International Normalized Ratio

PVI - Pulmonalvenenisolation

RF - Radiofrequenz

Einleitung

1. Vorhofflimmern: Epidemiologie und Diagnose

Vorhofflimmern ist die häufigste bekannte Herzrhythmusstörung weltweit und bleibt, obwohl die Therapieoptionen ständig erweitert werden, eine der häufigsten Ursachen für ischämische Schlaganfälle, Herzinsuffizienz und kardiovaskuläre Morbidität.¹⁻⁴ Das Risiko, Vorhofflimmern zu entwickeln, nimmt mit dem Alter zu und deshalb wird die Patientenzahl aufgrund der demographischen Entwicklung der Bevölkerung weiter steigen.⁵

Patienten mit Vorhofflimmern haben aufgrund der Symptomatik eine stark eingeschränkte Lebensqualität.^{6, 7} Die Symptome variieren interindividuell und reichen von Palpitationen, Dyspnoe, Angina Pectoris, Abgeschlagenheit, Schlafstörung bis hin zu psychosozialen Stress.⁷⁻¹¹ Die Diagnose Vorhofflimmern wird anhand eines 12-Kanal EKGs mit dem folgenden typischen Muster gestellt: unregelmäßiges RR-Intervall und keine deutlich erkennbaren P-Wellen.⁵ Um die Diagnose sicher stellen zu können, muss dieses für mindestens 30 Sekunden lang anhalten.⁵

2. Therapie von Vorhofflimmern

Um Patienten vor Schlaganfällen zu schützen, ist eine orale Antikoagulation notwendig. Diese kann mit Vitamin-K-Antagonisten oder Nicht-Vitamin-K-Antagonisten, den sogenannten direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) durchgeführt werden, welche nachweislich die Schlaganfallrate und Mortalität

senken^{12, 13} In einer kürzlich publizierten Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass DOACs sicherer sind als Vitamin-K-Antagonisten, weswegen in den aktuellen Richtlinien mit einer Klasse 1 A Empfehlung bei Patienten, die neu auf eine orale Antikoagulation eingestellt werden, DOACs den Vitamin-K-Antagonisten vorzuziehen sind.¹³⁻¹⁹

Neben der Schlaganfallprävention sind es weitere Therapieziele, die Symptomatik der Patienten zu lindern und die Patienten vor einer Tachykardiomyopathie zu schützen, beziehungsweise diese zu behandeln. Hierfür gibt es zwei Therapiestrategien. Die sogenannte Rhythmuskontrolle, bei der versucht wird, die Patienten in den normalen Rhythmus, den Sinusrhythmus, zu bringen und zu halten oder die sogenannte Frequenz-Kontrolle. Bei der Frequenz-Kontrolle bleibt der Patient im Vorhofflimmern und das Therapieziel ist es, die durchschnittliche Herzfrequenz auf <110/min zu senken, um eine Tachykardiomyopathie zu verhindern¹⁹. Eine rhythmuserhaltende Therapie ist dann indiziert, wenn der Patient, trotz adäquater Herzfrequenz-Kontrolle, weiterhin symptomatisch ist.²⁰ Hierfür stehen verschiedenste antiarrhythmische Medikamente zu Verfügung, welche je nach Begleiterkrankung der Patienten eingesetzt werden können.⁵

Der Einsatz antiarrhythmischer Medikamente ist jedoch limitiert. Klasse Ic Antiarrhythmika wie Flecainid und Propafenon könnten nur bei Patienten ohne Herzinsuffizienz oder relevanter koronarer Herzerkrankung eingesetzt werden.²¹ Amiodaron, eines der effektivsten antiarrhythmischen Medikamente, ist durch das ausgeprägte Nebenwirkungsprofil (QT-Zeit Verlängerung und Gefahr von Torsades de pointes, Lungenfibrose, Leberinsuffizienz, Korneaablagerungen, erhöhte dermale Photosensibilität, Schilddrüsen-Funktionsstörungen) für eine Langzeittherapie ungeeignet.^{22, 23} Eine zusätzliche Limitation der antiarrhythmischen Therapie ist, dass die Rezidivrate

bei einer antiarrhythmischen Therapie im Rahmen einer Langzeittherapie sehr hoch ist.²⁴⁻²⁶ Aufgrund dieser Limitation ist die Katheterablation als effektive rhythmuserhaltende Therapie zunehmend in den Vordergrund gerückt, zumal sich die Komplikationsrate nicht wesentlich von der antiarrhythmischen Therapie unterscheidet.^{27, 28}

3. Katheterablation von Vorhofflimmern

Im Jahre 1998 wurde erstmals von Haissaguerre et al. beschrieben, dass das Vorhofflimmern durch Extrasystolen aus den Pulmonalvenen getriggert wird.²⁹ Somit wurde der Meilenstein für die zukünftige Pulmonalvenenisolation (PVI) gesetzt.³⁰ Mittlerweile ist die PVI eine etablierte Therapie zur Behandlung von symptomatischem paroxysmalen, persistierenden und lang-persistierenden Vorhofflimmern. Die Katheterablation wurde früher vor allem bei Patienten empfohlen, die eine Kontraindikation gegen eine antiarrhythmische Therapie hatten oder bei Patienten, die unter der antiarrhythmischen Therapie ein Vorhofflimmer-Rezidiv hatten.^{28, 31-36}

Mittlerweile konnte jedoch gezeigt werden, dass Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern in erfahrenen Zentren von einer Katheterablation als „first-line“ Therapie profitieren.^{27, 37, 38} Auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und lang-persistierendem Vorhofflimmern konnte eine geringere Rezidivrate nach Katheterablation im Vergleich zur antiarrhythmischen Therapie gezeigt werden.³⁸⁻⁴²

Das Ziel der Katheterablation von Vorhofflimmern, der sogenannten Pulmonalvenenisolation (PVI), ist die elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom linken Vorhof. Die beste Erfolgsrate wird dann erreicht, wenn eine

zirkumferentielle Läsion um das gesamte Pulmonalvenen-Ostium gezogen wird. Eine fokale Ablation im Bereich der Pulmonalvenen zeigte sich als weniger effektiv und war mit einer höheren Komplikationsrate vergesellschaftet.⁴³⁻⁴⁶ Diese zirkumferentielle Läsion und somit elektrische Isolation kann mithilfe unterschiedlicher Techniken erreicht werden. Man unterscheidet die Punkt-für-Punkt Ablation oder Durchführung von linearen Läsionen mithilfe von Radiofrequenz-Technik, oder die sogenannte Kryoballon-Technik.^{47, 48} Die Punkt für Punkt Ablation mittels Radiofrequenz-Energie ist die bisher weltweit am häufigsten angewandte Ablationstechnik.⁴⁹ Wie der Name vermuten lässt, wird mit einem gekühlten Katheter Punkt für Punkt eine zelluläre Nekrose im Bereich des Pulmonalvenenostiums durch Hitzeeinwirkung herbeigeführt.⁵⁰ Ein Vorteil der Radiofrequenz (RF)-Ablation ist eine geringe Durchleuchtungsdauer und somit geringe Strahlenbelastung für den Patienten und den Untersucher, da vor der Ablation ein elektro-anatomische Mapping durchgeführt wird, an dem sich der Untersucher bei der Ablation orientieren kann.⁵⁰ Die RF-Ablationstechnik bedarf eines extensiven Trainings und ist deswegen an erfahrenen Zentren gebunden, was eine Limitation der RF-Ablation darstellen kann.⁵⁰

4. Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon-Technik

In den vergangenen Jahren hat sich die PVI mittels Kryoballon-Technik als eine effektive Alternative zur RF-Ablation entwickelt. Der Vorteil der Kryoballon-Technik ist die sogenannte „Single-Shot“ Technik, bei der durch einen Ballon, der an das Pulmonalvenenostium appliziert wird, eine zirkuläre zelluläre Nekrose und somit Läsion durch Kälte erreicht wird.⁵⁰ Es bedarf somit keiner aufwändigen Punkt-für-Punkt Ablation.

Die Kryoballon-Ablation wird meist unter einer flachen Narkose mittels Propofol durchgeführt. Jeder Patient erhält vor der Untersuchung eine transösophageale Echokardiographie, um eventuell bestehende Thromben im Bereich des linken Vorhofohres auszuschließen. Es erfolgte eine venöse Punktion der Leiste und eine einfache transseptale Punktion. Wichtig ist eine ausreichende Antikoagulation intraprozedural, um das Schlaganfallrisiko so gering wie möglich zu halten. Hierfür wird Heparin verabreicht und eine Ziel-ACT (activated clotting time) von >300 angestrebt. Über eine steuerbare Schleuse wird der Kryoballon über den Spiral-Katheter (Achieve, Medtronic) vorgebracht. Vor dem Pulmonalvenenostium wird der Kryoballon inflatiert und sachte gegen das Pulmonalvenenostium gedrückt. Eine Okklusion der Pulmonalvene durch den Ballon wird mittels Kontrastmittelgabe bestätigt. Anschließend erfolgt die Kühlung des Ballons auf -40 bis -60 Grad Celsius. Der Endpunkt ist dann erreicht, wenn im Spiral-Katheter nach 30-minütiger Wartezeit eine Pulmonalvenenisolation bestätigt ist. Während der Ablation der rechten septalen Pulmonalvenen erfolgt eine kontinuierliche Stimulation mittels eines diagnostischen Katheters in der Vena Cava superior. Das dabei entstehende Zwerchfellzucken wird durch eine taktile Rückmeldung und intermittierender Durchleuchtung bestätigt. Dies wird zur Vermeidung der Komplikation einer Phrenikusparese durchgeführt.

Präklinische und klinische Studien haben gezeigt, dass mittels Kryoballon-Technik eine Pulmonalvenenisolation effektiv durchgeführt werden kann.^{51, 52}

In der prospektiv, randomisierten, multizentrischen Studie STOP-AF⁵³ konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern eine PVI mittels Kryoballon-Technik eine Erfolgsrate von 69,9% im Sinne einer Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern nach 12 Monaten aufweist. Bei dieser Studie wurde der Kryoballon der ersten Generation verwendet. Der Kryoballon

der zweiten Generation wurde daraufhin entwickelt und sollte die Ablationsläsion durch eine Vergrößerung der Kühlfläche auf dem Ballon nochmal verbessern.⁵⁴⁻⁵⁸ Es konnte gezeigt werden, dass die zweite Generation auch in Hinblick auf den Outcome einen Vorteil brachte.⁵⁹

Stellt man einen Vergleich zwischen der Erfolgsrate im Sinne einer Vorhofflimmerfreiheit bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern mit einer medikamentös antiarrhythmischen Therapie, zeigt sich ein signifikant höhere Effektivität in der Ablationsgruppe.⁶⁰ Zu ähnlichen Ergebnissen kommt die kürzlich präsentierte Studie von Velagic et al.⁶¹ Die Nebenwirkungsrate war bei der Ablationsgruppe und der medikamentösen Gruppe vergleichbar.

Der erste direkte Vergleich mit der RF-Technik in einem prospektiv multizentrischen Register unterschied sich nicht in Hinblick auf die Erfolgsrate und Komplikationsrate. Eine verlängerte Durchleuchtungsrate wurde bei der Kryoballon-Technik verzeichnet, da bei der Kryoballon-Technik auf die Durchführung eines elektro-anatomischen Maps verzichtet wird.⁴⁸ Es folgten mehrere Studien, die die Erfolgsrate im Vergleich zur RF-Technik bei Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern evaluierten. In diesen konnte eine gleiche, manchmal eine höhere Erfolgsrate der Kryoballon-Technik mit kürzerer Prozedurzeit und geringeren Komplikationsraten nachgewiesen werden.⁶²⁻⁶⁵

Kuck et al.⁶⁶ publizierten die erste multizentrisch, randomisiert-kontrollierte Studie (FIRE and ICE), in der beide Verfahren bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern direkt verglichen wurden. Die PVI mittels Kryoballon-Technik war der Punkt-für-Punkt Ablation im Hinblick auf die Erfolgsrate und der Sicherheit nicht unterlegen. Es zeigten sich bei der PVI mittels Kryoballon-Technik eine etwas erhöhte Rate von transienten (2,7%) und permanenten (0,2%) Läsionen des Nervus phrenicus. In einer Subanalyse der FIRE and ICE Studie konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur RF-Technik mittels

Kryoballon-Technik die elektrische Kardioversionsrate, die Häufigkeit wiederholter Ablationen und Re-Hospitalisierungsrate im Langzeitverlauf verringert werden können.⁶⁷ Es folgte kürzlich eine große prospektive Kohorten-Studie mit 4.189 Patienten, die sowohl Patienten mit paroxysmalem als auch persistierendem Vorhofflimmern, welche eine PVI erhalten haben, eingeschlossen haben. Rund die Hälfte der Patienten erhielten eine PVI mit RF-Technik und die andere Hälfte mit Kryoballon-Technik. In Hinblick auf den primären Endpunkt der Rezidivfreiheit unterschieden sich die beiden Verfahren nach 500 Tagen nicht signifikant. In der Subgruppenanalyse der Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern zeigte sich eine minimal höhere Rezidivfreiheit als bei Patienten, die eine PVI mittels Kryoballon-Technik erhalten haben ($p=0.047$). Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern blieb der primäre Endpunkt unabhängig von der Ablationstechnik gleich.⁶⁸ Die Re-Ablationsrate ist bei der Ablation mittels Kryoballon-Technik geringer als bei RF-Ablation. Dies konnte auch schon in der Studie von Mortsell et al.⁶⁹ gezeigt werden.

Fragestellung

Die Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik ist eine moderne und effektive Alternative zur Radiofrequenz-Technik. In dieser Arbeit sollen verschiedene Fragestellungen in Hinblick auf die Effektivität und Sicherheit dieser Ablationstechnik beleuchtet werden. Dabei werden unterschiedliche Schwerpunkte gelegt. Es soll die Effektivität der Kryoballon-Ablation bei besonderen Patientengruppen, wie beispielsweise Patienten mit besonderen anatomischen Varianten oder Patienten mit hohem Lebensalter untersucht werden. Außerdem werden Langzeiterfolge der Kryoballon-Ablation und die Erfolgsraten bei Patienten mit implantierbaren elektronischen Geräten evaluiert. Ein weiteres Augenmerk wird auf die periprozedurale Sicherheit der direkten oralen Antikoagulantien im Rahmen der Katheterablation mittels Kryoballon-Technik gelegt.

Wissenschaftliche Arbeiten

1. 2-Jahres Erfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Tscholl V, Lsharaf AK, Lin T, Bellmann B, Biewener S, Nagel P, Suhail S, Lenz K, Landmesser U, Roser M, Rillig A.

Two years outcome in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon.

Heart Rhythm. 2016 Sep;13(9):1817-22. doi: 10.1016/j.hrthm.2016.05.022.

Epub 2016 May 27.

PMID: 27241353

Es wurde bereits in mehreren Studien gezeigt, dass eine Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern sehr erfolgsversprechend ist.^{70, 71} Die Datenlage hinsichtlich der Erfolgsrate bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern war zum Zeitpunkt der von uns durchgeführten Untersuchung lückenhaft. Zwei Studien zeigten eine ähnliche Erfolgsrate der RF-Ablation im Vergleich zur Kryoballon-Ablation, die Nachbeobachtungszeit war jedoch kurz.^{70, 72}

Das Ziel unserer Studie war, die Erfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik über eine längere Nachbeobachtungszeit zu ermitteln. 50 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 64.6 ± 9.9 Jahren und persistierendem Vorhofflimmern wurden über 22 ± 11 Monate nachverfolgt. Alle Patienten wurden mit dem 28mm Kryoballon der 2. Generation (Arctic Front Advance,

Medtronic, Inc., Minneapolis) ablatiert. Die Isolation der Pulmonalvenen wurde intraprozedural mit einem Spiral-Mapping-Katheter (20mm Durchmesser; Achieve, Medtronic, Inc.), bestätigt. Die klinische Erfolgsrate im Sinne von Freiheit von Vorhofflimmern wurde mittels 24 Stunden Langzeit-EKG oder mittels Abfrage von bereits implantierten Rhythmusgeräten evaluiert. 22 (44%) der insgesamt 50 Patienten entwickelten ein Rezidiv des bekannten Vorhofflimmerns. Somit blieben 28 Patienten (56%) nach der Ablation mittels Kryoballon-Technik vorhofflimmerfrei. 6 (27%) dieser 22 Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv entwickelten ein paroxysmales Vorhofflimmern, 16 (73%) von 22 Patienten ein persistierendes Vorhofflimmern. Die Ergebnisse decken sich mit den Daten zur Erfolgschance von Patienten, welche mittels RF-Technik ablatiert werden.⁷³ Zusammenfassend kann man sagen, dass auch nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, welche eine Ablation mittels Kryoballon-Technik erhalten haben, eine ähnliche Erfolgschance in Hinblick auf Freiheit von Vorhofflimmern haben im Vergleich zur RF-Technik.

Two years outcome in patients with persistent atrial fibrillation after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon.

Tscholl V, Lsharaf AK, Lin T, Bellmann B, Biewener S, Nagel P, Suhail S, Lenz K, Landmesser U, Roser M, Rillig A.

Heart Rhythm. 2016 Sep;13(9):1817-22.

DOI: [10.1016/j.hrthm.2016.05.022](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2016.05.022)

Epub 2016 May 27.

6 Seiten

2. Untersuchung der akuten Erfolgsrate, der Sicherheit und der Langzeiterfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit Vorhofflimmern und einem gemeinsamen linken Pulmonalvenenostium

Heeger CH¹, **Tscholl V**¹, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Bellmann B, Roser M, Mathew S, Sohns C, Reißmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Goldmann B, Landmesser U, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Metzner A.

Acute efficacy, safety, and long-term clinical outcomes using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with a left common pulmonary vein: A multicenter study.

Heart Rhythm. 2017 Aug;14(8):1111-1118. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.003.

Epub 2017 May 8. PMID: 28495652

¹ Shared first authorship

Die Ablation mittels Kryoballon-Technik ist sowohl bei Patienten mit paroxysmalen sowie persistierendem Vorhofflimmern erfolgsversprechend. Nichtsdestotrotz ist bis dato nicht untersucht, ob bei anatomischen Varianten, wie ein gemeinsames linkes Pulmonalvenenostium, die Ablationstechnik ebenso gute Erfolge erzielen kann. Das Ziel dieser Untersuchung war es, die Effektivität, die Sicherheit und die Langzeiterfolgsrate bei genau diesen Patienten zu untersuchen. Es wurden insgesamt 670 konsekutive Patienten in drei elektrophysiologischen Zentren (Medizinische Klinik für Kardiologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin; Kardiologie, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg; Division of Cardiology, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois) mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen. Bei 74 dieser Patienten (11%) konnte ein gemeinsames linkes

Pulmonalvenenostium eruiert werden. Diese 74 Patienten wurden mit 74 Patienten mit normaler Pulmonalvenenanatomie und ähnlichen Baseline-Charakteristika (Alter, Geschlecht, Vorhofflimmerart, arterielle Hypertonie, linksatriale Größe und Follow-up-Dauer) verglichen mit Hilfe eines sogenannten „Propensity Score Matchings“. Bei 50% der Patienten mit gemeinsamen linken Pulmonalvenenostium war eine antrale Okklusion des gesamten Ostiums möglich, bei den anderen 50% der Patienten wurde sequentiell zuerst der obere Abgang der Pulmonalvenen vom gemeinsamen Ostium und anschließend der untere Abgang isoliert.

Im Vergleich zu Patienten mit normaler Pulmonalvenenanatomie war die Erfolgsrate im Hinblick auf Freiheit von Vorhofflimmern nach einer Nachbeobachtungszeit von durchschnittlich $1,9 \pm 0,9$ Jahren bei Patienten mit gemeinsamen linken Pulmonalvenenostium (66% versus 64%) nicht unterschiedlich ($p=0,82$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass Patienten mit gemeinsamen linken Pulmonalvenenostium effektiv mit Kryoballon-Technik abladiert werden können. In Hinblick auf die Erfolgsrate besteht kein Unterschied im Vergleich zu Patienten mit normaler Pulmonalvenenanatomie.

Acute efficacy, safety, and long-term clinical outcomes using the second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation in patients with a left common pulmonary vein: A multicenter study.

Heeger CH¹, **Tscholl V**¹, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Bellmann B, Roser M, Mathew S, Sohns C, Reißmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Riedl J, Goldmann B, Landmesser U, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Metzner A.

Heart Rhythm. 2017 Aug;14(8):1111-1118.

DOI: [10.1016/j.hrthm.2017.05.003](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.003)

Epub 2017 May 8. PMID: 28495652

¹ Shared first authorship

8 Seiten

3. Die Verwendung von Apixaban, Rivaroxaban oder Dabigatran bei Patienten mit Vorhofflimmern, welche eine Ablation mittels Kryoballon-Technik erhalten haben

Tscholl V, Lsharaf AK, Lin T, Bellmann B, Nagel P, Lenz K, Landmesser U, Roser M, Rillig A.

Apixaban, rivaroxaban, and dabigatran use in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon.

Clin Cardiol. 2017 Nov;40(11):1095-1099. DOI: 10.1002/clc.22782

Epub 2017 May 8.

Das periprozedurale Risiko bei zunehmendem Einsatz von direkten oralen Antikoagulantien (DOACs) ist bis dato bei Patienten mit Vorhofflimmern und Durchführung einer Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon-Technik noch unzureichend untersucht. Das Ziel dieser Studie war es, die periprozeduralen Komplikationen bei Patienten, welche mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) therapiert wurden, mit Patienten, welche mit DOACs therapiert waren, zu vergleichen. Insgesamt wurden 200 konsekutive Patienten untersucht. 23,5% wurden mittels VKA therapiert, 76,5% mit DOACS (davon 27,5 % mit Apixaban, 33,5% mit Rivaroxaban und 15,5% mit Dabigatran). Die Patienten unterschieden sich in Hinblick auf die Patientencharakteristika nicht signifikant.

Insgesamt wurden bei 3,5% der Patienten periprozedurale Komplikationen dokumentiert. Jeweils ein Patient erlitt eine transitorische ischämische Attacke (TIA) in der Apixaban- und Rivaroxabangruppe. Ein Patient in der VKA-Gruppe hatte nach der Prozedur eine Perikardtampnade, welche erfolgreich punktiert und entlastet werden konnte. Der Patient hatte keine Spätfolgen. Zwei

Patienten in der Apixaban-Gruppe entwickelten ein Leistenhämatom, welches auch chirurgisch saniert werden musste. Ein weiterer Patient entwickelte an der Punktionsstelle ein Pseudoaneurysma, welches konservativ behandelt wurde. Zwischen den beiden Gruppen (VKA versus DOACs) gab es in Hinblick auf die periprozeduralen Komplikationen keinen signifikanten Unterschied ($p=0,23$).

Apixaban, rivaroxaban, and dabigatran use in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon.

Tscholl V, Lsharaf AK, Lin T, Bellmann B, Nagel P, Lenz K, Landmesser U, Roser M, Rillig A.

Clin Cardiol. 2017 Nov;40(11):1095-1099.

DOI: [10.1002/clc.22782](https://doi.org/10.1002/clc.22782)

Epub 2017 May 8.

5 Seiten

4. Erfolgsrate und Sicherheit der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten über 75 Jahren

Tscholl V, Lin T, Lsharaf AK, Bellmann B, Nagel P, Lenz K, Landmesser U, Roser M, Rillig A.

Cryoballoon ablation in the elderly: one year outcome and safety of the second-generation 28mm cryoballoon in patients over 75 years old

[Europace. 2018 May 1;20\(5\):772-777. doi: 10.1093/europace/eux128.](#)

Die Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern steigen mit dem Alter an. Durch die aktuelle demographische Entwicklung wird die Behandlung von Vorhofflimmern ein steigendes sozio-ökonomisches Problem. Im höheren Alter nimmt bei Polymedikation auch die Medikamenteninteraktion besonders in Hinblick auf die antiarrhythmische Medikation zu, sodass bereits mehrere Studien den Erfolg und die Komplikationsrate bei älteren Patienten mit Vorhofflimmern, die eine RF-Ablation erhalten haben, untersucht haben.^{74, 75} Eine Studie, welche die Erfolgs- und Komplikationsrate bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre) untersucht hat, ist bis dato nicht durchgeführt worden.

Das Ziel dieser Studie war es, die Ein-Jahres-Erfolgsrate oder die periprozedurale Komplikationsrate bei Patienten (≥ 75 Jahre) mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, welche eine Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon-Technik bekommen haben zu untersuchen.

Insgesamt wurden 80 Patienten in die Studie eingeschlossen. Dabei wurden 40 Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahre mit Patienten <75 Jahren verglichen. Die Patienten unterschieden sich in Hinblick auf die Patientencharakteristika erwartungsgemäß signifikant im CHA₂DS₂-Vasc-Score und HASBLED-Score.

Auch die Nierenfunktion war bei den älteren Patienten schlechter. In Hinblick auf prozedurale Charakteristika wie die Prozedur- und Fluoroskopiezeit unterschieden sich die Patienten nicht. Auch die periprozedurale Komplikationsrate blieb bei beiden Patientengruppen gleich. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 ([6,;24] Monaten waren 70% bei den ≥ 75 -Jährigen und 75% der <75 Jährigen im stabilen Sinusrhythmus. Die beiden Gruppen unterschieden sich somit nicht in Hinblick auf die Erfolgsrate.

Zusammenfassend kann man sagen, dass in dieser kleinen Studie gezeigt wurde, dass bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu Patienten <75 Jahre mit Vorhofflimmern, welche eine Pulmonalvenenisolation mittels Kryoballon-Technik erhalten haben:

1. die Ein-Jahres-Erfolgsrate vergleichbar ist.
2. die periprozedurale Komplikationsrate sich nicht signifikant unterschied.

Cryoballoon ablation in the elderly: one year outcome and safety of the second-generation 28mm cryoballoon in patients over 75 years old

Tscholl V, Lin T, Lsharaf AK, Bellmann B, Nagel P, Lenz K, Landmesser U, Roser M, Rillig A.

Europace. 2018 May 1;20(5):772-777.

DOI: [10.1093/europace/eux128](https://doi.org/10.1093/europace/eux128)

6 Seiten

5. Wie hoch ist die Erfolgsrate der Ablation mittels Kryoballon-Technik wirklich? Ergebnisse eines Follow-ups mit kontinuierlichem atrialen Monitorings anhand implantierbarer Rhythmusgeräte.

Heeger CH¹, Tscholl V¹, Salloum O, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Bellmann B, Roser M, Mathew S, Reißmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Goldmann B, Landmesser U, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Metzner A.

What is the real recurrence rate after cryoballoon-based pulmonary vein isolation? Lessons from rhythm follow-up based on implanted cardiac devices with continuous atrial monitoring.

Heart Rhythm. 2018 Dec;15(12):1844-1850. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.07.016.

Epub 2018 Aug 18. PMID: 30010056

¹ Shared first authorship

Die Nachsorge der Patienten, bei denen eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt wurde, beruhte bis dato primär auf Langzeit-EKG Kontrollen, die durch die begrenzte Dauer der Rhythmus-Überprüfung Limitationen zeigten. In dieser multizentrischen Studie wurden 670 konsekutive Patienten eingeschlossen. 66 (9.9%) Patienten hatten ein kardial implantiertes elektronisches Gerät, das bereits vor der Pulmonalvenenisolation implantiert wurde. Diese Patienten-Kohorte wurde mit einer Patientengruppe ohne kardial implantierte elektronische Geräte anhand eines Propensity-Score-Match verglichen. Bei Patienten mit kardial implantierten elektronischen Geräten wurde signifikant häufiger ein Vorhofflimmer-Rezidiv aufgezeichnet. 63,8% der Patienten mit kardial implantiertem elektronischem Gerät und 77.3% der Patienten ohne kardial implantiertes elektronisches Gerät hatten nach einem

Jahr kein Rezidiv des Vorhofflimmerns ($p=0.038$). Die Vorhofflimmerlast (AF/AT Burden) in der Patientengruppe mit kardial implantierten elektronischen Geräten sank von $41.8\pm 35.0\%$ vor der Pulmonalvenenisolation auf $10.2\pm 22.4\%$ nach der Pulmonalvenenisolation ($p<0.0001$). Zusammenfassend kann man sagen, dass die Ablation mittels Kryoballon-Technik auch bei Patienten mit kardial implantierten elektronischen Geräten sicher durchzuführen ist. Das Vorhofflimmer-Rezidiv wird aufgrund der kontinuierlichen Überwachung häufiger dokumentiert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es konnte auch gezeigt werden, dass die sogenannte Vorhofflimmerlast durch die Ablation deutlich verringert werden konnte.

What is the real recurrence rate after cryoballoon-based pulmonary vein isolation? Lessons from rhythm follow-up based on implanted cardiac devices with continuous atrial monitoring

Heeger CH¹, **Tscholl V**¹, Salloum O, Wissner E, Fink T, Rottner L, Wohlmuth P, Bellmann B, Roser M, Mathew S, Reißmann B, Lemeš C, Maurer T, Santoro F, Goldmann B, Landmesser U, Ouyang F, Kuck KH, Rillig A, Metzner A.

Heart Rhythm. 2018 Dec;15(12):1844-1850.

DOI: [10.1016/j.hrthm.2018.07.016](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.07.016)

Epub 2018 Aug 18. PMID: 30010056

¹ Shared first authorship

7 Seiten

Diskussion

1. Langzeiterfolgsrate der Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik

Ziel jeder medizinischen Therapie ist es, für den Patienten längerfristig eine Verbesserung des pathologischen Zustandes zu erreichen. Bei der Therapie des Vorhofflimmerns setzt sich die Vorhofflimmer-Ablation durch, da es im Vergleich zu einer medikamentösen Therapie bessere Erfolgschancen in Hinblick auf die Vorhofflimmerfreiheit bietet. Das Vorhofflimmern ist jedoch eine sehr inhomogene Erkrankung, die Patienten und ihre Komorbiditäten sehr unterschiedlich. Zudem gibt es, wie bereits in der Einleitung ausführlich beschrieben, unterschiedliche Ablationsverfahren, um diese Vorhofflimmerfreiheit zu erreichen. Dabei ist eine gute Patientenselektion und natürlich auch die Auswahl der optimalen Ablationstechnik besonders wichtig. Dabei diskutierte man in den letzten Jahren sehr häufig, ob bei einer Erstablation insbesondere bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eine reine Isolation der Pulmonalvenen ausreicht oder ob es notwendig ist, noch zusätzliche Trigger im Bereich des Vorhofes zu abladieren, um einen besseren Langzeiterfolg zu erhalten. Diese Frage konnte in der STAR-AF II Studie beantwortet werden.⁷⁶ Diese Studie hat untersucht, ob die Pulmonalvenenisolation alleine im Vergleich zur PVI plus Ablation von Elektrogrammen mit komplex fraktionierten Potentialen oder eine PVI plus zusätzlichen linearen Läsionen durch das linke Vorhofsdach und den Mitralanulus in Hinblick auf die Rezidivrate überlegen ist. Es konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Substratmodifikation zur reinen PVI keinen Vorteil bringt. Dies rechtfertigt dann auch die Verwendung von sogenannten „Single shot devices“ bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, bei denen ausschließlich eine PVI ohne zusätzliche Läsionen im Vorhofhof

durchgeführt wird. Unterstützt wird diese Hypothese durch die inzwischen mannigfaltigen Studien, die von Kollegen und mir in diesem Bereich durchgeführt wurden. Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern können mit einer Ablation mittels Kryoballon-Technik sicher und effektiv therapiert werden.

Diese Daten konnten im weiteren zeitlichen Verlauf bestätigt werden. Hoffmann et al. untersuchte über 4000 Patienten mit Vorhofflimmern in einer prospektiven Kohortenstudie.⁶⁸ Davon hatten rund 40% Patienten persistierendes Vorhofflimmern. Auch Boveda et al. bestätigte die gute Erfolgsrate in der multizentrischen Studie CRYO4PERSISTENT.⁷⁷ Dabei wurde nicht nur die Erfolgsrate untersucht, sondern auch die Symptombefreiheit und die Lebensqualität, die deutlich mit der Ablation gestiegen war.

Auch in längeren Beobachtungsräumen, wie in unsere Studie über zwei Jahre oder bei Akkaya et al.⁷⁸ nach über drei Jahren, konnte eine vielversprechende Erfolgsrate der Ablation bei persistierendem Vorhofflimmern gezeigt werden.

Damit bestätigen auch die aktuellen Empfehlungen der europäischen Gesellschaft für Kardiologie, dass die Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik als effektive und sichere Alternative zur Radiofrequenz-Technik empfohlen werden kann.⁵⁰

Untersucht man den Langzeiterfolg nach Vorhofflimmer-Ablation nicht nur mit Langzeit-EKGs, der eigentliche Gold-Standard des Follow-ups, sondern mit kardial implantierten elektronischen Geräten wie Schrittmacher oder implantierbaren Defibrillatoren oder sogenannten Ereignisrekordern, kann durch die kontinuierliche Rhythmusüberwachung, wie vermutet, eine höhere Anzahl an Vorhofflimmer-Rezidiven detektiert werden. Seit der Publikation der CASTLE-AF⁷⁹ Studie hat sich jedoch der Blick auf die Erfolgsrate der

Vorhofflimmer-Ablation geändert. Dabei fokussiert man sich nicht nur, wie in den meisten bisher durchgeführten Studien zur Vorhofflimmer-Ablation, auf die Vorhofflimmer-Freiheit nach der Ablation, sondern auf die Verminderung der Vorhofflimmer-Last, dem sogenannten Vorhofflimmer-Burden. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass eine intensivere Rhythmusanalyse die Rezidivrate steigert, dass aber insgesamt die Vorhofflimmer-Last ein Jahr nach der Ablation signifikant im Vergleich zur Vorhofflimmer-Last vor der Ablation reduziert werden kann ($10.2\% \pm 22.4\%$ versus $41.8\% \pm 35.0\%$; $p 0,0001$). Eine weitere Studie, die eine kontinuierliche Rhythmusüberwachung mittels Ereignisrekorder durchgeführt hat, ist die sogenannte EARLY-AF Study⁸⁰. In dieser Studie wurden Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern untersucht, welche in zwei Gruppen randomisiert wurden. Eine Gruppe wurde einer PVI mittel Kryoballon-Technik zugeführt, die andere Gruppe wurde medikamentös mit Antiarrhythmika behandelt. In dieser Studie konnte das erste Mal mit kontinuierlicher Rhythmusanalyse gezeigt werden, dass nach einem Jahr 90% der Patienten der Ablationsgruppe ohne Rezidive waren und dass der sogenannte Vorhofflimmer-Burden signifikant im Vergleich zur medikamentösen Gruppe reduziert werden konnte. In einer weiteren multizentrischen Studie, der sogenannten CIRCA-Dose Studie, wurden prospektiv randomisiert Patienten mit Vorhofflimmern in drei Gruppen eingeteilt und mittels implantierbaren Ereignisrekorders nachgesorgt. Die drei Gruppen unterschieden sich in der Ablationsart beziehungsweise Ablationsdauer. Eine Gruppe wurde mit RF-Technik, eine Gruppe mittels Kryoballon-Technik (4 Minuten) und eine Gruppe mittels Kryoballon-Technik (2 Minuten) untersucht. Es zeigte sich eine Rezidivrate in allen Gruppen von 53%, welche sich nicht unterschied, jedoch eine Reduktion der sogenannten Vorhofflimmerlast von über 98%.⁸¹

2. Erfolgsrate der Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik bei speziellen Patientengruppen

Aufgrund der derzeitigen demographische Entwicklung werden wir mit ständig älteren Patienten konfrontiert. Die Inzidenz von Vorhofflimmern nimmt mit steigendem Alter zu. Deswegen ist die Evaluation der Sicherheit und Effektivität der Vorhofflimmer-Ablation ein wichtiger Aspekt. Früher wurden Patienten mit einem Alter >75 Jahre von Studien über Pulmonalvenenisolation ausgeschlossen. In einer weltweiten Studie wurde jedoch nachgewiesen, dass die periprozedurale Komplikationsrate der Pulmonalvenenisolation in Hinblick auf sogenannte Major Komplikationen wie Tod, Perikardtamponade, ischämischer Schlaganfall und transitorisch ischämische Attacke unabhängig vom Patientenalter sind.⁴⁹ Eine prospektive Studie von SU et al. proklamiert sogar eine verminderte Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten >75 Jahren (n=1402) mit Vorhofflimmern und Pulmonalvenenisolation im Vergleich zu keiner Pulmonalvenenisolation.⁸²

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit einem Alter ≥ 75 Jahren, die eine Ablation mittels Kryoballon-Technik erhalten haben, eine vergleichbare Erfolgsrate aufweisen im Vergleich zu Patienten <75 Jahre. Die Komplikationsrate unterscheidet sich ebenso nicht signifikant. Es folgte eine Studie 2020,⁸³ die die Sicherheit der Kryoballon-Ablation und der RF-Ablation bei betagten Patienten untersucht, welche zu dem Ergebnis kommt, dass die Pulmonalvenenisolation auch für ältere Patienten eine gute Therapieoption in Hinblick auf die Erfolgsrate und die Sicherheit darstellt. Die Patienten, die eine Ablation mittels Kryoballon-Technik erhalten haben, hatten sogar eine bessere Erfolgsrate als solche, die eine RF-Ablation erhalten haben.

Ein nicht unerheblicher Teil der Bevölkerung weist eine anatomische Variante der Pulmonalvenen auf. Der Großteil der Bevölkerung hat vier Pulmonalvenen,

welche in den linken Vorhof münden. Eine häufige anatomische Variante ist ein sogenanntes Common Os, ein gemeinsamer Abgang (Ostium) der linken Pulmonalvenen.⁸⁴ Der Erfolg der Ablation mittels Kryoballon-Technik ist an eine bestmögliche Okklusion der Pulmonalvenen gekoppelt. Dies kann aufgrund der Größe des Ostiums bei einem gemeinsamen Ostium erschwert sein. Der Kryoballon der 1. Generation wies deshalb auch schlechtere Erfolgsraten im Vergleich zu einer normalen Anatomie auf.⁸⁵ Bei der 2. Generation wurde eine homogenere Kühlung der gesamten Ballonoberfläche eingeführt. Dadurch konnte der Ablationserfolg gesteigert werden.⁵⁹ Bis dato konnte in unserer Studie und in einer weiteren Studie von Ströker et al.⁸⁶ gezeigt werden, dass die eine Ablation mittels Kryoballon-Technik mit der 2. Generation bei einem gemeinsamen Ostium möglich ist und dass diese auch effektiv und sicher ist. Die Langzeit-Erfolgsrate war bei Ströker et al gering besser als in unserer Studie, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass wir mehr Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eingeschlossen haben.

3. Periprozedurale Sicherheit der Vorhofflimmer-Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten mit direkten oralen Antikoagulantien

Die Vorhofflimmerablation per se ist eine Intervention, die einerseits ein Risiko für eine Blutung andererseits ein thrombembolisches Risiko aufweist. Das Blutungsrisiko besonders in Hinblick auf eine Perikardtamponade ist durch die transeptale Punktion und durch die Manipulation und Ablation im linken Vorhof gegeben. Das Risiko einer Perikardtamponade sinkt in den vergangenen Jahren aufgrund innovativer Ablationstechniken, besteht jedoch in 1 % der Fälle auch in erfahrenen Zentren weiterhin.¹⁹ Andererseits ist das prothrombotische Risiko durch die Manipulation und der Läsionssetzung im linken Vorhof und somit direkten Zugang ins arterielle System ebenso erhöht.⁸⁷ Die aktuellen Richtlinien empfehlen deshalb bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert sind, einen Ziel-INR von 2-2,5 bei der Durchführung einer Katheterablation von Vorhofflimmern.⁵⁰ Dies führt in den bisher durchgeführten Studien zu einer verminderten Anzahl sowohl an thrombembolischen als auch Blutungskomplikationen im Vergleich zum Bridging mit Heparin.⁸⁸ Die Sicherheit der kontinuierlichen Gabe von neuen oralen Antikoagulantien wurde ebenso in mehreren Studien bestätigt.⁸⁹⁻⁹¹

In unserer Studie fokussierten wir uns primär auf die Sicherheit der Ablation mittels Kryoballon-Technik bei Patienten, welche mit direkten oralen Antikoagulantien therapiert wurden. Unsere Studienergebnisse zeigen, dass die Gabe direkter oraler Antikoagulantien im Vergleich zur Gabe von Vitamin-K-Antagonisten sicher ist. Dies wurde in darauffolgenden Studien in dieser Form auch bestätigt.^{92, 93} Zudem wurde gezeigt, dass die kontinuierliche Gabe von Dabigatran die Anzahl von zerebralen Embolisationen reduziert.⁹² Eine weitere Studie untersuchte den Unterschied von Ablation mittels Kryoballon-Technik und RF-Ablation bei Patienten mit direkten oralen Antikoagulantien und

beschrieb eine vermindere Rate an zerebralen Embolisationen bei der Ablation mittels Kyroballon-Technik im Vergleich zur RF-Ablation.⁹⁴

Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem klinischen Einsatz der Kryoballon-Technik für die PVI bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern. Es konnte gezeigt werden, dass diese Technik auch in einem längeren klinischen Follow-up sicher und effektiv ist. Bei einer kontinuierlichen Überwachung des Herzrhythmus mittels Ereignisrekordern oder kardial implantierten elektronischen Geräten wurde diese Effektivität bestätigt. Patienten mit anatomischen Varianten wie eine gemeinsame linke Pulmonalvene können ebenso von einer Ablation mittels Kryoballon-Technik profitieren und wir konnten zeigen, dass diese den Ergebnissen der RF-Technik nicht unterlegen ist. Auch für ältere Patienten ist die Ablation mittels Kryoballon-Technik eine sichere und effektive Therapieoption. Letztlich bestätigten wir die mittlerweile gängige klinische Praxis, dass eine Ablation mittels Kryoballon-Technik sicher durchgeführt werden kann, wenn die Patienten mittels DOACs antikoaguliert sind.

Literatur

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-364.
2. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson IL, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J* 2013;34:1061-1067.
3. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of beta blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2235-2243.
4. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476-484.
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace* 2016;18:1609-1678.
6. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012;184:E329-336.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e441-419.
8. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-1309.
9. Sears SF, Serber ER, Alvarez LG, Schwartzman DS, Hoyt RH, Ujhelyi MR. Understanding atrial symptom reports: objective versus subjective predictors. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:801-807.
10. Peinado R, Arribas F, Ormaetxe JM, Badia X. Variation in quality of life with type of atrial fibrillation. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1402-1409.
11. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart* 2012;98:195-201.
12. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857-867.
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-962.
14. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
16. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
17. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
18. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy I. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010;363:1875-1876.
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task

Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.

20. Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Chatterjee R, et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:760-773.

21. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial I. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412.

22. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-1259.

23. Wolkove N, Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J* 2009;16:43-48.

24. Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:913-920.

25. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, et al. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2005;352:1861-1872.

26. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-2677.

27. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587-1595.

28. Mont L, Bisbal F, Hernandez-Madrid A, et al. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *Eur Heart J* 2014;35:501-507.

29. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-666.

30. Arbelo E, Brugada J, Hindricks G, et al. The atrial fibrillation ablation pilot study: a European Survey on Methodology and results of catheter ablation for atrial fibrillation conducted by the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2014;35:1466-1478.

31. Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:333-340.

32. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2:349-361.

33. Schreiber D, Rostock T, Frohlich M, et al. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:308-317.

34. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, et al. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015;8:18-24.

35. Al Halabi S, Qintar M, Hussein A, et al. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Clin Electrophysiol* 2015;1:200-209.

36. Jones DG, Wong T. Catheter ablation versus rate control for atrial fibrillation: what have we learnt from the ARC-HF trial? *Future Cardiol* 2013;9:599-602.

37. Morillo CA, Verma A, Connolly SJ, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA* 2014;311:692-700.
38. Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, et al. Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:2634-2640.
39. Oral H, Pappone C, Chugh A, et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2006;354:934-941.
40. Nyong J, Amit G, Adler AJ, et al. Efficacy and safety of ablation for people with non-paroxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD012088.
41. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1894-1903.
42. Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug-refractory atrial fibrillation: a prospective, multi-centre, randomized, controlled study (Catheter Ablation For The Cure Of Atrial Fibrillation Study). *Eur Heart J* 2006;27:216-221.
43. Verma A, Sanders P, Macle L, et al. Substrate and Trigger Ablation for Reduction of Atrial Fibrillation Trial-Part II (STAR AF II): design and rationale. *Am Heart J* 2012;164:1-6 e6.
44. McLellan AJ, Ling LH, Azzopardi S, et al. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multi-centre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur Heart J* 2015;36:1812-1821.
45. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, et al. Relationship Between Pulmonary Vein Reconnection and Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 2016;2:474-483.
46. Kuck KH, Hoffmann BA, Ernst S, et al. Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016;9:e003337.
47. Luik A, Radzewitz A, Kieser M, et al. Cryoballoon Versus Open Irrigated Radiofrequency Ablation in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation: The Prospective, Randomized, Controlled, Noninferiority FreezeAF Study. *Circulation* 2015;132:1311-1319.
48. Schmidt M, Dorwarth U, Andresen D, et al. Cryoballoon versus RF ablation in paroxysmal atrial fibrillation: results from the German Ablation Registry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1-7.
49. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-38.
50. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Arrhythm* 2017;33:369-409.
51. Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007;28:2231-2237.
52. Neumann T, Vogt J, Schumacher B, et al. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique. *Journal of the American College of Cardiology* 2008;52:273-278.
53. Packer DL, Kowal RC, Wheelan KR, et al. Cryoballoon ablation of pulmonary veins for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North

American Arctic Front (STOP AF) pivotal trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1713-1723.

54. Reddy VY, Sediva L, Petru J, et al. Durability of Pulmonary Vein Isolation with Cryoballoon Ablation: Results from the Sustained PV Isolation with Arctic Front Advance (SUPIR) Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:493-500.

55. Furnkranz A, Bordignon S, Schmidt B, et al. Improved procedural efficacy of pulmonary vein isolation using the novel second-generation cryoballoon. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:492-497.

56. Coulombe N, Paulin J, Su W. Improved in vivo performance of second-generation cryoballoon for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:919-925.

57. Straube F, Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Ebersberger U, Hoffmann E. Comparison of the first and second cryoballoon: high-volume single-center safety and efficacy analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:293-299.

58. Straube F, Dorwarth U, Vogt J, et al. Differences of two cryoballoon generations: insights from the prospective multicentre, multinational FREEZE Cohort Substudy. *Europace* 2014;16:1434-1442.

59. Furnkranz A, Bordignon S, Dugo D, 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;25:840-844.

60. Wazni OM, Dandamudi G, Sood N, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Therapy for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:316-324.

61. Kuniss M, Pavlovic N, Velagic V, et al. Cryoballoon ablation vs. antiarrhythmic drugs: first-line therapy for patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2021;23:1033-1041.

62. Andrade JG, Khairy P, Guerra PG, et al. Efficacy and safety of cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a systematic review of published studies. *Heart Rhythm* 2011;8:1444-1451.

63. Hunter RJ, Baker V, Finlay MC, et al. Point-by-Point Radiofrequency Ablation Versus the Cryoballoon or a Novel Combined Approach: A Randomized Trial Comparing 3 Methods of Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (The Cryo Versus RF Trial). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:1307-1314.

64. Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1343-1348.

65. Aryana A, Singh SM, Kowalski M, et al. Acute and Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Using the Second-Generation Cryoballoon versus Open-Irrigated Radiofrequency: A Multicenter Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26:832-839.

66. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016;374:2235-2245.

67. Kuck KH, Furnkranz A, Chun KR, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: reintervention, rehospitalization, and quality-of-life outcomes in the FIRE AND ICE trial. *Eur Heart J* 2016;37:2858-2865.

68. Hoffmann E, Straube F, Wegscheider K, et al. Outcomes of cryoballoon or radiofrequency ablation in symptomatic paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *Europace* 2019;21:1313-1324.

69. Mortzell D, Arbelo E, Dagues N, et al. Cryoballoon vs. radiofrequency ablation for atrial fibrillation: a study of outcome and safety based on the ESC-

- EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry and the Swedish catheter ablation registry. *Europace* 2019;21:581-589.
70. Chierchia GB, Di Giovanni G, Ciconte G, et al. Second-generation cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation: 1-year follow-up. *Europace* 2014;16:639-644.
71. Metzner A, Reissmann B, Rausch P, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014;7:288-292.
72. Lemes C, Wissner E, Lin T, et al. One-year clinical outcome after pulmonary vein isolation in persistent atrial fibrillation using the second-generation 28 mm cryoballoon: a retrospective analysis. *Europace* 2016;18:201-205.
73. Ciconte G, Baltogiannis G, de Asmundis C, et al. Circumferential pulmonary vein isolation as index procedure for persistent atrial fibrillation: a comparison between radiofrequency catheter ablation and second-generation cryoballoon ablation. *Europace* 2015;17:559-565.
74. Metzner I, Wissner E, Tilz RR, et al. Ablation of atrial fibrillation in patients ≥ 75 years: long-term clinical outcome and safety. *Europace* 2016;18:543-549.
75. Zado E, Callans DJ, Riley M, et al. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008;19:621-626.
76. Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;372:1812-1822.
77. Boveda S, Metzner A, Nguyen DQ, et al. Single-Procedure Outcomes and Quality-of-Life Improvement 12 Months Post-Cryoballoon Ablation in Persistent Atrial Fibrillation: Results From the Multicenter CRYO4PERSISTENT AF Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018;4:1440-1447.
78. Akkaya E, Berkowitsch A, Zaltsberg S, et al. Second-generation cryoballoon ablation for treatment of persistent atrial fibrillation: Three-year outcome and predictors of recurrence after a single procedure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2018;29:38-45.
79. Shah SR, Moosa PG, Fatima M, et al. Atrial fibrillation and heart failure—results of the CASTLE-AF trial. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2018;8:208-210.
80. Andrade JG, Wells GA, Deyell MW, et al. Cryoablation or Drug Therapy for Initial Treatment of Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2021;384:305-315.
81. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Atrial Fibrillation Assessed by Continuous Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Circulation* 2019;140:1779-1788.
82. Su X, Du X, Lu SX, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with reduced risk of mortality in the elderly: a prospective cohort study and propensity score analysis. *J Geriatr Cardiol* 2020;17:740-749.
83. Willy K, Wasmer K, Dechering DG, et al. Ablation of paroxysmal and persistent atrial fibrillation in the very elderly real-world data on safety and efficacy. *Clin Cardiol* 2020;43:1579-1584.
84. Kaseno K, Tada H, Koyama K, et al. Prevalence and characterization of pulmonary vein variants in patients with atrial fibrillation determined using 3-dimensional computed tomography. *Am J Cardiol* 2008;101:1638-1642.
85. Kubala M, Hermida JS, Nadji G, Quenum S, Traulle S, Jarry G. Normal pulmonary veins anatomy is associated with better AF-free survival after cryoablation as compared to atypical anatomy with common left pulmonary vein. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34:837-843.

86. Stroker E, Takarada K, de Asmundis C, et al. Second-generation cryoballoon ablation in the setting of left common pulmonary veins: Procedural findings and clinical outcome. *Heart Rhythm* 2017;14:1311-1318.
87. Haeusler KG, Kirchhof P, Endres M. Left atrial catheter ablation and ischemic stroke. *Stroke* 2012;43:265-270.
88. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation* 2014;129:2638-2644.
89. Calkins H, Nordaby M. Uninterrupted Dabigatran versus Warfarin for Ablation in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:495-496.
90. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, et al. Uninterrupted rivaroxaban vs. uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805-1811.
91. Steffel J, Ruff CT, Hamershock RA, et al. First experience with edoxaban and atrial fibrillation ablation - Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol* 2017;244:192-195.
92. Nakamura R, Okishige K, Shigeta T, et al. Clinical comparative study regarding interrupted and uninterrupted dabigatran therapy during perioperative periods of cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiol* 2019;74:150-155.
93. P Zubkova TL, A Topchian, K Davtyan, E Artiykhina, E Tarasiyk, A Kosonogov, D Kryzhanovsky, I Sagitov, S Chetverikov, A Nechepurenko, Y Poleshchenko, T Vavilova, D Lebedev, E Mikhaylov. Periprocedural anticoagulation in AF cryoballoon ablation in a nationwide registry: no difference in complication rates between strategies. *European Heart Journal* 2020;Volume 41.
94. A. Aso TN, Y. Fukuyama, S. Fukada, K. Sibao, M. Araki, K. Meno, D. Yakebe, S. Omura, T. Mori, K. Takenaka, Y. Murasato. Incidence of silent cerebral thromboembolism in catheter ablation for atrial fibrillation under the use of DOAC: Comparison of cryoballoon versus radiofrequency ablation system. *European Heart Journal* 2019;Volume 40.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich vorab bei allen Patienten, die an den Studien teilgenommen haben. Ohne ihr Zutun wäre die Durchführung dieser Studien nie möglich gewesen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Ulf Landmesser, dass ich unter seiner Klinikleitung die klinischen Forschungsprojekte uneingeschränkt durchführen konnte und dass er mich in meiner wissenschaftlichen Tätigkeit stets unterstützt hat. Ein besonderer Dank gebührt Herrn Prof. Dr. med. Karl Stangl, unter dessen Klinikleitung ich sowohl in meiner klinischen als auch wissenschaftlichen Tätigkeit wohlwollend unterstützt werde.

In chronologischer Reihenfolge würde ich gerne einigen Menschen, die mir im Laufe meiner klinischen und wissenschaftlichen Laufbahn begegnet sind, danken.

Allen Voran danke ich meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp und meinem Betreuer der Doktorarbeit Herrn PD Dr. med. Hans-Dirk Düngen, die mein wissenschaftliches Interesse geweckt haben und mir somit den Grundstein meiner weiteren wissenschaftlichen Laufbahn gelegt haben.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Mattias Roser, Herrn Dr. med. Bogdan Muntean und Herrn PD Dr. med. Andreas Rillig, die mir eine Ausbildung in der Device-Therapie und klinischen Elektrophysiologie ermöglichten und meine wissenschaftliche Aktivität durch kreative Ideen und Geduld unterstützten.

Ich danke überaus herzlich meiner derzeitigen Arbeitsgruppe, ganz besonders Herrn Prof. Dr. med. Philipp Attanasio und Dr. med. Patrick Nagel, für die schöne Zusammenarbeit und die kollegialen Stunden im Herzkatheterlabor, aus der sich auch Freundschaften entwickelten.

Der Dank gilt hier auch den Doktorandinnen und Doktoranden, die bei einigen Projekten mitgearbeitet haben und diese tatkräftig unterstützten.

Zum Abschluss möchte ich noch meiner Familie danken, die mich während der gesamten Ausbildungszeit und im Berufsleben stets unterstützt hat. Besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Martin Huemer, der mir im Privaten und Beruflichen stets zur Seite steht und mich liebevoll begleitet.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Berlin, 25.05.2022

.....

Datum

Unterschrift