

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

Habilitationsschrift

Die Katheterablation von Vorhofflimmern im Zeitalter neuer Ablationsverfahren

Zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach Innere Medizin und
Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Andreas Dieter Rillig

Eingereicht:	Nov/2015
Dekan:	Prof. Dr. med. Axel R. Pries
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Christian Meyer
2. Gutachter/in:	PD Dr. med. Dong-In Shin

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	4
2 Fragestellung	13
3 Abstracts	14
<i>3.1 Modified energy settings are mandatory to minimize oesophageal injury using the novel multipolar irrigated radiofrequency ablation catheter for pulmonary vein isolation (Europace 2015)</i>	14
<i>3.2 Left atrial isthmus line ablation using a remote robotic navigation system: feasibility, efficacy and long-term outcome (Clin Res Cardiol 2013)</i>	17
<i>3.3 Experience matters: long-term results of pulmonary vein isolation using a robotic navigation system for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation (Clin Res Cardiol 2015)</i>	20
<i>3.4 Focal impulse and rotor modulation using the novel 64-electrode basket catheter: electrogram characteristics of human rotors (Europace 2015)</i>	23
<i>3.5 Six-year Clinical Outcomes after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Impaired Left Ventricular Function (J Cardiovasc Electrophysiol 2015)</i>	26
4 Diskussion	29
<i>4.1 Evaluation der Inzidenz von Ösophagusläsionen unter Einsatz des neuen multipolaren gekühlten Radiofrequenz-Ablationskatheters (nMARQ™)</i>	29
<i>4.2 Evaluation des robotischen Sensei™-Navigationssystems im Rahmen der Ablation einer Mitralisthmuslinie</i>	31
<i>4.3 Evaluation der Langzeit-Effektivität nach Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des robotischen Sensei™-Navigationssystems bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern</i>	33
<i>4.4 Evaluation der intrakardialen Elektrogramme im Rahmen des FIRM-Mapping</i>	35
<i>4.5 Klinisches Langzeit-Follow-Up nach Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion</i>	37
5 Zusammenfassung und Ausblick	41
6 Literatur	43
7 Danksagung	54
8 Eidesstattliche Erklärung	55

Abkürzungsverzeichnis

CFAE	Komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
CHA ₂ DS ₂ -Vasc-Score	Schlaganfall-Risikoscore zusammengesetzt aus: Congestive Herzinsuffizienz, Hypertonus, Alter, Diabetes, Schlaganfall
HASBLED-Score	Blutungs-Risikoscore zusammengesetzt aus: Hypertonus, Alter, Schlaganfall, Blutung, Abnormale Leber- oder Nierenfunktion, Begleitmedikation/Alkoholabusus
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
FIRM	Fokales Impuls und Rotor Mapping
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
iEG	Intrakardiale Elektrogramme
LZ-EKG	Langzeit-EKG
nMARQ	Neuer zirkulärer multipolarer gekühlter Radiofrequenz-Ablationskatheter
NOAK	Neue orale Antikoagulanzen
TM	Tachykardiomyopathie

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung weltweit ^(1,2). Neben einem signifikant erhöhten Schlaganfallrisiko sowie einer erhöhten Morbidität und Mortalität ⁽¹⁾ ist Vorhofflimmern mit einer Reihe von Symptomen assoziiert, welche die Patienten und deren Lebensqualität erheblich beeinträchtigen ⁽³⁾. Hierzu zählen insbesondere Palpitationen, Abgeschlagenheit, Dyspnoe oder Angina pectoris ⁽³⁾. Für die Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern werden zur oralen Antikoagulation sowohl Vitamin-K-Antagonisten als auch die neuen oralen Antikoagulanzen (NOAKs) eingesetzt ^(1,4,5,6).

Als Therapieoption zur Behandlung der Arrhythmie und deren Symptome stehen sowohl die Frequenzkontrolle als auch die Rhythmuskontrolle zur Verfügung ^(7,8,9). Zur Frequenzkontrolle werden gewöhnlich primär bradykardisierende Medikamente wie Betablocker, Kalziumantagonisten oder Digitalis-Präparate, selten auch Antiarrhythmika wie beispielsweise Amiodarone verwendet ⁽⁷⁾.

Eine suffiziente Frequenzkontrolle war in bisherigen Studien der Rhythmuskontrolle nicht unterlegen ⁽⁷⁻¹⁰⁾. Dennoch kann der Erhalt des Sinusrhythmus neben einer Reduktion von Vorhofflimmer-Symptomen auch zu einer Verbesserung der Hämodynamik und dadurch zu einer Verbesserung der Herzleistung beitragen ^(11,12). Zur Wiederherstellung beziehungsweise Erhalt eines Sinusrhythmus stehen Antiarrhythmika aus verschiedenen Substanzgruppen zur Verfügung ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie ist jedoch mit einer hohen Rezidivrate, insbesondere im Rahmen einer Langzeittherapie assoziiert ^(13,14-16). Zudem ist der Einsatz der medikamentösen

antiarrhythmischen Therapie bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten durch verschiedene Komorbiditäten eingeschränkt. Hierzu zählen beispielsweise eine bestehende koronare Herzerkrankung, eine reduzierte systolische linksventrikuläre Funktion, eine signifikante Myokardhypertrophie sowie eine Niereninsuffizienz. ^(7,17). Als relevante Nebenwirkungen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie werden unter anderem das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen (beispielsweise bei Sotalol bis 4% ^{13,14,7,15}) sowie eine negative Inotropie (beispielsweise unter Therapie mit Flecainid) beobachtet. Darüber hinaus kann es durch den Einsatz von Amiodarone zu Funktionsstörungen der Schilddrüse, pulmonalen Veränderungen, zu einer erhöhten dermalen Photosensibilität und Korneaablagerungen kommen ^(13,14). Amiodarone kann darüber hinaus ebenso wie Dronedarone zu Transaminasenerhöhungen bis hin zu Leberversagen führen ^(13-15,18).

Diese Limitationen der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie sind einer der Gründe, weshalb sich in den vergangenen Jahren die Katheterablation als effektive Therapieoption zur Rhythmuskontrolle etabliert hat ^(19,20,21,22,23,15).

Neuere Studien konnten zudem zeigen, dass die Katheterablation sowohl bei Patienten mit paroxysmalem als auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich der Erfolgsrate der medikamentösen antiarrhythmischen Therapie überlegen ist ^(24,25).

Bereits 1998 konnten Haissaguerre et al. nachweisen, dass bei der Mehrzahl der Patienten sogenannte Trigger aus den Pulmonalvenen eine entscheidende Rolle bei der Initiierung von Vorhofflimmern spielen

(²⁶). In den folgenden Jahren konnte bestätigt werden, dass eine Ablation dieser Pulmonalvenen-Foci hinsichtlich der Therapie von Vorhofflimmern effektiv ist (^{27,27,19,20}). Im Verlauf zeigte sich jedoch, dass die frühen Ablationsverfahren, die primär eine fokale Elimination der Pulmonalvenen-Trigger anstrebten, neben einer hohen Rezidivrate insbesondere die Gefahr von Pulmonalvenenstenosen oder -okklusionen hatten (^{28,29}). Nach verschiedenen Modifikationen der Ablationstechniken wird aktuell in den meisten Institutionen weltweit eine zirkumferentielle ostiale Pulmonalvenenisolation unter Verwendung von Radiofrequenzstrom mit dem Endpunkt der Isolation der Pulmonalvenen vorgenommen (^{2,30}).

Im Laufe der Jahre konnte eine hohe Effektivität der Katheterablation insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nachgewiesen werden. Es wurde eine 5-Jahres-Rezidivfreiheit von bis zu 79,5% nach im Schnitt 1,5 Ablationen gezeigt (²⁰). Im Gegensatz hierzu haben Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (^{31,32}) beziehungsweise lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern auch nach mehreren Eingriffen deutlich schlechtere Langzeit-Erfolgsraten von 40-60% (²¹).

Die zirkumferentielle Isolation der Pulmonalvenen stellt hohe Anforderungen an das manuelle Geschick des Untersuchers, insbesondere weil es im Falle eines unzureichenden Kontaktes der Katheterspitze mit dem Myokard zur Ausbildung eines Ödems ohne Generierung einer anhaltenden transmuralen Läsion kommen kann. Hierdurch lässt sich die teils nicht unerhebliche Rezidivrate nach Katheterablation erklären (^{33,34,35,36,37,38}). Bei Re-Ablationen kann in

Abhängigkeit der verwendeten Ablationstechnik bei bis zu 43% der Patienten ohne Vorhofflimmer-Rezidiv ⁽³⁴⁾ und bei über 90% der Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv ⁽²⁰⁾ eine Rekonnektion der Pulmonalvenen mit Lücken (sogenannte „gaps“) in den vormals angelegten Ablationslinien nachgewiesen werden. Die derzeit nach wie vor am häufigsten angewendete Energieform im Rahmen der Vorhofflimmerablation ist die Radiofrequenz-Energie ⁽³⁰⁾. Diese wird inzwischen nahezu ausnahmslos mittels eines gekühlten Ablationskatheters vorgenommen, um einen optimalen Energietransfer ins Gewebe zu gewährleisten und Karbonisierung (sogenanntes „Charring“) am Katheter -und damit eine ineffektive Energieapplikation zu vermeiden ⁽³⁵⁾.

Zur Optimierung der Katheterablation mittels Radiofrequenz-Energie wurde versucht, die bisher vorwiegend eingesetzte aber aufwändige Punkt-für-Punkt-Ablationstechnik zur Generierung zirkumferentieller Ablationslinien um die Pulmonalvenen durch Entwicklung alternativer Ablationskatheter wie beispielsweise dem neuen zirkulären multipolaren gekühlten Radiofrequenz-Ablationskatheter (nMARQ™, Biosense webster) zu ersetzen ^(39,40). Er soll es dem Untersucher ermöglichen, durch Ablation an bis zu zehn Elektroden gleichzeitig eine schnelle und effektive Isolation der Pulmonalvenen zu erreichen ^(39,41).

Bei der Einführung neuer Ablations-Katheter bzw. Ablations-Systeme muss neben einer Evaluation der Effektivität das Augenmerk insbesondere auf der Vermeidung von potentiellen Komplikationen liegen. Die Rate an Gesamtkomplikationen im Rahmen der Katheterablation von Vorhofflimmern variiert je nach Literatur und wird,

abhängig von der Erfahrung des Untersuchers, mit einer Inzidenz bis zu 6,29% angegeben. Die Inzidenz von schweren (Major-) Komplikationen liegt bei bis zu 4,5% (^{30,42}). Neben dem Risiko für kardiale Perforationen mit der möglichen Ausbildung einer Perikardtamponade, dem Risiko für zerebrale Embolisierungen, sowie dem möglichen Auftreten einer Phrenicusläsion oder Pulmonalvenenstenosen, liegt das Augenmerk insbesondere auf der Vermeidung einer sogenannten atrio-ösophagealen Fistel (^{43,44}). Diese schwerwiegende Komplikation (⁴⁵) wurde bisher nur in wenigen Fällen weltweit beschrieben und kann möglicherweise näherungsweise mit einer Inzidenz von 0,03% beziffert werden (⁴⁴). Die Zahl der nicht erkannten Fälle dürfte aufgrund der Komplexität des klinischen Erscheinungsbildes einer atrio-ösophagealen Fistel jedoch hoch sein (^{30,44,46}). In den vergangenen Jahren hat sich die Evaluation ösophagealer Läsionen nach Pulmonalvenenisolation mittels Endoskopie etabliert (^{47,48,49,50}). Insbesondere Temperatur und Energiesettings spielen hier eine wichtige Rolle und müssen für neue Ablationsverfahren optimiert werden (^{49,50}). Erste Publikationen zum nMARQTM-Katheter zeigten eine Inzidenz ösophagealer Läsionen von 33% nach ausschließlich unipolarer Ablation auf (⁴¹). Die Inzidenz von Ösophagusläsionen nach einer kombinierten uni- und bipolaren Ablation mit dem nMARQTM-Katheter wurde bislang nicht evaluiert.

Aufgrund der Komplexität der Radiofrequenz-Ablation wurden sogenannte robotische Navigationssysteme (z.B. NiobeTM, Stereotaxis bzw. SenseiTM, Hansen medical) entwickelt, um eine vereinfachte

Steuerung des Ablationskatheters im Patienten bzw. einen optimierten Kontakt zwischen Katheterspitze und Vorhofmyokard zu ermöglichen.

Die ersten Ergebnisse des Sensei™-Navigationssystems (Hansen Medical) zur Durchführung einer Vorhofflimmerablation wurden 2008 von Saliba et al. publiziert (⁵¹). Es handelt sich hierbei um ein elektromechanisches Navigationssystem, bei welchem der Ablationskatheter in eine spezielle steuerbare Schleuse (Artisan™, Hansen medical) eingebracht wird. Diese wiederum wird auf dem sogenannten Roboterarm am Patiententisch eingespannt (^{52,53}). Die Steuerung der Schleuse erfolgt über eine Arbeitsstation im Schaltraum, an welcher der Untersucher mittels eines dreidimensionalen Joysticks den Katheter navigieren kann (^{51,52,53,54}). Die Anwendung eines robotischen Navigationssystems im Rahmen der Ablation von Vorhofflimmern soll durch einen optimierten Kontakt der Katheterspitze mit dem Vorhofmyokard zur Ausbildung transmuraler Läsionen und dadurch zu einer gesteigerten Effektivität der Ablationstherapie führen. Es konnte bereits eine hohe Effizienz der robotisch geführten Vorhofflimmerablation mit guten Kurzzeitergebnissen gezeigt werden (^{52, 53, 55,56}). Allerdings stehen Langzeitergebnisse diesbezüglich noch aus. Zusätzlich zur alleinigen Isolation der Pulmonalvenen werden in Abhängigkeit vom Vorhofflimmertyp, beziehungsweise der Präferenz des Untersuchers, additive Ablationen wie beispielsweise lineare Läsionen oder die Ablation sogenannter komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) im linken Vorhof vorgenommen (^{32,57,58}).

Die Ablation linearer Läsionen im linken Vorhof ist, insbesondere bei der Ablation einer sogenannten Mitralisthmuslinie, häufig durch einen

limitierten Wandkontakt des Ablationskatheters erschwert. Darum kann ein bidirektionaler Block der Mitralisthmuslinie nicht immer erreicht werden ⁽⁵⁹⁾. Die Verwendung eines robotischen Navigationssystems kann möglicherweise helfen, die Ablation einer Mitralisthmuslinie zu vereinfachen. Diesbezüglich steht eine Evaluation des Sensei™-Navigationssystems noch aus.

Im Rahmen der Evaluation des robotischen Navigationssystems wurde bisher neben diversen monozentrischen Studien lediglich eine randomisierte monozentrische Studie zum Vergleich mit der manuellen Katheterablation publiziert ⁽⁶⁰⁾. Diese Studie evaluierte ein gemischtes Kollektiv von 157 Patienten mit paroxysmalem, persistierendem und langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern. Aufgrund der gemischten Patientenpopulation wurde die Aussagefähigkeit der Studie allerdings als nicht ausreichend eingestuft. Ebenso waren Untersucher involviert, welche die Lernkurve im Umgang mit dem robotischen Navigationssystem noch nicht passiert hatten ⁽⁶⁰⁾.

Somit ist im Rahmen der Evaluation des robotischen Navigationssystem eine internationale multizentrische randomisierte und ausreichend gepowerte Studie noch ausstehend ⁽⁵⁴⁾.

Neben der reinen Isolation der Pulmonalvenen zur Therapie von Vorhofflimmern sind kürzlich das Mapping sowie die Ablation sogenannter Rotoren in den Fokus gerückt ⁽⁶¹⁾. Zur Detektion dieser Rotoren stehen verschiedene Systeme, unter anderem das Topera-System zur Verfügung ^(61,62). Hiermit kann ein „Fokales Impuls und Rotor Mapping“ (FIRM) vorgenommen werden. Es wird hierfür ein sogenannter Basket-Katheter mit insgesamt 64 Elektroden in entweder

den rechten oder linken Vorhof eingebracht. Über die dazugehörige Workstation (RhythmViewTM, ToperaTM) werden dann die aus dem elektrophysiologischen Aufzeichnungssystem extrahierten intrakardialen Elektrogramme verarbeitet und über einen speziellen Algorithmus Rotoren berechnet (^{63,64}).

In der CONFIRM-Studie konnte bereits gezeigt werden, dass bei einer Mehrheit der eingeschlossenen Patienten mit Vorhofflimmern lokalisierbare Rotoren in den Vorhöfen nachweisbar sind (⁶¹). Die Ablation dieser Rotoren war in bisherigen Studien mit einer niedrigeren Rezidivrate im Vergleich zur standardmässigen Pulmonalvenenisolation assoziiert (⁶⁵). Der Mechanismus dieser Rotoren ist noch nicht abschliessend geklärt. Insbesondere konnte bisher im Rahmen von Analysen intrakardialer Elektrogramme während der Vorhofflimmerablation keine sichere Zuordnung zu Rotoren gezeigt werden (⁶³). Hier sind weitere Untersuchungen notwendig um zu evaluieren, inwieweit intrakardiale Elektrogramme einen Rückschluss auf die während FIRM Mappings identifizierte Rotoren zulassen.

In den vergangenen Jahren sind zusätzliche Patientenpopulationen in den Fokus der interventionellen Vorhofflimmer-Therapie gerückt. Hier spielen insbesondere Patienten mit einer ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie und konsekutiv reduzierter systolischer linksventrikulärer Ejektionsfraktion eine zunehmende Rolle. Die Inzidenz von Vorhofflimmern ist in dieser Patientengruppe besonders hoch und kann zu einer zusätzlichen hämodynamischen Kompromittierung der Patienten führen (⁶⁶). Dies äußert sich häufig in einer Belastungsdyspnoe, zum einen bedingt durch die fehlende

Kontribution der Vorhöfe an der Venrikelfüllung, zum anderen durch eine sich zusätzlich ausbildende Tachykardiomyopathie (^{11,12,67,68,69}).

Hier liegt neben der Rhythmuskontrolle das Augenmerk insbesondere auf einer möglichen Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion der Patienten. Es liegen bisher nur wenige Langzeit-Daten für diese Patientenpopulation vor (⁷⁰). Daher sind weitere Langzeit-Daten zur Beurteilung der Effektivität der Katheterablation in dieser Patientenpopulation notwendig.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es neue Ablationsverfahren zu evaluieren. Hierbei soll die Sicherheit beziehungsweise Effektivität neuer Ablationstechniken wie dem neuen multipolaren gekühlten Radiofrequenz-Ablationskatheter (nMARQ™, Biosense Webster) sowie dem robotischen Ablationssystem (Sensei™, Hansen Medical) im Rahmen der Vorhofflimmer-Ablation geprüft werden. Insbesondere stellt sich die Frage nach den optimalen Energiesettings dieser neuen Ablationstools. Darüberhinaus soll die Frage nach Akut- und Langzeit-Effektivität der robotischen Ablation beantwortet werden. Hinsichtlich des Langzeit-Erfolgs wird zudem die Subgruppe der Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion im Rahmen der manuellen Vorhofflimmer-Ablation evaluiert.

3 Abstracts

3.1 Rillig A, Lin T, Burchard A, Kamioka K, Heeger C, Makimoto H, Metzner A, Wissner E, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Modified energy settings are mandatory to minimize esophageal injury using the novel multipolar irrigated radiofrequency ablation catheter for pulmonary vein isolation.

***Europace* 2015 Mar;17(3):396-402.**

<http://dx.doi.org/10.1093/europace/euu269>

Im Rahmen einer Feasibility-Studie wurde kürzlich der erfolgreiche Einsatz des neuen multipolaren gekühlten Radiofrequenz-Ablations-Katheters (nMARQ™, Biosense Webster) im Rahmen der Pulmonalvenenisolation gezeigt (³⁹). Darüber hinaus konnte in einer weiteren Studie unter Verwendung des nMARQ™-Ablationskatheters eine Inzidenz von Ösophagusläsionen mit bis zu 33% bei ausschliesslich unipolarer Ablation nachgewiesen werden (⁴¹). Eine Evaluation hinsichtlich der Inzidenz von Ösophagusläsionen im Rahmen der nMARQ™-Ablation unter Verwendung der maximal empfohlenen Energiesettings für uni- und bipolare Ablation steht noch aus.

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Inzidenz von Ösophagusläsionen unter Anwendung des nMARQ™-Katheters zur Durchführung einer Pulmonalvenenisolation mit den maximal empfohlenen Energiesettings zur uni- und bipolaren Ablation evaluiert werden. Insgesamt wurden 21 Patienten (mittleres Alter 61,6 ± 9,1 Jahre; Männer: n=14 (66,3%)) mit symptomatischem, therapierefraktärem paroxysmalem (n=8 (38,1%)) oder persistierendem Vorhofflimmern (n=13 (61,9%)) untersucht. Initial wurden pro Ablation jeweils 60 Sekunden Radiofrequenzstrom appliziert. Es wurde an

jedem Ablationspunkt sowohl eine uni- als auch eine bipolare Ablation vorgenommen. Im Rahmen der unipolaren Ablation wurden maximal 20 Watt und im Rahmen der bipolaren Ablation maximal 10 Watt verwendet (Gruppe 1). Die Energiesettings wurden sowohl für die Ablation an der Vorder- als auch an der Hinterwand des linken Vorhofs beibehalten. Bei allen Patienten wurde ein ösophageales Temperaturmonitoring mittels Ösophagus-Temperatursonde vorgenommen mit einem tolerierten Temperaturlimit von maximal 41°C. Zur Evaluation der Ösophagusläsionen wurde innerhalb von 2 Tagen bei allen Patienten eine Endoskopie durchgeführt.

Es konnten 87 von 88 (98,8%) Pulmonalvenen unter Verwendung des nMARQ™-Katheters isoliert werden. Nur bei einem Patienten musste zusätzlich ein konventioneller Ablationskatheter verwendet werden, um eine vollständige Isolation der rechten unteren Pulmonalvene zu erreichen.

Nachdem mittels Endoskopie bei den ersten 6 Patienten eine 50%ige Inzidenz von Ösophagusläsionen festgestellt wurde (3/6 Patienten), einschließlich eines Patienten mit einer ösophagealen Ulzeration, wurden die Energiesettings modifiziert. Bei den nachfolgenden 15 Patienten wurde die maximale Radiofrequenz-Applikationsdauer auf 30 Sekunden begrenzt, mit einem Limit von 15W für die unipolare Ablation und 10W für die bipolare Ablation. Hierunter konnte die Inzidenz von Ösophagus-Läsionen auf 6,7% (n=1/15) reduziert werden. Weitere Ösophagusulzerationen traten nicht auf.

Eine Karbonisierung an den Katheterelektroden konnte bei 3 von 21 Patienten (14,3%) gesehen werden. Zudem trat bei einem Patienten

eine Phrenicusparese während Ablation an den septalen Pulmonalvenen auf.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Effektivität des nMarq™-Katheters mit einer 98,8%igen akuten Erfolgsrate ohne zusätzlichen Einsatz eines konventionellen Ablationskatheters in der Anwendung zur Pulmonalvenenisolation hoch ist ⁽⁴⁹⁾. Unter Anwendung der maximal empfohlenen Energiesettings für die unipolare und multipolare Ablation auch an der Hinterwand des linken Vorhofs liegt die Inzidenz ösophagealer Läsionen bei 50% ⁽⁴⁹⁾. Der Einsatz modifizierter Energiesettings resultiert in einer vergleichbaren Rate von Ösophagus-Läsionen (6,7%) wie in der Literatur beschrieben ⁽⁴⁹⁾. Eine Karbonisierung an den Katheterelektroden kann während der Ablationsbehandlung mit dem nMARQ™-Katheter gehäuft beobachtet werden ⁽⁴⁹⁾.

3.2 Rillig A, Schmidt B, Feige B, Wissner E, Metzner A, Arya A, Mathew S, Makimoto H, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Left atrial isthmus line ablation using a remote robotic navigation system: feasibility, efficacy and long-term outcome. Clin Res Cardiol. 2013 Dec;102(12):885-93. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-013-0602-1>

Die Energiesettings bei der Radiofrequenzablation sind nicht nur hinsichtlich der Inzidenz ösophagealer Läsionen oder Schädigungen der Wand des linken Vorhofs von Bedeutung, sondern spielen auch hinsichtlich der Effektivität der Ablation eine entscheidende Rolle^(35,36). Die Isolation der Pulmonalvenen ist derzeit der geforderte Endpunkt der Vorhofflimmer-Ablation⁽¹⁾. Dennoch ist es bei einigen Patienten erforderlich, additive lineare Läsionen im linken Vorhof zu abladiere^(71,72). Die Ablation einer linksatrialen Mitralisthmuslinie zur Substratmodifikation bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern beziehungsweise zur Therapie von linksatrialen Makroreentry-Tachykardien ist bei einigen Patienten erforderlich und wird untersucherabhängig regelhaft im Rahmen eines sogenannten „stepwise approach“ angewendet^(32,72,73). Der Endpunkt einer Ablation der Mitralisthmuslinie ist der bidirektionale Block, welcher in bis zu 70% der Fälle eine epikardiale Ablation im Coronarsinus erforderlich macht^(59,74,75). Die Anwendung eines robotischen Navigationssystems könnte durch einen verbesserten Kontakt zwischen Katheterspitze und Vorhofmyokard die Ablation einer Mitralisthmuslinie vereinfachen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde bei 42 Patienten mit persistierendem (n=24) oder langanhaltend-persistierendem Vorhofflimmern (n=18) eine Mitralisthmuslinie zusätzlich zur

zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation unter Anwendung eines robotischen Navigationssystems abladiert. Die klinische Erfolgsrate hinsichtlich Freiheit von Vorhofflimmern wurde mittels 24h-LZ-EKGs evaluiert. Initial wurden maximal 40 Watt, sowie eine maximale Anpresskraft von 40 g zur Ablation der Mitralisthmuslinie gewählt. Nachdem bei Patient #16 ein sogenannter „steam pop“ mit konsekutiver Perikardtamponade auftrat, wurde bei den folgenden 26 Patienten ein Limit von 30 Watt und eine maximale Anpresskraft von 30 g gewählt. Bei diesen Patienten trat keine weitere Tamponade auf.

Die klinische Erfolgsrate nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 21 Monaten betrug 45,2% nach nur einer Ablation und 61,9% einschließlich Re-Ablationen (16/42 Patienten mit fortbestehender medikamentöser antiarrhythmischer Therapie).

Im Vergleich mit einer historischen Gruppe von 20 Patienten, bei welchen eine Mitralisthmuslinie mittels manueller Ablation vorgenommen wurde, zeigte sich, dass diese unter Verwendung des robotischen Navigationssystems signifikant häufiger erfolgreich komplettiert werden konnte (42 Patienten (100%) versus 16 Patienten (80%), $p < 0,01$). Zudem war die epikardiale Ablation unter Verwendung des robotischen Navigationssystems signifikant seltener notwendig (6 Patienten (14,3%) versus 10 Patienten (50 %), $p < 0,01$). Dennoch konnte während einer Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten im Rahmen von Re-Ablationen eine Rekonnektion der Mitralisthmuslinie bei 41,7% der mittels robotischer Navigation behandelten Patienten nachgewiesen werden.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass der Einsatz des

robotischen Navigationssystem im Rahmen der Ablation einer Mitralisthmuslinie hoch effektiv ist ⁽⁷⁵⁾. Ein bidirektionaler Block konnte bei 100% der Patienten mit einer niedrigen Rate an epikardialen Ablationen (14,3%) erreicht werden ⁽⁷⁵⁾. Zur Minimierung möglicher Komplikationen sollten modifizierte Energiesettings mit einem Maximum von 30 Watt und 30g Anpresskraft zur Ablation einer Mitralisthmuslinie unter Anwendung eines robotischen Navigationssystems verwendet werden ⁽⁷⁵⁾.

3.3 Rillig A, Lin T, Schmidt B, Feige B, Heeger C, Wegner J, Wissner E, Metzner A, Arya A, Mathew S, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Experience Matters: Long-term results of pulmonary vein isolation using a robotic navigation system for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation.

***Clin Res Cardiol.* 2016 Feb;105(2):106-16.**

<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-015-0892-6>

Die Erfolgsrate neuer Ablationssysteme muss auch im Langzeitverlauf evaluiert werden. Ergebnisse zur Katheterablation von paroxysmalem Vorhofflimmern unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems liegen derzeit nur mit limitierten Nachbeobachtungszeiten vor (^{53,56,76}).

Hlivak et al. führten eine Nachuntersuchung bei 100 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durch mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 15 Monaten. Hier zeigte sich eine Erfolgsrate von 86% nach im Mittel 1,2 Prozeduren (⁵⁶). Somit sind die bisherigen Ergebnisse nach Pulmonalvenenisolation unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems erfolgversprechend. Langzeit-Ergebnisse mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 2 Jahren stehen derzeit allerdings aus.

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 200 Patienten (medianes Alter 62,2 (54,7–67,7) Jahre; Männer: n=151 (75,5 %)) mit paroxysmalem Vorhofflimmern hinsichtlich der Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern im Anschluss an eine Pulmonalvenenisolation nachuntersucht. Bei allen Patienten wurde ein 3D-Mapping System sowie Radiofrequenzstrom verwendet. Bei 100 Patienten wurde die Pulmonalvenenisolation unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems vorgenommen. Diese Patienten wurden mit einer Gruppe von 100 Patienten verglichen, bei denen die

Pulmonalvenenisolation mittels manueller Katheterablation vorgenommen wurde. Die klinische Erfolgsrate wurde mittels 24h-LZ-EKGs evaluiert. Über einen medianen Nachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten zeigte sich einschließlich der Re-Ablationen (Median 1,2 Prozeduren) eine vergleichbare Erfolgsrate zwischen den beiden Gruppen (robotische Gruppe: 90% manuelle Gruppe: 93%; $p=0,29$).

Da in der robotischen Gruppe bei Patient 49 eine Ösophagusperforation auftrat (Gruppe-a), wurde bei den nachfolgenden 51 Patienten (Gruppe-b) die initial auf 30 Watt begrenzte maximale Leistung an der Hinterwand des linken Vorhofs auf 20 Watt reduziert. Die Erfolgsrate in diesen beiden Gruppen stellte sich unter Berücksichtigung der im Nachbeobachtungszeitraum durchgeführten Re-Ablationen allerdings vergleichbar dar (Gruppe-a: 85,7% versus Gruppe-b: 94,1%; $p = 0,48$). Dies deutet auf einen Lerneffekt im Rahmen der Anwendung des robotischen Navigationssystems hin, da grundsätzlich eine höhere Erfolgsrate unter Verwendung des höheren Limits von 30 Watt an der Hinterwand des linken Vorhofs zu erwarten gewesen wäre. Die Rate an schweren Komplikationen war in beiden Gruppen vergleichbar. In der manuellen Gruppe kam es bei einem Patienten zu einer Perforation des linken Vorhofs ohne Perikardtamponade und bei einem Patienten zur Ausbildung einer signifikanten Pulmonalvenenstenose mit erforderlichem Stenting. In der robotischen Gruppe trat bei einem Patienten eine Ösophagusperforation auf, bei einem Patienten ein Hämatothorax und bei einem weiteren Patienten eine Perikardtamponade, welche eine operative Sanierung erforderte.

Um einen möglichen Lerneffekt im Rahmen der Anwendung des

robotischen Navigationssystems zu evaluieren, wurden die 100 robotisch abladerten Patienten in 4 Gruppen à 25 Patienten unterteilt. Es konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Reduktion der Prozedur- und Durchleuchtungszeiten nach den ersten 50 Patienten erreicht wurde. Diese Lernkurve war bei den manuellen Patienten nicht nachweisbar. Bei 22 Patienten nach robotischer Ablation und bei 19 Patienten aus der manuell abladerten Gruppe wurde eine Re-Ablation durchgeführt. Hier war die Anzahl der Patienten mit Rekonnektion der Pulmonalvenen vergleichbar (robotisch: 21/22 (95%) versus manuell: 17/19 (89%); $p=0,46$). Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Langzeitergebnisse bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems nach 24 Monaten, denen mittels einer manuell durchgeführten Ablation vergleichbar waren (⁷⁷). Die Erfolgsrate bei robotisch abladerten Patienten unter Verwendung von maximal 20 Watt an der Hinterwand des linken Vorhofs war vergleichbar mit den Patienten, die mit maximal 30 Watt abladert wurden (⁷⁷). Es war eine signifikante Lernkurve unter Anwendung des robotischen Navigationssystems sichtbar (⁷⁷). Die Komplikationsrate bei Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des robotischen Navigationssystems war der Komplikationsrate bei manueller Ablation vergleichbar (⁷⁷).

3.4 Lin T, Rillig A, Bucur T, Metzner A, Mathew S, Wissner E, Wohlmuth P, Kuck KH, Ouyang F, Tilz RR. Focal Impulse and Rotor Modulation (FIRM) using the novel 64-electrode basket catheter: Electrogram characteristics of human rotors. Europace, 2015 Dec;17(12):1791-7. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euv282>

Neben alternativen Ablationskathetern wie dem nMARQTM-Katheter (^{39,41,49}) beziehungsweise robotischen Navigationssystemen wie dem SenseiTM-Navigationsroboter (^{51,53,76}) haben sich in den vergangenen Jahren auch alternative Ablationsstrategien wie beispielsweise die Rotor-Ablation zur katheterinterventionellen Therapie von Vorhofflimmern etabliert. Insbesondere die sogenannte „Fokale Impuls- und Rotor- Modulation“ (FIRM) hat sich in den vergangenen Jahren zu einer wichtigen alternativen Ablationsstrategie zusätzlich zur konventionellen Katheterablation entwickelt (^{61,65}). Bisher wurde lediglich in einer Arbeit die Analyse von intrakardialen Elektrogrammen im Rahmen der Rotor-Ablation unter Verwendung des ToperaTM-Systems publiziert (⁶³).

In der vorliegenden Arbeit wurden die Charakteristika der intrakardialen Elektrogramme (iEG) während Mappings sowohl des rechten, als auch des linken Vorhofes im Rahmen einer Vorhofflimmer-Ablation unter Verwendung des neuen 64-poligen Basket-Katheters bei insgesamt 25 Patienten ausgewertet (mittleres Alter: 63±9 Jahre; Männer: n=16; paroxysmales Vorhofflimmern: n=10). Zur Analyse des jeweiligen Rotor-EKGs wurde die Spitze des konventionellen Ablationskatheters vor Ablation (3,5 mm Ablationskatheter mit gekühlter Katheterspitze) am mittels TOPERATM-System identifizierten Rotor platziert und die

intrakardialen Elektrogramme wurden für jeweils 10 Sekunden hinsichtlich der Signalamplitude, der Zykluslänge und der Elektrogramm-Charakteristika (Single-iEG, fraktioniertes-iEG und kontinuierliches iEG) interpretiert.

Bei Patienten, die sich zu Untersuchungsbeginn im Sinusrhythmus befanden, wurde zunächst mittels atrialer Überstimulation Vorhofflimmern induziert. Nachdem Vorhofflimmern für mindestens 10 Minuten nachweisbar war, wurde der neue 64-Elektroden Basket-Katheter (FIRMapTM, Topera) zunächst im rechten Vorhof und anschließend im linken Vorhof platziert.

Hierbei konnten insgesamt 72 Rotoren nachgewiesen werden. Sieben Rotoren wurden von der weiteren iEG-Analyse ausgeschlossen, da diese in den Pulmonalvenen identifiziert wurden.

Im Vergleich zwischen rechts- und linksatrialen Rotoren waren Single-iEGs häufiger im rechten Vorhof zu finden (rechts: 8 (61,5%) versus links: 12 (23,1%); $p < 0,01$). Die Amplituden der linksatrialen Rotoren waren geringer verglichen mit denen der rechtsatrialen Rotoren (0,14 (0,08 - 0,17) mV versus 0,19 (0,15 - 0,29) mV; $p = 0,029$).

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ($n=15$) zeigten sich insbesondere niedrigere iEG-Amplituden (persistierend: 0,15 (0,09 - 0,19) mV versus paroxysmal: 0,22 (0,17 - 0,47) mV; $p = 0,03$) und eine Häufung von iEGs mit Fraktionierung (persistierend: $n=31/42$ (73,8%) versus paroxysmal: $n= 9/23$ (39,1%); $p = 0,03$) im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ($n=10$).

Zusammenfassend kann somit geschlussfolgert werden, dass mittels Analyse der iEGs keine charakteristischen Rotor-typischen iEGs

identifiziert werden konnten (⁶⁴), sich aber sich die Rotoren im rechten Vorhof in ihren Charakteristika wesentlich von denen im linken Vorhof unterscheiden (⁶⁴). Ebenso zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Rotor-Charakteristika bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern (⁶⁴).

3.5 Rillig A, Makimoto H, Wegner J, Lin T, Heeger C, Lemes C, Fink T, Metzner A, Wissner E, Mathew S, Wohlmuth P, Kuck KH, Tilz RR, Ouyang F. Six-year Clinical Outcomes after Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients with Impaired Left Ventricular Function.

***J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015. Jul 28 [Epub ahead of print].
<http://dx.doi.org/10.1111/jce.12765>**

Die Vorhofflimmerablation bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion gewinnt zunehmend an Bedeutung (⁷⁸⁻⁸¹). In einer kürzlich publizierten Metaanalyse von 26 Studien zeigte sich nach Vorhofflimmerablation bei Patienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion eine Erfolgsrate von 60% nach einer medianen Nachuntersuchungszeit von 23 Monaten (⁷⁹). Zudem konnte eine signifikante Zunahme der systolischen linksventrikulären Funktion von 13% nach Ablation gezeigt werden (⁷⁹). Langzeit-Ergebnisse nach Vorhofflimmerablation bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion sind derzeit jedoch nur limitiert vorhanden (⁷⁰).

In der folgenden Studie wurden Patienten mit zum Zeitpunkt der Ablation eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (EF \leq 45%) nach 6 Jahren sowohl hinsichtlich eines Vorhofflimmer-Rezidivs als auch der systolischen linksventrikulären Funktion evaluiert. Eingeschlossen wurden Patienten, die in den Jahren 2003 bis 2008 mittels zirkumferentieller Pulmonalvenenisolation zur Therapie von Vorhofflimmern behandelt wurden. Ein Follow-up konnte insgesamt bei 80 Patienten (Männer=68 (85%); medianes Alter 61,6 (54,8-67,5) Jahre) mit paroxysmalem (n=16 (20%)), persistierendem (n=37

(46,2%)) oder lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern vorgenommen werden. Zur Evaluation des Ablationserfolges wurden wiederholte 24h-LZ-EKG Kontrollen durchgeführt. Die systolische linksventrikuläre Funktion wurde mittels transthorakaler Echokardiographie vor Ablation und zum Zeitpunkt der letzten Nachsorge bestimmt.

Insgesamt verstarben 21/80 Patienten (26,9%) im Nachbeobachtungszeitraum. Bei 7 Patienten waren nur ungenügende Informationen zu einem möglichen Arrhythmie-Rezidiv vorhanden, weswegen diese Patienten von der Analyse hinsichtlich der klinischen Erfolgsrate (einschließlich Re-Ablationen) ausgenommen wurden.

In der Gesamtgruppe betrug die Erfolgsrate ohne Re-Ablationen 35,1% und einschließlich der Re-Ablationen 56,8%.

Die Erfolgsrate einschließlich Re-Ablationen (im Median 2 Re-Ablationen) betrug bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern 62,5% (n=10/16), bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern 60% (n=21/35) und 47,8% (n=11/23) bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern. Die systolische linksventrikuläre Funktion verbesserte sich in der Gesamtpopulation während des Nachbeobachtungszeitraums von initial 35% (28,5%- 40,0%) auf 56,5% (40,0%-60,0%; p<0,01).

Bei Patienten, welche sich (einschließlich Re-Ablationen) zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums im Sinusrhythmus befanden, zeigte sich eine größere Zunahme der systolischen linksventrikulären Funktion als bei Patienten ohne anhaltenden Sinusrhythmus (20,0% (15- 34) versus 5,0% (5-15); p<0.01).

Darüber hinaus wurden die Patienten unterteilt in Patienten mit bekannter ischämischer Kardiomyopathie (ICM; n=28), dilatativer Kardiomyopathie (DCM; n=19) und vermuteter Tachykardiomyopathie (TM; n=33).

Es konnte gezeigt werden, dass die Erfolgsrate einschließlich wiederholter Ablationen bei Patienten mit ischämischer (12/25 (48%)) und dilatativer Kardiomyopathie (6/17 (35.3%)) signifikant schlechter war, als bei Patienten mit vermuteter Tachykardiomyopathie (24/32 (75%); P-Werte: ICM versus DCM p=1,0; ICM versus TM p=0,01; DCM versus TM p<0,01).

Zudem war am Ende des Follow-ups die systolische linksventrikuläre Funktion der Patienten mit vermuteter Tachykardiomyopathie signifikant besser, verglichen mit den Patienten mit bekannter ischämischer Kardiomyopathie (60,0% (54,0; 60,0) vs 45,0% (30,0; 60,0); p<0,01).

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die 6-Jahres Erfolgsrate (einschließlich Re-Ablationen) bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion vergleichbar war bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern, jedoch deutlich schlechter bei Patienten mit lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern (⁸²). Patienten ohne Vorhofflimmer-Rezidiv über den Zeitraum des 6-Jahres Nachbeobachtungszeitraums hatten eine signifikant größere Zunahme der systolischen linksventrikulären Funktion als Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv (⁸²). Bei Patienten mit vermuteter Tachykardiomyopathie zeigte sich neben einer höheren 6-Jahres-Rezidivfreiheit auch eine größere Zunahme der systolischen linksventrikulären Funktion (⁸²).

4 Diskussion

4.1 Evaluation der Inzidenz von Ösophagusläsionen unter Einsatz des neuen multipolaren gekühlten Radiofrequenz-Ablationskatheters (nMARQ™)

Neue Ablationskatheter beziehungsweise neuartige Navigationssysteme scheinen zunächst vielversprechend hinsichtlich der Möglichkeiten einer einfacheren Handhabung und höheren Effektivität im Vergleich zur konventionellen, manuell geführten Katheterablation⁽⁸³⁾. Dennoch kann die Einführung neuer Ablationssysteme auch mit Komplikationen assoziiert sein, wie insbesondere beim Einsatz des High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)-Katheters gezeigt werden konnte⁽⁸⁴⁾. Bei diesem System trat die mit einer hohen Mortalität assoziierte Komplikation einer atrio-ösophagealen Fistel überproportional häufig auf⁽⁸⁴⁾. Auch wenn bisher keine Assoziation ösophagealer Läsionen mit der Ausbildung einer atrio-ösophagealen Fistel nachgewiesen werden konnte, ist die Schädigung von extrakardialen Strukturen in direkter Nachbarschaft des linken Vorhofs im Rahmen der Vorhofflimmer-Ablation von größter Bedeutung. Ösophageale Ulcera können neben Schluckbeschwerden und einer verlängerten Hospitalisierung zu einer Ösophagus-Perforation mit konsekutiv erforderlichem Stenting bzw. erforderlicher chirurgischer Intervention führen⁽⁵⁰⁾. Darum wird bei der Verwendung neuer Ablationssysteme regelhaft das Auftreten von Ösophagus-Läsionen evaluiert^(47,48,50). Ösophagusläsionen konnten bisher bei allen Ablations-Systemen, bei denen endoskopische Untersuchungen im

Anschluss an die Vorhofflimmerablation durchgeführt wurden, nachgewiesen werden und die Inzidenz variiert in Abhängigkeit vom verwendeten Ablationssystem beziehungsweise der Energiesettings^(41,47,48-50,85,86,87,88). Beim neuen multipolaren gekühlten Radiofrequenz-Katheter (nMARQ™) lagen bisher nur die Ergebnisse einer Publikation vor, welche die Inzidenz von Ösophagus-Läsionen evaluierte⁽⁴¹⁾. Hier zeigte sich bei 33% der Patienten eine ösophageale thermale Läsion im Anschluss an die Vorhofflimmer-Ablation⁽⁴¹⁾.

Im Gegensatz zur zitierten Studie wurden in unserer Evaluierung die maximal empfohlenen Energiesettings des Herstellers (Biosense Webster) zur Ablation auch an der Hinterwand des linken Vorhofs verwendet mit einer kombinierten uni- und bipolaren Radiofrequenz-Applikation an der jeweiligen Ablationsstelle. Die hierunter nachweisbare Inzidenz ösophagealer Läsionen von 50% innerhalb der ersten 6 Patienten lag deutlich über der beschriebenen Inzidenz anderer Ablationsverfahren^(47,48,86). Demzufolge musste eine Modifikation der Energiesettings vorgenommen werden, wodurch das Auftreten der thermalen Läsionen auf eine mit der in der Literatur vergleichbaren Inzidenz reduziert werden konnte⁽⁴⁹⁾. Dies unterstreicht eindrucksvoll, wie wichtig die Evaluation neuer Ablationssysteme hinsichtlich von Komplikationen insbesondere unter Berücksichtigung der verwendeten Energiesettings ist. In vielen Studien wird in diesem Zusammenhang während der Prozedur ein Temperaturmonitoring mittels Temperatursonde im Ösophagus durchgeführt^(41,48-50,89). Im Rahmen des ösophagealen Temperaturmonitorings ist derzeit allerdings nicht abschließend geklärt, inwieweit die Verwendung einer

Temperatursonde möglicherweise das Auftreten von Ösophagusläsionen mitunter begünstigen könnte⁽⁹⁰⁾. Dennoch wird die Temperatursonde derzeit in den meisten Institutionen insbesondere im Rahmen der klinischen Evaluation von Ösophagusläsionen verwendet^(41,47-50,86). Das Temperaturlimit, welches als cut-off mit konsekutivem Abbruch der Energie-Applikation an entsprechender Stelle gewählt wird, variiert. Obwohl einige Untersucher schon einen Anstieg von 0,5-1,0°C über die Ausgangstemperatur als signifikant ansehen, wird in der Regel ein Temperturlimit zwischen 39°C und 41°C im Ösophagus gewählt^(47-50,85,86,89). Hierbei spielt möglicherweise auch der Typus der verwendeten Ösophagustemperatursonde eine Rolle⁽⁹¹⁾. In der vorliegenden Studie wurde ein cut-off der endoluminalen Ösophagustemperatur von 41°C unter Verwendung der SensithermTM-Ösophagussonde gewählt, was dem Standard der Institution entsprach^(49,50). Dies muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, insbesondere da es sich hierbei um einen verhältnismäßig hohen Temperatur-cut-off handelt. Zudem könnte die verwendete Temperatursonde möglicherweise mit einer Energieakkumulation beziehungsweise Erhitzung der verwendeten Thermistoren assoziiert sein und somit die Entstehung von Ösophagusläsionen zusätzlich begünstigen⁽⁹⁰⁾.

4.2 Evaluation des robotischen SenseiTM-Navigationssystems im Rahmen der Ablation einer Mitralisthmuslinie

Die Mitralisthmuslinie stellt nach wie vor eine große Herausforderung an den Ablateur dar, da eine hohe Katheterstabilität bzw. ein optimaler

Katheter-Wand Kontakt für die Ausbildung effektiver transmuraler Läsionen zum Erreichen eines anhaltenden bidirektionalen Blocks erforderlich sind. In bis zu 28% der Patienten gelingt ein bidirektionaler Block der Mitralisthmuslinie nicht (^{57,59}). Darüber hinaus ist bei bis zu 70% der Patienten eine epikardiale Ablation im Coronarvenensinus erforderlich, um überhaupt einen bidirektionalen Block zu erreichen (⁵⁹). Die Ablation einer Mitralisthmuslinie kann zudem mit Komplikationen wie beispielsweise einer Perikardtampnade oder Schädigungen der Circumflexa-Koronararterie einhergehen (^{73-75,92}). Es konnte bereits gezeigt werden, dass unter Verwendung einer steuerbaren Schleuse im Rahmen der manuellen Ablation einer Mitralisthmuslinie häufiger ein bidirektionaler Block erreicht werden kann und die Notwendigkeit einer Ablation im Coronarvenensinus seltener ist (⁹³). Unter Verwendung des robotischen Navigationssystems konnte in unserer Studie bei 100% der Patienten ein bidirektionaler Block erzielt werden, bei einer sehr niedrigen Rate notwendiger epikardialer Ablationen (14,3%). Insofern konnte eine hohe Effektivität des Systems im Rahmen der Ablation einer Mitralisthmuslinie nachgewiesen werden. Dennoch zeigte sich auch hier, dass die Verwendung optimaler Energiesettings im Rahmen der Ablation unabdingbar ist (⁷⁵). Initial wurden die während der konventionellen manuellen Ablation üblicherweise verwendeten maximalen Energiesettings verwendet (^{19,20}). Nachdem ein sogenannter Steam-Pop mit konsekutiver Perikard-Tamponade auftrat, wurden die Energiesettings modifiziert (⁷⁵). Unter Verwendung eines Limits von maximal 30 Watt sowie einer reduzierten Contact-force (Maximum 30g) trat bei vergleichbarer Effektivität kein weiterer Steam-Pop auf (⁷⁵).

Im Vergleich mit einer historischen manuellen Kontrollgruppe konnte unter Verwendung des robotischen Navigationssystems zudem eine signifikant höhere Rate eines bidirektionalen Blocks (100% vs 80%, $p < 0,01$) sowie eine signifikant niedrigere Rate an erforderlichen epikardialen Ablationen evaluiert werden (14,3% vs 50 %), $p < 0,01$) (⁷⁵). Einschränkend muss erwähnt werden, dass im Rahmen von Re-Ablationen bei über 40% der robotisch abladierten Patienten eine Rekonnektion der Mitralisthmuslinie nachweisbar war (⁷⁵). Somit kann die Verwendung eines robotischen Navigationssystems im Vergleich zur manuellen Ablation möglicherweise zu einer höheren akuten Erfolgsrate bei der Anlage einer Mitralisthmuslinie führen. Die Rekonnektionsrate bleibt letztlich dennoch hoch.

4.3 Evaluation der Langzeit-Effektivität nach Pulmonalvenenisolation unter Verwendung des robotischen Sensei™-Navigationssystems bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern

Die Effektivität des robotischen Navigationssystems konnte bisher sowohl für Patienten mit paroxysmalem als auch mit persistierendem Vorhofflimmern gezeigt werden (^{53,56,55,76}). In einer Studie von Hlivak et al. zeigte sich bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Ablation unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems eine Erfolgsrate von bis zu 86% nach im Mittel 1,2 Ablationsbehandlungen während eines medianen Nachbeobachtungszeitraums von 15 Monaten (⁵⁶). Ähnliche Ergebnisse wurden von Di Biase et al. publiziert. Hier zeigte sich eine 85%ige Erfolgsrate nach Ablation einer gemischten

Patientenpopulation mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu 81% bei manuell ablatierten Patienten nach 14,1 Monaten (⁷⁶). Somit steht die systematische Evaluation von Langzeiterfolgswerten nach Ablation von Vorhofflimmern unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems im Vergleich zur konventionellen manuell geführten Radiofrequenz-Ablation aus.

In der von uns durchgeführten Studie wurde erstmals die Langzeit-Erfolgsrate nach Katheterablation zur Therapie von paroxysmalem Vorhofflimmern nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten beschrieben (⁷⁷). Hierbei zeigte sich, dass auch im Langzeitverlauf die Vorhofflimmerablation unter Verwendung eines robotischen Navigationssystems der manuell geführten Ablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern vergleichbar ist (⁷⁷). Zudem konnte in der Gruppe der mittels robotischer Navigation behandelten Patienten ein signifikanter Lerneffekt nachgewiesen werden, welcher insbesondere während Behandlung der ersten 50 Patienten nachweisbar war. Dies wird an signifikant längeren Prozedur- und Durchleuchtungszeiten deutlich (⁷⁷). Diese Ergebnisse entsprechen denen vorangegangener Studien im Rahmen der Anwendung des robotischen Navigationssystems zur Vorhofflimmer-Ablation, in welchen ebenfalls die Lernkurve bei ca. 50 Patienten passiert wurde (^{53,76}). Diese Lernkurve war in der Gruppe der manuell ablatierten Patienten nicht nachweisbar, da dieses Verfahren bereits als „standard of care“ in der Institution etabliert war (^{20,77}). Zudem konnte auch in dieser Studie gezeigt werden, dass die Energiesettings während Ablation von größter Bedeutung zur Vermeidung von Komplikationen sind. Nachdem bei

Patient 49 der mittels robotischer Navigation behandelten Gruppe eine Ösophagusperforation auftrat, wurde die initial gewählte Grenze von maximal 30 Watt an der Hinterwand des linken Vorhofs auf 20 Watt reduziert (⁷⁷). Interessanterweise führte diese Reduktion nicht zu einer niedrigeren sondern zu einer höheren Erfolgsrate. Dieses Phänomen ist am ehesten auf eine passierte Lernkurve nach etwa 50 Patienten zurückzuführen (^{53,76,77}).

Es muss berücksichtigt werden, dass diese Studie monozentrisch und nicht randomisiert durchgeführt wurde. Auch wenn bereits eine kleinere randomisierte Studie zum Vergleich manuell versus robotisch geführte Ablation publiziert wurde (⁶⁰), sollten die Ergebnisse der prospektiven, randomisierten internationalen und multizentrischen „Man and Machine“-Studie abgewartet werden (⁵⁴). Diese Studie wird endgültig die Frage klären, ob die Verwendung eines robotischen Navigationssystems der manuellen Ablation von Vorhofflimmern hinsichtlich der Erfolgsrate nicht unterlegen ist.

4.4 Evaluation der intrakardialen Elektrogramme im Rahmen des FIRM-Mapping

Neben neuen Ablationskathetern und -systemen stellt das FIRM-Mapping eine neue, vielversprechende Ablationsstrategie dar. Es konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die Ablation sogenannter Rotoren möglicherweise einen zusätzlichen Benefit zur reinen Isolation der Pulmonalvenen bieten könnte (⁶¹). Auch die kürzlich publizierten Langzeitergebnisse lassen hoffen, dass diese Ablationsstrategie in Zukunft die Vorhofflimmertherapie weiter

optimieren kann (⁶⁵). Dennoch sind die Eigenschaften dieser Rotoren noch nicht abschließend geklärt. In Tierversuchen konnte zudem gezeigt werden, dass die intrakardialen Elektrogramme bei der Rotorenanalyse unterschiedliche Charakteristika aufweisen können (⁹⁴). Dieses konnte kürzlich auch von Narayan et al. bestätigt werden (⁶³). Im Rahmen einer computerbasierten Analyse wurden intrakardiale Elektrogramme analysiert, wobei allerdings keine eindeutigen Charakteristika dieser intrakardialen Elektrogramme identifiziert werden konnten (⁶³). Dieses wurde in unserer Analyse intrakardialer Elektrogramme weiter untermauert. Es konnten Unterschiede in den Charakteristika der intrakardialen Elektrogramme abhängig vom Vorhofflimmer-Typ und der Lokalisation der Rotoren gezeigt werden. So waren beispielsweise die Amplituden der intrakardialen Elektrogramme im linken Vorhof kleiner verglichen mit denen im rechten Vorhof und kleiner bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Allerdings konnte kein eindeutiges Charakteristikum der intrakardialen Elektrogramme identifiziert werden, welches als typisches Merkmal eines mittels FIRMTM identifizierten Rotors gelten könnte. Weitere Studien mit größeren Patientenpopulationen müssen zeigen, ob rotor-typische Charakteristika intrakardialer Elektrogramme der mittels FIRMTM lokalisierten Rotoren identifiziert werden können. Dies wäre für die Identifizierung von Rotor-Arealen auch ohne Verwendung eines Systems zur Rotoranalyse von Bedeutung.

4.5 Klinisches Langzeit-Follow-Up nach Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion

Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion spielen eine zunehmende Rolle in der Behandlung von Vorhofflimmern. Hier ist neben der Reduktion von Vorhofflimmern-Symptomen auch die Optimierung der Hämodynamik unter anderem durch die Kontribution der Vorhofkontraktion zur Ventrikelfüllung im Sinusrhythmus entscheidend ⁽⁹⁵⁾. Somit ist bei diesen Patienten neben der Freiheit von Vorhofflimmern insbesondere die Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion von Bedeutung. Wie bereits in verschiedenen Studien gezeigt, kann durch Erhalt des Sinusrhythmus insbesondere nach erfolgreicher Katheterablation regelhaft eine Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion bei diesen Patienten erreicht werden ^(79,80,81,96). Insbesondere im randomisierten Vergleich einer medikamentösen Therapie im Vergleich zur Katheterablation zur Therapie von Vorhofflimmern bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion konnte eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach 6 Monaten gezeigt werden. Kürzlich konnte darüberhinaus von Di Biase et al. im Rahmen des randomisierten AATAC-Trials gezeigt werden, dass die Vorhofflimmer-Ablation bei Patienten mit eingeschränkter systolischer linksventrikulären Funktion und implantiertem Kardioverter-Defibrillator beim 2-Jahres Follow-up im Vergleich zur medikamentösen Therapie mit Amiodarone zu einer reduzierten Mortalität führt ⁽⁹⁷⁾. Dies ist insbesondere unter Berücksichtigung des ungünstigen

Nebenwirkungsprofils von Amiodarone gerade bei der Langzeit-Therapie von grosser Bedeutung (¹³).

Ergebnisse zum Langzeit-Verlauf nach Vorhofflimmer-Ablation bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion liegen nur in sehr limitierter Form vor (^{70,81}). Die kürzlich von Bunch et al. präsentierten 5-Jahres Ergebnisse konnten keine Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion der mittels Katheterablation behandelten Patienten im Vergleich zu medikamentös therapierten Patienten nachweisen. Es zeigte sich allerdings eine niedrigere Rate an Hospitalisationen nach stattgehabter Katheterablation (⁷⁰).

In unserer Untersuchung wurden sowohl die klinische Erfolgsrate als auch die systolische linksventrikuläre Funktion nach im Median 6 Jahren bei Patienten mit einer initialen systolischen linksventrikulären Funktion $\leq 45\%$ evaluiert (⁸²). Es wurde zudem unterschieden, welche Grunderkrankung zur eingeschränkten systolischen linksventrikulären Funktion geführt hatte. Patienten ohne bisher nachgewiesene strukturelle Herzerkrankung wurden im Gegensatz zu den Patienten mit bekannter ischämischer beziehungsweise dilatativer Kardiomyopathie als Patienten mit vermuteter Tachykardiomyopathie gewertet (⁸²). Die Erfolgsrate nach nur einer Ablationsbehandlung war mit 35,1% zum Ende der 6-Jahres Nachbeobachtung niedrig (⁸²); dieses war aufgrund des gemischten Patientenkollektivs einschließlich 46,2% Patienten mit persistierendem und 33,8% Patienten mit lang-anhaltend persistierendem Vorhofflimmern durchaus zu erwarten und vergleichbar mit den publizierten Ergebnissen ähnlicher Patientenkollektive (²¹). Dennoch zeigte sich einschließlich wiederholter Ablations-Prozeduren

(Median 2 Prozeduren) eine akzeptable Erfolgsrate von 56,8% nach 6 Jahren.

In der Gesamtpopulation konnte zudem eine signifikante Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion beim letzten Follow-up im Vergleich zur linksventrikulären Funktion vor Ablation nachgewiesen werden⁽⁸²⁾. Diese Ergebnisse bestätigen somit die Resultate bisheriger Publikationen zur Katheterablation bei Patienten mit Vorhofflimmern und reduzierter linksventrikulärer Funktion auch im Langzeitverlauf⁽⁷⁹⁾. Interessanterweise konnte in unserer Untersuchung gezeigt werden, dass die systolische linksventrikuläre Funktion bei Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv signifikant niedriger war im Vergleich zu Patienten ohne Vorhofflimmer-Rezidiv⁽⁸²⁾. Diese Analyse legt nahe, dass eine effektive Rhythmuskontrolle die systolische linksventrikuläre Funktion auf lange Sicht bei dieser Patientengruppe verbessern könnte. Allerdings muss darauf hingewiesen werden, dass die Verbesserung der linksventrikulären Funktion am größten bei Patienten mit vermuteter Tachykardiomyopathie war. Diese Patienten scheinen hinsichtlich der linksventrikulären Funktion erwartungsgemäß am meisten von dieser Therapie zu profitieren. Bei fehlendem Vorhofflimmer-Rezidiv kann sich der linke Ventrikel offenbar regenerieren und die systolische linksventrikuläre Funktion im Verlauf wieder normalisieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Rezidivfreiheit von Vorhofflimmern ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit vermuteter Tachykardiomyopathie signifikant höher war als bei Patienten mit bekannter ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie⁽⁸²⁾. Diese Patienten haben somit offenbar den größten Effekt von einer

Vorhofflimmerablation. Weitere prospektive, randomisierte Studien wie die CASTLE-AF und die AMICA-Studie (ClinicalTrials.gov) müssen zukünftig den Stellenwert der Katheterablation im Rahmen der Vorhofflimmertherapie bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion bestätigen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der neue multipolare gekühlte Radiofrequenz-Katheter zur Isolation der Pulmonalvenen effektiv ist. Unter Verwendung modifizierter Energiesettings konnte die Inzidenz von Ösophagusläsionen erheblich reduziert werden. Die Anwendung im breiten Patientenkollektiv wird zeigen, ob sich diese Ergebnisse bestätigen lassen und der nMARQ™-Katheter als sicheres Ablationssystem für eine vereinfachte Durchführung der Pulmonalvenenisolation einsetzbar ist, ohne eine erhöhte Rate an Ösophagusläsionen.

Die Vorhofflimmerablation unter Verwendung des Sensei™-Navigationssystems (Hansen Medical) mit modifizierten Energiesettings ist effektiv zur Ablation einer Mitralisthmuslinie. Im Vergleich zur manuellen Ablation ist die Notwendigkeit epikardialer Ablationen zum Erreichen eines bidirektionalen Isthmus-Blocks weniger häufig. Somit kann zukünftig mit Hilfe des Sensei™-Navigationssystem die Ablation der Mitralisthmuslinie im linken Vorhof optimiert werden. Die Langzeit-Effektivität des Sensei™-Navigationssystems im Vergleich zur manuellen Ablation im Rahmen der Vorhofflimmerablation konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Somit ist eine erfolgreiche Anwendung bei vergleichbarer Komplikationsrate im Rahmen der Vorhofflimmer-Ablation gegeben. Auch wenn im Vergleich zur manuellen Katheterablation vergleichbare Ergebnisse des Sensei™-Navigationssystems hinsichtlich der Pulmonalvenenisolation gezeigt werden konnten, ist diese Technologie ein vielversprechender Ansatz für eine zukünftige Optimierung der Vorhofflimmer-Ablation. Die noch

ausstehenden Ergebnisse der randomisierten „Man and Machine“ Studie werden weiteren Aufschluss darüber geben, welche Möglichkeiten die robotische Ablation im Vergleich zur manuellen Radiofrequenz-Ablation bieten kann ⁽⁹⁸⁾.

Das Rotor-Mapping ist eine vielversprechende neue Technologie im Rahmen der Vorhofflimmer-Ablation. Bisher konnte noch kein reproduzierbares intrakardiales Elektrogramm identifiziert werden um die Rotor-Regionen mit konventionellen Kathetern im linken Vorhof näher einzugrenzen. Trotz erster überzeugender Langzeit-Daten ist die Rotor-Technologie noch nicht abschliessend evaluiert und bedarf weiterer Studien ⁽⁶⁵⁾. Weitere Systeme zur Rotoranalyse wie das nichtinvasive bodysurface-mapping sind derzeit in Evaluation und könnten zukünftig beitragen schon vor der eigentlichen Prozedur eine Rhythmusstörung näher zu lokalisieren ⁽⁹⁹⁾.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Langzeit-Effektivität der Vorhofflimmerablation bei Patienten mit reduzierter systolischer linksventrikulärer Funktion insbesondere hinsichtlich der Verbesserung der linksventrikulären Funktion von Bedeutung ist. Die aktuell noch rekrutierende AMICA-Studie sowie CASTLE-AF-Studie (Clinical trials.org) werden im randomisierten Vergleich zeigen, inwieweit die Katheterablation im Vergleich zur medikamentösen Therapie die linksventrikuläre Funktion verbessern kann.

6 Literatur

1. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey J-Y, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2010;31:2369–2429.
2. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJG, Damiano RJ, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haïssaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jaïs P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D, TASK FORCE MEMBERS:, Chairs:, Section Chairs: Atrial Fibrillation: Definitions, Mechanisms, and Rationale for Ablation--, Prystowsky EN, Damiano R, Jackman WM, Marchlinski F, McCarthy P, Document Reviewers, Ad N, Cummings J, Gillinov AM, Heidbuchel H, January C, Lip G, Markowitz S, Nair M, Ovsyshcher IE, Pak HN, Tsuchiya T, Shah D, Siong TW, Vardas PE. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design: A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2012;14:528–606.
3. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1–19.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener H-C, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–1151.
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KAA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–891.

6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Gerald M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FWA, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–992.
7. Rillig A, Lin T, Ouyang F, Karl-Heinz Kuck K.-H., Tilz RR. Comparing Antiarrhythmic Drugs and Catheter Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation. *JAFIB*. 2013;6: 1–9.
8. Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial. *The Lancet*. 2000;356:1789–1794.
9. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJM, Tijssen JGP, Crijns HJGM, Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1834–1840.
10. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S, Walter S, Tebbe U, STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *JAC*. 2003;41:1690–1696.
11. Meinertz T, Diegeler A, Stiller B, Fleck E, Heinemann MK, Schmaltz AA, Vestweber M, Bestehorn K, Beckmann A, Hamm C, Cremer J. German heart report 2013. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:112–123.
12. Man J, Marchlinski FE. Atrial fibrillation ablation and heart failure. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14:571–576.
13. Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:913–920.
14. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD, Raisch DW, Ezekowitz MD, Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) Investigators. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2005;352:1861–1872.
15. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJGM, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH, EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med*. 2007;357:987–999.

16. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JMO, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey J-Y, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau J-L, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL, Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med*. 2008;358:2667–2677.
17. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD, Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347:1825–1833.
18. Joghetaei N, Weirich G, Huber W, Büchler P, Estner H. Acute liver failure associated with dronedarone. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011;4:592–593.
19. Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck K-H. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:2090–2096.
20. Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktürk B, Konstantinidou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck K-H. Long-term results of catheter ablation in paroxysmal atrial fibrillation: lessons from a 5-year follow-up. *Circulation*. 2010;122:2368–2377.
21. Tilz RR, Rillig A, Thum A-M, Arya A, Wohlmuth P, Metzner A, Mathew S, Yoshiga Y, Wissner E, Kuck K-H, Ouyang F. Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: 5-year outcomes of the Hamburg Sequential Ablation Strategy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60:1921–1929.
22. Oral H, Pappone C, Chugh A, Good E, Bogun F, Pelosi F, Bates ER, Lehmann MH, Vicedomini G, Augello G, Agricola E, Sala S, Santinelli V, Morady F. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2006;354:934–941.
23. Hsu L-F, Jais P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié J-L, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351:2373–2383.
24. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJP. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:370–378.
25. Mont L, Bisbal F, Hernández-Madrid A, Pérez-Castellano N, Viñolas X, Arenal A, Arribas F, Fernández-Lozano I, Bodegas A, Cobos A, Matía R, Pérez-Villacastín J, Guerra JM, Ávila P, López-Gil M, Castro V, Arana JI, Brugada J, SARA investigators. Catheter ablation vs. antiarrhythmic drug treatment of persistent atrial fibrillation: a multicentre, randomized, controlled trial (SARA study). *European Heart Journal*. 2014;35:501–507.

26. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
27. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clémenty J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation*. 2000;101:1409–1417.
28. Ernst S, Ouyang F, Goya M, Löber F, Schneider C, Hoffmann-Riem M, Schwarz S, Hornig K, Müller K-M, Antz M, Kaukel E, Kugler C, Kuck K-H. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:366–370.
29. Di Biase L, Fahmy TS, Wazni OM, Bai R, Patel D, Lakkireddy D, Cummings JE, Schweikert RA, Burkhardt JD, Elayi CS, Kanj M, Popova L, Prasad S, Martin DO, Prieto L, Saliba W, Tchou P, Arruda M, Natale A. Pulmonary vein total occlusion following catheter ablation for atrial fibrillation: clinical implications after long-term follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48:2493–2499.
30. Cappato R, Calkins H, Chen S-A, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim Y-H, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:32–38.
31. Schreiber D, Rostock T, Fröhlich M, Sultan A, Servatius H, Hoffmann BA, Lüker J, Berner I, Schäffer B, Wegscheider K, Lezius S, Willems S, Steven D. Five-year follow-up after catheter ablation of persistent atrial fibrillation using the stepwise approach and prognostic factors for success. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:308–317.
32. Scherr D, Khairy P, Miyazaki S, Aurillac-Lavignolle V, Pascale P, Wilton SB, Ramoul K, Komatsu Y, Roten L, Jadidi A, Linton N, Pedersen M, Daly M, O'Neill M, Knecht S, Weerasooriya R, Rostock T, Manninger M, Cochet H, Shah AJ, Yeim S, Denis A, Derval N, Hocini M, Sacher F, Haïssaguerre M, Jais P. Five-year outcome of catheter ablation of persistent atrial fibrillation using termination of atrial fibrillation as a procedural endpoint. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015;8:18–24.
33. Di Biase L, Natale A, Barrett C, Tan C, Elayi CS, Ching CK, Wang P, Al-Ahmad A, Arruda M, Burkhardt JD, Wisnoskey BJ, Chowdhury P, De Marco S, Armaganijan L, Litwak KN, Schweikert RA, Cummings JE. Relationship Between Catheter Forces, Lesion Characteristics, “Popping,” and Char Formation: Experience with Robotic Navigation System. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:436–440.
34. Willems S, Steven D, Servatius H, Hoffmann BA, Drewitz I, Müllerleile K, Aydin MA, Wegscheider K, Saluhke TV, Meinertz T, Rostock T. Persistence of Pulmonary Vein Isolation After Robotic Remote-Navigated Ablation for Atrial Fibrillation and its Relation to Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1079–1084.

35. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation*. 1995;91:2264–2273.
36. Nakagawa H, Wittkampf FH, Yamanashi WS, Pitha JV, Imai S, Campbell B, Arruda M, Lazzara R, Jackman WM. Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling. *Circulation*. 1998;98:458–465.
37. Shah DC, Lambert H, Nakagawa H, Langenkamp A, Aeby N, Leo G. Area under the real-time contact force curve (force-time integral) predicts radiofrequency lesion size in an in vitro contractile model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:1038–1043.
38. Ikeda A, Nakagawa H, Lambert H, Shah DC, Fonck E, Yulzari A, Sharma T, Pitha JV, Lazzara R, Jackman WM. Relationship between catheter contact force and radiofrequency lesion size and incidence of steam pop in the beating canine heart: electrogram amplitude, impedance, and electrode temperature are poor predictors of electrode-tissue contact force and lesion size. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7:1174–1180.
39. Shin D-I, Kirmanoglou K, Eickholt C, Schmidt J, Clasen L, Butzbach B, Rassaf T, Merx M, Kelm M, Meyer C. Initial results of using a novel irrigated multielectrode mapping and ablation catheter for pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm* 2014;11:375–383.
40. Wieczorek M, Hoeltgen R, Akin E, Salili AR, Oral H, Morady F. Results of short-term and long-term pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation using duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency energy. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:399–405.
41. Deneke T, Schade A, Müller P, Sschmitt R, Christopoulos G, Krug J, Szöllösi G, Mügge A, Kerber S, Nentwich K. Acute Safety and Efficacy of a Novel Multipolar Irrigated Radiofrequency Ablation Catheter for Pulmonary Vein Isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;25:339–345.
42. Deshmukh A, Patel NJ, Pant S, Shah N, Chothani A, Mehta K, Grover P, Singh V, Vallurupalli S, Savani GT, Badheka A, Tuliani T, Dabhadkar K, Dibu G, Reddy YM, Sewani A, Kowalski M, Mitrani R, Paydak H, Viles-Gonzalez JF. In-hospital complications associated with catheter ablation of atrial fibrillation in the United States between 2000 and 2010: analysis of 93 801 procedures. *Circulation*. 2013;128:2104–2112.
43. Pappone C, Oral H, Santinelli V, Vicedomini G, Lang CC, Manguso F, Torracca L, Benussi S, Alfieri O, Hong R, Lau W, Hirata K, Shikuma N, Hall B, Morady F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;109:2724–2726.
44. Ghia KK, Chugh A, Good E, Pelosi F, Jongnarangsin K, Bogun F, Morady F, Oral H. A nationwide survey on the prevalence of atrioesophageal fistula after left atrial radiofrequency catheter ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2009;24:33–36.

45. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, Di Biase L, Trivedi C, Bai R, Horton R, Burkhardt JD, Sanchez JE, Zagrodzky J, BAILEY S, Gallingshouse JG, Hranitzky PM, Sun AY, Hongo R, Beheiry S, Natale A. Outcomes of atrioesophageal fistula following catheter ablation of atrial fibrillation treated with surgical repair versus esophageal stenting. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2014;25:579–584.
46. Finsterer J, Stöllberger C, Pulgram T. Neurological manifestations of atrio-esophageal fistulas from left atrial ablation. *Eur J Neurol*. 2011;18:1212–1219.
47. Halm U, Gaspar T, Zachäus M, Sack S, Arya A, Piorkowski C, Knigge I, Hindricks G, Husser D. Thermal esophageal lesions after radiofrequency catheter ablation of left atrial arrhythmias. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:551–556.
48. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Wiest S, Sauer BM, Staritz M, Jung W. Oesophageal temperature monitoring and incidence of oesophageal lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system. *Europace*. 2010;12:655–661.
49. Rillig A, Lin T, Burchard A, Kamioka M, Heeger C, Makimoto H, Metzner A, Wissner E, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck K-H, Tilz RR. Modified energy settings are mandatory to minimize oesophageal injury using the novel multipolar irrigated radiofrequency ablation catheter for pulmonary vein isolation. *Europace*. 2014.
50. Tilz RR, Chun KRJ, Metzner A, Burchard A, Wissner E, Koektuerk B, Konstantinidou M, Nuyens D, Potter TD, Neven K, Fuernkranz A, Ouyang F, Schmidt B. Unexpected High Incidence of Esophageal Injury Following Pulmonary Vein Isolation Using Robotic Navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21:853–858.
51. Saliba W, Reddy VY, Wazni O, Cummings JE, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Kautzner J, Peichl P, Neuzil P, Schibgilla V, Noelker G, Brachmann J, Di Biase L, Barrett C, Jais P, Natale A. Atrial Fibrillation Ablation Using a Robotic Catheter Remote Control System. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:2407–2411.
52. Schmidt B, Tilz RR, Neven K, Julian Chun KR, Fürnkranz A, Ouyang F. Remote robotic navigation and electroanatomical mapping for ablation of atrial fibrillation: considerations for navigation and impact on procedural outcome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009;2:120–128.
53. Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Treusch F, Kunze M, Miljak T, Zvereva V, Jung W. Remote robotic catheter ablation for atrial fibrillation: how fast is it learned and what benefits can be earned? *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;29:109–117.
54. Rillig A, Schmidt B, Steven D, Meyerfeldt U, Di Biase L, Wissner E, Becker R, Thomas D, Wohlmuth P, Gallingshouse GJ, Scholz E, Jung W, Willems S, Natale A, Ouyang F, Kuck K-H, TILZ R. Study design of the man and machine trial: a prospective international controlled noninferiority trial comparing manual with robotic catheter ablation for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:40–46.

55. Bai R, Di Biase L, Valderrabano M, Lorgat F, Mlcochova H, Tilz R, Meyerfeldt U, Hranitzky PM, Wazni O, Kanagaratnam P, Doshi RN, Gibson D, Pisapia A, Mohanty P, Saliba W, Ouyang F, Kautzner J, Gallingshouse GJ, Natale A. Worldwide Experience with the Robotic Navigation System in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Methodology, Efficacy and Safety. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23:820–826.
56. Hlivak P, Mlcochova H, Peichl P, Čihák R, Wichterle D, Kautzner J. Robotic Navigation in Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Midterm Efficacy and Predictors of Postablation Arrhythmia Recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;22:534–540.
57. Willems S, Klemm H, Rostck T, Brandstrup B, Ventura R, Steven D, Risius T, Lutomsky B, Meinertz T. Substrate modification combined with pulmonary vein isolation improves outcome of catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation: a prospective randomized comparison. *European Heart Journal.* 2006;27:2871–2878.
58. Nademanee K, McKenzie J, Kosar E, Schwab M, Sunsaneewitayakul B, Vasavakul T, Khunnawat C, Ngarmukos T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43:2044–2053.
59. Fassini G, Riva S, Chiodelli R, Trevisi N, Berti M, Carbucicchio C, Maccabelli G, Giraldi F, Bella PD. Left mitral isthmus ablation associated with PV Isolation: long-term results of a prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1150–1156.
60. Ullah W, McLean A, Hunter RJ, Baker V, Richmond L, Cantor EJ, Dhinoja MB, Sporton S, Earley MJ, Schilling RJ. Randomized trial comparing robotic to manual ablation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2014;:1–8.
61. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel W-J, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2012;60:628–636.
62. Shah A, Hocini M, Haissaguerre M, Jais P. Non-invasive Mapping of Cardiac Arrhythmias. *Curr Cardiol Rep.* 2015;17:60–11.
63. Narayan SM, Shivkumar K, Krummen DE, Miller JM, Rappel W-J. Panoramic electrophysiological mapping but not electrogram morphology identifies stable sources for human atrial fibrillation: stable atrial fibrillation rotors and focal sources relate poorly to fractionated electrograms. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2013;6:58–67.
64. Lin T, Rillig A, Bucur T, Metzner A, Mathew S, Wissner E, Wohlmuth P, Kuck K-H, Ouyang F, Tilz RR. Focal impulse and rotor modulation using the novel 64-electrode basket catheter: electrogram characteristics of human rotors. *Europace.* 2015;:euv282.

65. Narayan SM, Baykaner T, Clopton P, Schrick A, Lalani GG, Krummen DE, Shivkumar K, Miller JM. Ablation of rotor and focal sources reduces late recurrence of atrial fibrillation compared with trigger ablation alone: extended follow-up of the CONFIRM trial (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation). *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63:1761–1768.
66. Simopoulos V, Tagarakis G, Hatziefthimiou A, Skoularigis I, Triposkiadis F, Trantou V, Tsilimingas N, Aidonidis I. Effectiveness of aldosterone antagonists for preventing atrial fibrillation after cardiac surgery in patients with systolic heart failure: a retrospective study. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:31–37.
67. Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1039–1045.
68. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;69:1570–1573.
69. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;29:709–715.
70. Bunch TJ, May HT, Bair TL, Jacobs V, Crandall BG, Cutler M, Weiss JP, Mallender C, Osborn JS, Anderson JL, Day JD. Five-Year Outcomes of Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26:363–370.
71. Knecht S, Veenhuyzen G, O'Neill MD, Wright M, Nault I, Weerasooriya R, Miyazaki S, Sacher F, Hocini M, Jais P, Haissaguerre M. Atrial tachycardias encountered in the context of catheter ablation for atrial fibrillation part ii: mapping and ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:528–538.
72. Jais P, Hocini M, O'Neill MD, Klein GJ, Knecht S, Sheihiro M, Arentes L, Kodali S, Clémenty J, Haissaguerre M. How to perform linear lesions. *Heart Rhythm*. 2007;4:803–809.
73. Jais P, Hocini M, Hsu L-F, Sanders P, Scavée C, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Garrigue S, Shah DC, Le Metayer P, Clémenty J, Haissaguerre M. Technique and results of linear ablation at the mitral isthmus. *Circulation*. 2004;110:2996–3002.
74. Wong KCK, Lim C, Sadarmin PP, Jones M, Qureshi N, De Bono J, Rajappan K, Bashir Y, Betts TR. High incidence of acute sub-clinical circumflex artery “injury” following mitral isthmus ablation. *European Heart Journal*. 2011;32:1881–1890.
75. Rillig A, Schmidt B, Feige B, Wissner E, Metzner A, Arya A, Mathew S, Makimoto H, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck K-H, Tilz RR. Left atrial isthmus line ablation using a remote robotic navigation system: feasibility, efficacy and long-term outcome. *Clin Res Cardiol*. 2013;102:885–893.

76. Di Biase L, Wang Y, Horton R, Gallingshouse GJ, Mohanty P, Sanchez J, Patel D, Dare M, Canby R, Price LD, Zagrodzky JD, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Ablation of Atrial Fibrillation Utilizing Robotic Catheter Navigation in Comparison to Manual Navigation and Ablation: Single-Center Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009;20:1328–1335.
77. Rillig A, Lin T, Schmidt B, Feige B, Heeger C, Wegner J, Wissner E, Metzner A, Arya A, Mathew S, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck K-H, Tilz RR. Experience matters: long-term results of pulmonary vein isolation using a robotic navigation system for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2015;:1–11.
78. Hunter RJ, Berriman TJ, Diab I, Kamdar R, Richmond L, Baker V, Goromonzi F, Sawhney V, Duncan E, PAGE SP, Ullah W, Unsworth B, Mayet J, Dhinoja M, Earley MJ, Sporton S, Schilling RJ. A randomized controlled trial of catheter ablation versus medical treatment of atrial fibrillation in heart failure (the CAMTAF trial). *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7:31–38.
79. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, Bunch TJ, Schilling RJ, Hunter RJ, Pappone C, Neumann T, Noelker G, Fiala M, Bertaglia E, Frontera A, Duncan E, Nalliah C, Jais P, Weerasooriya R, Kalman JM, Gaita F. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7:1011–1018.
80. Chen MS, Marrouche NF, Khaykin Y, Gillinov AM, Wazni O, Martin DO, Rossillo A, Verma A, Cummings J, Erciyes D, Saad E, Bhargava M, Bash D, Schweikert R, Burkhardt D, Williams-Andrews M, Perez-Lugones A, Abdul-Karim A, Saliba W, Natale A. Pulmonary vein isolation for the treatment of atrial fibrillation in patients with impaired systolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1004–1009.
81. Nedios S, Sommer P, Dagues N, Kosiuk J, Arya A, Richter S, Gaspar T, Kanagkinis N, Dinov B, Piorkowski C, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Long-term follow-up after atrial fibrillation ablation in patients with impaired left ventricular systolic function: the importance of rhythm and rate control. 2014;11:344–351.
82. Rillig A, Makimoto H, Wegner J, Lin T, Heeger C, Lemes C, Fink T, Metzner A, Wissner E, Mathew S, Wohlmuth P, Kuck K-H, Tilz RR, Ouyang F. Six-Year Clinical Outcomes After Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Impaired Left Ventricular Function. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015. Jul 28. doi: 10.1111/jce.12765.
83. Schmidt B, Chun KRJ, Tilz RR, Koektuerk B, Ouyang F, Kuck K-H. Remote navigation systems in electrophysiology. *Europace*. 2008;10 Suppl 3:iii57–61.
84. Neven K, Schmidt B, Metzner A, Otomo K, Nuyens D, De Potter T, Chun KRJ, Ouyang F, Kuck K-H. Fatal end of a safety algorithm for pulmonary vein isolation with use of high-intensity focused ultrasound. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2010;3:260–265.

85. Konstantinidou M, Wissner E, Chun JKR, Koektuerk B, Metzner A, Tilz RR, Rillig A, Fuernkranz A, Wohlmuth P, Ouyang F, Kuck K-H. Luminal esophageal temperature rise and esophageal lesion formation following remote-controlled magnetic pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1875–1880.
86. Metzner A, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Tilz RR, Koester I, Konstantinidou M, Rillig A, Yoshiga Y, Mathew S, Ouyang F, Kuck K-H. Esophageal temperature change and esophageal thermal lesions after pulmonary vein isolation using the novel endoscopic ablation system. *Heart Rhythm*. 2011;8:815–820.
87. Metzner A, Burchard A, Wohlmuth P, Rausch P, Bardyszewski A, Gienapp C, Tilz RR, Rillig A, Mathew S, Deiss S, Makimoto H, Ouyang F, Kuck K-H, Wissner E. Increased incidence of esophageal thermal lesions using the second-generation 28-mm cryoballoon. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2013;6:769–775.
88. Schmidt M, Nölker G, Marschang H, Gutleben K-J, Schibgilla V, Rittger H, Sinha A-M, Ritscher G, Mayer D, Brachmann J, Marrouche NF. Incidence of oesophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:205–209.
89. Bahnson TD. Strategies to minimize the risk of esophageal injury during catheter ablation for atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009;32:248–260.
90. Müller P, Dietrich J-W, Halbfass P, Abouarab A, Fochler F, Szöllösi A, Nentwich K, Roos M, Krug J, Schade A, Mügge A, Deneke T. Higher incidence of esophageal lesions after ablation of atrial fibrillation related to the use of esophageal temperature probes. *Heart Rhythm*. 2015;12:1464–1469.
91. Carroll BJ, Contreras-Valdes FM, Heist EK, Barrett CD, Danik SB, Ruskin JN, Mansour M. Esophageal temperature monitoring during AF ablation: multi-sensor or single-sensor probe? Response to letter to the editor. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24:E25–E25.
92. Takahashi Y, Jais P, Hocini M, Sanders P, Rotter M, Rostock T, Sacher F, Jaïs C, Clémenty J, Haissaguerre M. Acute occlusion of the left circumflex coronary artery during mitral isthmus linear ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:1104–1107.
93. Matsuo S, Yamane T, Date T, Hioki M, Narui R, Ito K, Tanigawa S-I, Nakane T, Yamashita S, Tokuda M, Inada K, Nojiri A, Kawai M, Sugimoto K-I, Yoshimura M. Completion of mitral isthmus ablation using a steerable sheath: prospective randomized comparison with a nonsteerable sheath. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1331–1338.
94. Zlochiver S, Yamazaki M, Kalifa J, Berenfeld O. Rotor meandering contributes to irregularity in electrograms during atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008;5:846–854.

95. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, Landolina M, Auricchio A, Santini M, Boriani G, Lamp B, Proclemer A, Curnis A, Klersy C, Leyva F. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail.* 2013;1:500–507.
96. Dagres N, Varounis C, Gaspar T, Piorkowski C, Eitel C, Iliodromitis EK, Lekakis JP, Flevari P, Simeonidou E, Rallidis LS, Tsougos E, Hindricks G, Sommer P, Anastaiou-Nana M. Catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. A systematic review and meta-analysis. *J Card Fail.* 2011;17:964–970.
97. Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Palargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rosillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation vs. amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: Results from the AATAC multicenter randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(10S) Abstract 408-08.
98. Rillig A, Schmidt B, Steven D, Meyerfeldt U, Di Biase L, Wissner E, Becker R, Thomas D, Wohlmuth P, Gallinghouse GJ, Scholz E, Jung W, Willems S, Natale A, Ouyang F, Kuck K-H, Tilz R. Study design of the man and machine trial: a prospective international controlled noninferiority trial comparing manual with robotic catheter ablation for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2013;24:40–46.
99. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M, Amraoui S, Zellerhoff S, Picat M-Q, Quotb A, Jesel L, Lim H, Ploux S, Bordachar P, Attuel G, Meillet V, Ritter P, Derval N, Sacher F, Bernus O, Cochet H, Jais P, Dubois R. Driver domains in persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;130:530–538.

Zum Schutz von Persönlichkeitsrechten ist in der elektronischen Version meiner Arbeit keine Danksagung enthalten.

8 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.

.....
Datum

.....
Unterschrift