

Aus der Klinik für Innere Medizin
-Schwerpunkt Kardiologie-
Campus Virchow Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zwei-Jahres-Follow-Up von Patienten mit Vorhofflimmern
nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mit Hilfe
eines ferngesteuerten Ablation-Kathetersystems**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ferry Liebner

aus Berlin

Datum der Promotion: 18.09.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	9
Abstract	11
1. Einleitung	13
1.1. Definition des Vorhofflimmerns	13
1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren des Vorhofflimmerns	14
1.3. Klassifikation des Vorhofflimmerns	17
1.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns	17
1.5. Pathogenese und Symptome des Vorhofflimmerns.....	19
1.6. Therapie des Vorhofflimmerns	20
1.6.1. Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern.....	21
1.6.2. Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns	23
1.6.3. Rhythmuskontrolle des Vorhofflimmerns	24
1.7. Katheterablation des Vorhofflimmerns.....	26
1.7.1. Techniken und Entwicklung der Katheterablation.....	26
1.7.2. Indikation der Katheterablation bei Vorhofflimmern	27
1.7.3. Rezidive des Vorhofflimmerns nach Katheterablation	27
1.7.4. Komplikationen der Katheterablation bei Vorhofflimmern.....	28
1.8. Risiko durch Strahlenexposition	30
1.9. Robotersysteme in der Elektrophysiologie.....	31
1.10. Präsentation ferngesteuertes Katheter-Ablationssystem	32
1.11. Fragestellung der Studie.....	33
2. Methodik	34
2.1. Rekrutierung und Einschlusskriterien des Studienkollektivs	34
2.2. Studienendpunkte	35
2.3. Prozedere Prä-Ablation.....	36
2.4. Prozedere Ablation	39
2.5. Prozedere Post-Ablation.....	40
2.6. Follow Up.....	41
2.7. Statische Analyse.....	42
3. Ergebnisse	43
3.1. Studienkollektiv	43
3.1.1. Demographische Daten	44
3.1.2. Vorerkrankungen	45
3.1.3. Werte der Echokardiographie	46
3.1.4. CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	47
3.1.5. Medikation	47
3.1.6. Art des Vorhofflimmerns	49
3.2. Rezidive nach Vorhofflimmer-Typ	49
3.3. Isolation aller Pulmonalvenen	50
3.4. Frührezidive	51

3.5. Follow Up 12 Monate	52
3.6. Follow Up 24 Monate	53
3.7. Komplikationen	54
4. Diskussion	56
4.1. Patientenkollektiv	57
4.2. Ergebnisse im Vergleich	60
4.2.1. Vergleich nach Vorhofflimmer-Klassifikation	60
4.2.2. Vergleich mit ferngesteuerten Ablationssystemen	61
4.2.3. Vergleich mit konventionell manueller Ablationsmethodik	65
4.2.4. Komplikationen im Vergleich	67
4.3. Limitation	70
4.4. Schlussfolgerung und Ausblick	72
Literaturverzeichnis	74
Eidesstattliche Erklärung	94
Lebenslauf	95
Danksagung	97

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1 Dokumentation eines Vorhofflimmerns in einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm.</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 2 Entwicklung der Prävalenz von Vorhofflimmern in den Vereinigten Staaten von Amerika.....</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 3 Verteilung der fokalen Trigger des Vorhofflimmerns.</i>	<i>19</i>
<i>Abbildung 4 Aufbau des ferngesteuerten Roboter Ablationssystems Amigo™ und der Fernbedienung zur Steuerung des Katheters.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 5 Darstellung des fernsteuerbaren Kathetersystems Amigo™ im Katheterlabor und der Fernbedienung.....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 6 Darstellung der elektrophysiologischen Untersuchung mittels eines intrakardialen Elektrokardiogramms und Softwareprojektion über ein 3D-Mappingsystem.</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 7 Flow-Chart zur Erstellung des Studien-Kollektivs.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung 8 Frührezidive innerhalb von drei Monaten („blanking period“) nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation.</i>	<i>51</i>
<i>Abbildung 9 Rezidivfreiheit 12 Monate nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation.</i>	<i>52</i>
<i>Abbildung 10 Rezidivfreiheit 24 Monate nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation.</i>	<i>53</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Komplikationsrate nach Katheterablation des Vorhofflimmerns</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 2 Demographische Basischarakteristika des Patientenkollektivs</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 3 Komorbiditäten des Patientenkollektivs</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 4 Werte der Echokardiographie des Patientenkollektivs</i>	<i>46</i>
<i>Tabelle 5 Medikation des Patientenkollektivs</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle 6 Klassifikation des Vorhofflimmerns</i>	<i>49</i>
<i>Tabelle 7 Rezidivwahrscheinlichkeit für Patienten mit paroxysmalem vs. persistierendem Vorhofflimmern</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 8 Komplikationsrate nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mittels eines ferngesteuerten Ablationssystems vs. einer konventionell manuellen Ablationstechnik</i>	<i>54</i>

Abkürzungsverzeichnis

AAR	Antiarrhythmika
ACT	Activated Clotting Time
AF	Atrial Fibrillation
AFEQT	Atrial Fibrillation Effect on QualiTy of Life
ALARA	As Low As Reasonable Achievable
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Atriale Tachykardie
AV-Knoten	Atrioventrikulärer-Knoten
AVNRT	Atrioventikuläre nodale Reentry-Tachykardien
AVRT	Atrioventrikuläre-Reentrytachykardie
β-Blocker	Beta adrenerge Blocker
bpm	Schläge pro Minute
Ca ²⁺	Kalzium
Cl	Chlorid
CHADS ₂ -Score	Punktwert zur Bestimmung der Höhe des jährlichen Schlaganfallrisikos. Wird berechnet aus: chronischer Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter ≥75 Jahre, Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA (2 Punkte)
CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Punktwert zur Bestimmung der Höhe des jährlichen Schlaganfallrisikos. Wird berechnet aus: chronische Herzinsuffizienz, Hypertension, Alter ≥75 Jahre (2 Punkte), Diabetes mellitus, Schlaganfall/TIA (2 Punkte), Vaskuläre Erkrankungen (KHK, pAVK), Alter 65–74 Jahre und Geschlecht (weiblich)

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
CUB	Charité Universitätsmedizin Berlin
CVK	Campus Virchow Klinikum
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
et al	und andere
F	French gauge
FMS	ferngesteuertes magnetisches System
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
h	Stunde
HAS-BLED-Score	Punktwert zur Bestimmung der Höhe des individuellen Blutungsrisikos: arterieller Hypertonus, abnormale Nierenfunktion, Schlaganfall, Blutungsneigung, labile INR-Werte, Alter > 65 Jahre und Drugs (NSAR, ASS, Alkoholabusus)
HF	Herzfrequenz
HRST	Herzrhythmusstörung
HZV	Herzzeitvolumen
IE	Internationale Einheiten
INR	International Normalized Ratio

KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	Major adverse cardiac event
MRT	Magnetresonanztomographie
Na	Natrium
NOAK	Neue orale Antikoagulation
NYHA	New York Heart Association
OAK	Orale Antikoagulation
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RCS	Ferngesteuertes Kathetersystem
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
SHD	Strukturelle Herzerkrankung/ Structural Heart Disease
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
vgl.	vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K Antagonisten
vs.	versus

Zusammenfassung

Einleitung: Das Vorhofflimmern (VHF) stellt die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen dar [1]. Die Therapieoption der Ablation mittels zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation (PVI) unter ionisierender Strahlung weist hierbei ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen des medizinischen Personals auf [57, 129, 143-145]. Ferngesteuerte Katheterablationssysteme (RCS) sollen dem vorbeugen und der Sicherheit und Erfolgsrate der konventionellen manuellen Methodik nicht unterlegen sein [147, 148]. Diese Arbeit stellt die Durchführung eines Follow-Ups von Patienten nach Ablation mit dem RCS Amigo™ dar.

Methodik: In diese Studie wurden Patienten mit paroxysmalen und persistierenden VHF retrospektiv eingeschlossen und am Campus Virchow Klinikum der Charité mithilfe des RCS ablatiert. Als Vergleichskohorte dienten VHF-Patienten, welche mittels einer konventionellen manuellen Technik behandelt wurden. Als Studienendpunkte wurde eine Rezidivfreiheit von dokumentiertem VHF und atrialen Tachykardien (>30 Sekunden) nach 12 und 24 Monaten festgelegt. Zudem wurden sekundäre Endpunkte wie Frührezidive und Komplikationen untersucht.

Ergebnisse: 28 Patienten wurden im Zeitraum vom 01.12.2012 bis 31.08.2013 mittels RCS ablatiert. Ein vollständiges Follow-Up über 24 Monate war bei 26 Patienten möglich (Gruppe A). Die Vergleichskohorte (Gruppe B) bestand aus 52 Patienten. Die Gruppen zeichnete eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich Geschlecht, Alter, BMI, VHF-Typ, CHA₂DS₂-VASc-Score, Größe des linken Vorhofs, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Medikation und Vorerkrankungen aus. Hinsichtlich der Frührezidive lagen keine signifikanten Unterschiede vor (A 38,5% vs. B 30,8%; p=0,612). Gruppe A erzielte im 12-Monats Follow-Up ein signifikant besseres Ergebnis der Rezidivfreiheit (A 80,8% vs. B 51,9%; p=0,025). Nach 24 Monaten war keine signifikante Überlegenheit der Gruppe A bezüglich der Rezidivfreiheit nachweisbar (A 53,8% vs. B 48,1%; p=0,810). Die 24 Monate des Follow-Ups überlebten alle Patienten der Gruppe B. In Gruppe A ist ein Patient kurz vor Beendigung des 2 Jahres Follow-ups an einer Pneumonie verstorben (p=0,333). Auf Seiten der manuell ablatierten Gruppe traten häufiger und schwerere Prozedur-assoziierte Komplikationen auf (A 3,8% vs. B 9,6%; p=0,652).

Schlussfolgerung: Die PVI-Therapie des paroxysmalen und persistierenden VHF's mittels des RCS Amigo™ war der manuellen Ablationsmethodik im Follow-Up über 12 Monate hinsichtlich der Rezidivfreiheit überlegen. Die Rezidiv-Langzeitanalyse über 24 Monate zeigte keine signifikanten Vorteile des RCS. Das RCS war der manuellen Methodik hinsichtlich der Komplikationsrate nicht unterlegen. Größere prospektive und multizentrische Studien sollten folgen, um diese Ergebnisse zu überprüfen.

Abstract

Introduction: Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia [1]. The procedure circumferential pulmonary vein isolation (PVI) performed under ionizing radiation, presents a high risk for the involved health personal and can lead to procedure-related diseases [57, 129, 143-145]. Remote catheter systems (RCS) offer an alternative by reducing this risk while providing the same level of security and success rate as the conventional ablation method [147, 148]. The study at hand presents a follow-up of patients who received an ablation with the RCS Amigo™.

Method: The ablation was performed with the RCS Amigo™ on patients with a paroxysmal and persistent AF at the Charité Campus Virchow-Klinikum. The AF-patients in the comparison group were treated with a manual ablation method. The absence of recurrence concerning the AF and the atrial tachycardia (>30 seconds) after 12 and 24 months marked the study's endpoint. Further secondary endpoints were early recurrence or complications.

Results: 28 patients received an ablation with RCS between December 2012 and August 2013. After 24 months, a complete follow-up was successfully conducted for 26 patients (group A). The comparison group consisted of 52 patients, which received a manual ablation (group B). Group A and B presented a good degree of comparability for sex, age, BMI, type of AF, CHA₂DS₂-VASc-score, size of the left atrium, left ventricular ejection fraction, pharmaceutical drugs, and comorbidities. The early recurrences presented no significant results (A 38,5% vs. B 30,8%; p=0,612). At the 12-month follow-up, the patients in group A presented a significantly better result concerning the absence of recurrence (A 80,8% vs. B 51,9%; p=0,025). After 24 months, no significant superiority of the RCS-treated group in terms of an absence of relapse could be demonstrated (A 53,8% vs. B 48,1%; p=0,810). In group A, one patient died of pneumonia shortly before the end of the 2-year follow-up (p=0,333). Overall the patients in the comparison group B presented more severe procedure-associated complications (A 3,8% vs. B 9,6%; p=0,652).

Conclusion: The study shows that over a 12-month follow-up, the PVI of the paroxysmal and persistent AF performed by the RCS Amigo™ presents better results concerning the absence of recurrence than the manual method. The long-term analysis of recrudescence

over 24 months shows no significant advantages of the RCS. The RCS demonstrates a similar complication rate in comparison to the manual method. In the future, larger prospective multi-center-studies should follow to validate the study's findings.

1. Einleitung

1.1. Definition des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern (VHF) ist die verbreitetste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung (HRST) des Menschen [1, 2]. Im gesunden Herz erfolgt die Erregung physiologisch über den Sinusknoten als „Taktgeber“. Die Erregung wird über das Vorhofsmyokard geleitet und erreicht den atrioventrikulären Knoten (AV-Knoten), der die Aufgabe hat, die Erregung vom Vorhof auf das Reizleitungssystem der Kammern und somit weiter auf das ventrikuläre Myokard zu übertragen [3]. Bei Patienten¹, die an VHF erkrankt sind, ist die physiologische Erregungsausbreitung gestört. Stattdessen liegt beim VHF eine ungeordnete Erregung im atrialen Myokard vor. Hierbei treffen wiederholt depolarisierende Zellen auf das repolarisierte Vorhofsmyokard, wodurch viele kleine ständig kreisende Erregungen entstehen (Mikro-Reentry-Mechanismus). Somit ist eine effiziente und hämodynamisch relevante Kontraktion des Vorhofs nicht möglich. Es entsteht eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit 350 bis 600 Schlägen pro Minute (bpm). Durch die Filterfunktion des AV-Knotens werden jedoch nur unregelmäßig und nicht alle Erregungen auf die Ventrikel Ebene übertragen. Eine absolute Arrhythmie ist das Resultat. In den meisten Fällen entsteht eine tachykarde Herzfrequenz (HF) >100 bpm. Je nach Anzahl der weitergeleiteten Erregungen ist jedoch ebenso ein normfrequentes oder bradykardes VHF möglich [2, 4].

Heutzutage gibt es verschiedene Möglichkeiten um VHF zu diagnostizieren. Bereits Angaben im Anamnesegegespräch und die klinische Symptomatik wie Palpitationen, Synkopen, Schwäche, Dyspnoe bis zur Komplikation von thromboembolischen Ereignissen können zur Verdachtsdiagnose führen. Anschließend oder häufig als Zufallsbefund können mittels manueller Pulskontrolle oder apparativ mithilfe eines Elektrokardiogramms (EKG), Langzeit-EKGs oder auch über die Aufzeichnung eines externen bzw. implantierten Eventrecorders VHF-Episoden diagnostiziert werden [5, 6]. Kennzeichnend hierbei ist es keine P-Wellen in den elektrischen Ableitungen zu

¹ Zur besseren Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit durchgängig die männlichen Formen verwendet. Selbstverständlich sind damit sowohl Frauen als auch Männer gemeint.

erkennen. Stattdessen finden sich unregelmäßige flimmerartige Wellen mit geringer und unterschiedlicher Amplitude entlang der isoelektrischen Linie. Besonders gut ist dieses in Ableitung V1 zu erkennen. Falls keine weiteren strukturellen oder rhythmischen Herzerkrankungen vorliegen, folgt nach dem AV-Knoten auf Kammerebene eine normale Erregungsweiterleitung. Diese äußert sich in schmalen QRS-Komplexen und einer anschließenden physiologischen Erregungsrückbildung im EKG. Durch die Leitungsaberranz können vereinzelt QRS-Deformitäten oder QRS-Verbreiterungen entstehen. Charakteristisch stellt sich das VHF durch eine ungleichmäßige Überleitung des AV-Knotens in unregelmäßigen R-R-Abständen im EKG dar (vgl. Abbildung 1) [2, 7].

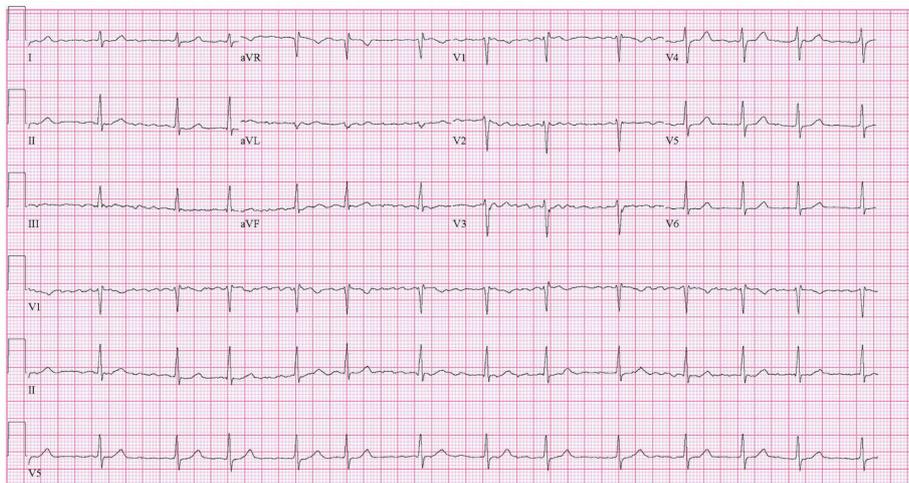


Abbildung 1 Dokumentation eines Vorhofflimmerns in einem 12-Kanal-Elektrokardiogramm. Typisch für die Arrhythmia absoluta sind die unterschiedlichen R-R-Abstände und das Fehlen der P-Welle. (Gutierrez et al. 2016)

1.2. Epidemiologie und Risikofaktoren des Vorhofflimmerns

Im Hinblick auf die Epidemiologie sollen im Folgenden Aussagen zur europäischen sowie globalen Entwicklung des VHF's getroffen werden. Dabei werden Tendenzen der vergangenen Jahrzehnte sowie zukünftige Trends und Risikofaktoren betrachtet.

Weltweit waren 2010 33,5 Millionen Menschen an VHF erkrankt [1], wobei alleine in Europa 6 Millionen Patienten betroffen waren. Insgesamt wird von 1-2% der Weltbevölkerung gesprochen [8]. Die Prävalenz verteilt sich jedoch sehr unterschiedlich in der Gesellschaft und ist von den verschiedensten Faktoren abhängig. Die Häufigkeit

des VHF's ist in Industrienationen wie den USA deutlich höher als in Entwicklungsländern [9]. Die höchste Prävalenz ist in Nordamerika zu finden, während der asiatische Pazifikraum die geringste Prävalenz zu verzeichnen hat [1].

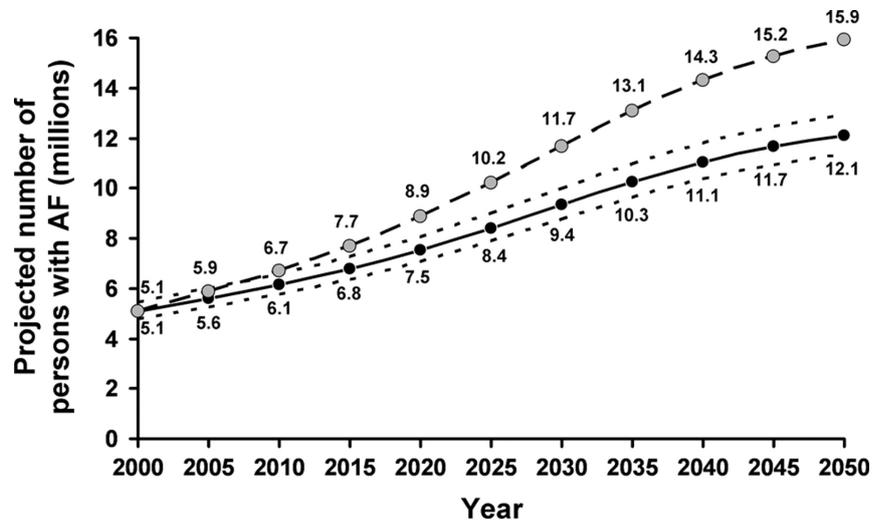


Abbildung 2 Entwicklung der Prävalenz von Vorhofflimmern in den Vereinigten Staaten von Amerika. Der berechnete Verlauf ist als durchgängige Linie dargestellt. Als gestrichelte Linie der mögliche Verlauf, falls die Inzidenz nicht stagnieren würde. (Miyasaka et al. 2006)
AF = Vorhofflimmern

Auch das Geschlecht spielt eine entscheidende Rolle. Männer haben mehreren Studien nach ein ca. 1,5-fach höheres Risiko zu erkranken [1, 10, 11]. Frauen leiden hingegen unter einer stärkeren Symptomatik und haben ein höheres Risiko in Abhängigkeit des VHF's einen Schlaganfall zu entwickeln oder zu versterben [12, 13]. Ein weiterer entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung des VHF's stellt das Alter dar [1, 14]. So sind weniger als 1% der unter 50-Jährigen erkrankt. Das Risiko steigt jedoch zunehmend an und verdoppelt bis verdreifacht sich in jedem Dezennium. So sind im Alter unter 49 Jahren nur 0,12-0,16% der Bevölkerung betroffen, von den 60-70 Jährigen schon 3,7-4,2% und ab 80 Jahren oder älter wird eine Prävalenz von 10-17% beschrieben [15].

Die „Framingham Heart“ Studie hat in einer Beobachtung über die letzten 50 Jahre einen Anstieg sowohl der Inzidenz, als auch der Prävalenz um das drei- bis vierfache beschrieben [16]. Des Weiteren ist in den nächsten Jahrzehnten mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen [17-19]. So waren 2010 in den USA noch 5,2 Millionen Fälle von VHF bekannt. Wie in Abbildung 2 dargestellt, könnte die Zahl bis 2050 auf 12,1

Millionen ansteigen [17]. In Europa ist 2060 bereits eine Prävalenz von 17,9 Millionen möglich [18].

Maximal 30% der Patienten leiden an einem primären, sogenannten „lone atrial fibrillation“ oder idiopathischem VHF. Diesem liegt keine andere erkennbare Erkrankung, wie z.B. eine strukturelle Herzerkrankung oder eine Schilddrüsenfunktionsstörung zugrunde. Bei manchen dieser Patienten wird eine familiäre Häufung von Vorhofflimmern beobachtet, was auf eine genetische Veranlagung hindeutet. Entsprechend konnten bereits verschiedene genetische Varianten nachgewiesen werden, die mit dem Auftreten von Vorhofflimmern assoziiert werden. Insbesondere genetische Variationen für Ionenkanäle, Gap Junction-Proteine und bei Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) können die Grundlage eines „lone atrial fibrillation“ sein [20, 21].

Der weitaus größere Anteil der Patienten erkrankt jedoch an einer sekundären Form des Vorhofflimmerns. Hierbei können sowohl kardiale als auch extrakardiale Erkrankungen die zugrunde liegende Ursache darstellen. Zu den extrakardialen Risikofaktoren gehören Störungen der Schilddrüsenfunktion [22], Elektrolytentgleisungen (insbesondere Hypokaliämien) [23], die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie das Schlafapnoe-Syndrom [24-27], arterieller Hypertonus [28-30], alkoholtoxische Ursachen (z.B. Holiday-Heart-Syndrom) [31, 32] oder auch Medikamenteneinnahme, wie z.B. Antiarrhythmika (z.B. Adenosin, Verapamil, Digoxin), Dopamin, Anticholinergika, Kortikosteroide, Zytostatika (z.B. Cisplatin, 5-FU, Gemcitabin), und viele weitere [33]. Bei einer kardialen Ursache handelt es sich überwiegend um Erkrankungen der Herzklappen, die koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien und alle weiteren Erkrankungen, die zu einer strukturellen Veränderung des Herzens führen [34].

Großen Einfluss auf die steigende Inzidenz und Prävalenz des VHF's hat die Zunahme der kardiovaskulären Risikofaktoren in der Gesellschaft. Im Fokus steht insbesondere der Anstieg von Erkrankungen wie Adipositas [35-38], Diabetes [38-43] und des arteriellen Hypertonus [28-30].

Die Ermittlung der Gesamtzahl aller Patienten mit VHF ist aufgrund des teils asymptomatischen Verlaufs problematisch und möglicherweise noch immer

unterdiagnostiziert. Oft wird die Diagnose erst spät im Verlauf durch schwerwiegende Komplikationen z.B. durch einen Schlaganfall oder eine Herzinsuffizienz gestellt [44-46].

Im Hinblick auf die Vielzahl an Patienten mit der Diagnose VHF sind die ökonomischen Aspekte nicht zu unterschätzen. Kosten für Diagnostik und Therapie stellen eine zunehmende Belastung für das Gesundheitswesen dar [19]. Unter anderem müssen in Deutschland durchschnittlich ca. 664€ pro Jahr und Patient für deren Hospitalisieren, Behandlung und Medikation zur Verfügung gestellt werden [47].

1.3. Klassifikation des Vorhofflimmerns

Das Vorhofflimmern wird entsprechend den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology/ESC) von 2016 nach der Episodendauer wie folgt in vier Gruppen klassifiziert: paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes und permanentes VHF. Das VHF wird als „paroxysmal“ bezeichnet, wenn es selbstlimitierend ist. Die Dauer beträgt in der Regel weniger als 48 Stunden. Per Definition wird es als paroxysmales VHF bezeichnet, solange es innerhalb von sieben Tagen spontan in einen Sinusrhythmus konvertiert. „Persistierendes“ VHF hält länger als sieben Tage an und konvertiert nicht selbstständig. Bei einer Episode über ein Jahr wird dieses als „langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern“ bezeichnet. Jedoch kann durch therapeutische Intervention mit Hilfe von Medikamenten, Elektrokardioversion oder Ablation das persistierende VHF beendet werden. Falls Versuche der Rhythmisierung ohne Erfolg bleiben oder die HRST akzeptiert wird, wird das VHF als „permanent“ bezeichnet. Die Übergänge zwischen den Formen können fließend sein. So kann ein paroxysmales VHF zu einem persistierenden werden. Ebenso kann sich eine persistierende Episode zu einem permanenten VHF entwickeln [6, 48].

1.4. Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Begleiterkrankungen und Risikofaktoren sind stark an den Entstehungsmechanismen

des VHF beteiligt. Insbesondere ischämische, degenerative oder inflammatorische Prozesse, ebenso wie valvuläre Erkrankungen, eine Hypertonie oder endokrinologische Störungen führen zu kardialen Umbauprozessen [49]. Hierbei werden Apoptosen, intra-, sowie extrazelluläre Veränderungen eingeleitet. Die Folge ist eine molekulare und elektrische Umstrukturierung der Zellen und des Gewebes. Daher befinden sich in histologischen Präparaten von VHF-Patienten vermehrt fibrosiertes Gewebe, entzündliche Infiltrate und sympathische Nervenfasern [50]. Im Gewebe älterer Patienten lagert sich zusätzlich Amyloid ab [51]. In adipösen Patienten reichert sich präkardiales Fettgewebe an [37]. Sowohl Amyloid als auch Fettgewebe können die Pathogenese des VHF verstärken. Erhöhte Druck- und Volumenbelastung des linken Vorhofs führen langfristig zu einer atrialen Vergrößerung und ebenso zum kollagenen Umbau [29, 52]. Dieses wirkt sich zusätzlich prädisponierend auf Arrhythmien aus. Aufgrund einer der zuvor genannten Prozesse oder in Potenzierung mehrerer Faktoren entsteht das Resultat einer ungeordneten Erregungsausbreitung. Treffen nun polarisierte Zellen des atrialen Myokards auf repolarisierte Zellen, kann dieses ein Vorhofflimmern mit vielen kreisenden Erregungen erzeugen (Mikro-Reentry-Mechanismen). Strukturelle wie auch elektrische Adaptationsprozesse passen sich durch eine veränderte Aktivität von Ionen-Kanälen und dem fibroblastischen Remodelling dem VHF an. Somit verstärkt sich das VHF nicht nur, sondern erhält sich selbst langfristig aufrecht („atrial fibrillation begets atrial fibrillation“) [53-55].

Häufig findet sich der Ursprung des VHF in myokardialen Zellen des Vorhofs. Eine erhöhte Ca^{2+} -Konzentration im sarkoplasmatischen Retikulum oder eine Fehlfunktion der Ryanoid-Rezeptoren können zu einer spontanen Ca^{2+} -Ausschüttung führen. Diese Ausschüttung hat eine fokal ektopische Depolarisierung zur Folge und kann zu einer weitergeleiteten Erregung über das Vorhofsmyokard führen [56].

Wie in Abbildung 3 dargestellt, haben Haissaguerre et al. bereits 1998 in ihrer Studie die häufigsten Ursprünge des VHF nachgewiesen. Der Fokus des VHF findet sich zumeist in den Pulmonalvenen (PV), die im linken Atrium münden [57]. Die Behandlung mittels Katheterablation entlang der PV und der hiermit verbundene therapeutische Erfolg stellten sich als Durchbruch heraus. Als Fokus werden seltener auch Zellen der Crista terminalis, des Ligaments von Marshall, des Coronarsinus (CS), des linken Vorhofohres und der Vena Cava superior identifiziert [58, 59].

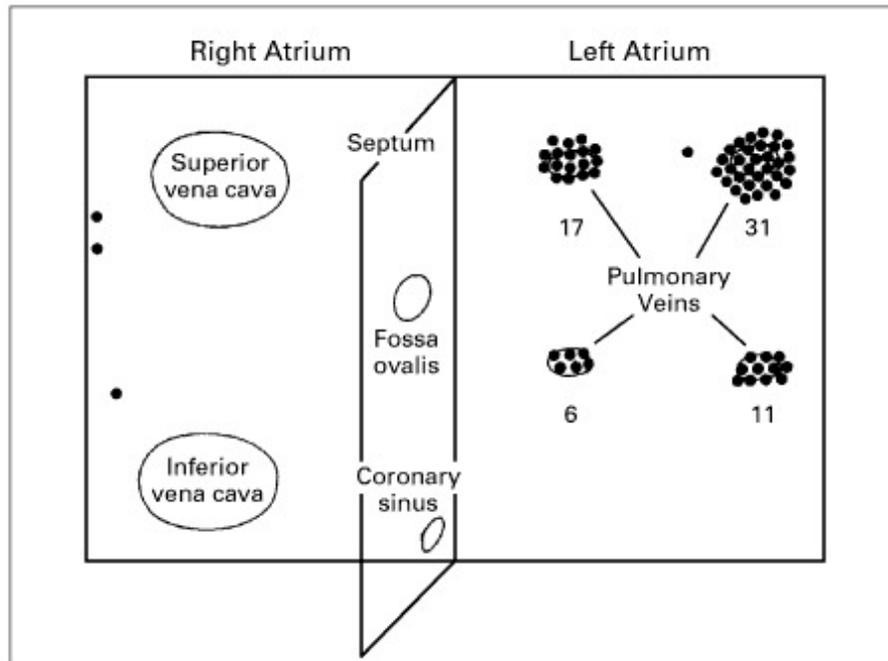


Abbildung 3 Verteilung der fokalen Trigger des Vorhofflimmerns. Auffällig ist die gehäufte Lokalisation der Ursprünge in den Pulmonalvenen. (Haissaguerre et al. 1998)

1.5. Pathogenese und Symptome des Vorhofflimmerns

Durch die unphysiologische Erregung des VHF's ist eine hämodynamisch relevante Vorhofkontraktion nur noch eingeschränkt möglich. Diese Einschränkung kann durch die verminderte diastolische Füllung des linken Ventrikels schließlich zu einem verringerten Herzzeitvolumen (HZV) sowie zu erhöhten Druckverhältnissen im pulmonalen Gefäßsystem und dem rechten Herzen führen [60]. Hieraus resultieren typische Symptome des VHF's wie verringerte Belastungsfähigkeit, Dyspnoe, Schwindel, Synkopen und Angstzustände [61]. Die Arrhythmia absoluta wird häufig von Patienten als unangenehme Palpitation wahrgenommen [61]. Die European Heart Rhythm Association (EHRA) hat eine Symptom-Klassifikation entwickelt, welche die Intensität in vier Schweregrade definiert [62]. Abhängig von einem asymptomatischen oder symptomatischen Verlauf, ebenso wie von dem Schweregrad der Symptome, weisen viele Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität auf [62, 63]. Der Atrial Fibrillation Effect on Quality of Life (AFEQT) - Score kann die Lebensqualität messen und dabei helfen das VHF bzw. dessen Therapieverlauf zu beurteilen [64].

Neben den Symptomen infolge einer eingeschränkten hämodynamischen Funktion können durch thromboembolische Ereignisse schwere Komplikationen des VHF's entstehen. Durch die gestörte Kontraktilität des linken Vorhofs und dem ineffizienten Auswurf können sich im Auriculum des linken Vorhofs bereits innerhalb der ersten 48 Stunden einer VHF-Episode Thromben bilden. Wenn sich diese lösen, können sie ins arterielle System fortgeschwemmt werden und als Embolien Infarkte in verschiedenen Organen hervorrufen [65]. Besonders das Risiko für einen Schlaganfall ist durch VHF erhöht. Sposato et al. zeigten in ihrer Metaanalyse, dass 23,7% aller Schlaganfallpatienten VHF als Komorbidität aufweisen [66]. Schlaganfälle und transitorisch ischämische Attacken (TIA) treten bei VHF-Patienten mit einer fünffach erhöhten Wahrscheinlichkeit auf und präsentieren sich in der Regel mit einem schwereren Verlauf [67].

Des Weiteren zeigt die aktuelle Studienlage, dass VHF die Inzidenz von Demenz erhöht, zu einer Abnahme von kognitiven Fähigkeiten führt und eine erhöhte Mortalität zur Folge hat [68-72].

1.6. Therapie des Vorhofflimmerns

Die Therapie des Vorhofflimmerns bietet heutzutage eine große Anzahl von Möglichkeiten. Abhängig von der Symptomatik, Klassifikation und Dauer des VHF's, Patientenalter, Komorbidität und dem Patientenwunsch kann sich die Therapie unterscheiden und sollte individuell besprochen und eingeleitet werden. Das Ziel sollte hierbei stets eine Symptomlinderung sowie eine Senkung der Morbidität und Mortalität sein. Grundsätzlich bestehen mit der Thromboembolie-Prophylaxe, Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle drei feste Säulen der Behandlung [6]. Groß angelegte, prospektive Studien wie die „AFFIRM“-Studie (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management) oder „RACE“-Studie (Rate Control vs. Electrical Cardioversion) haben die Therapie mittels Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle verglichen. Bisher konnten keine signifikanten Vorteile für thromboembolische Ereignisse, Morbidität oder Mortalität für eine der beiden Strategien nachgewiesen werden [73, 74].

Solange ein sekundäres VHF vorliegt und die Ursachen wie bei Hyperthyreosen, Elektrolytentgleisungen oder auch toxischen Medikamentenwirkungen behoben werden können, ist eine Behandlung der möglichen Ursache vorerst zu fokussieren.

1.6.1. Thromboembolie-Prophylaxe bei Vorhofflimmern

Da das Risiko an thromboembolischen Ereignissen zu erkranken oder zu versterben bei Patienten mit VHF deutlich erhöht ist, wird für die Mehrheit der Patienten eine orale Antikoagulation (OAK) empfohlen. Ausgenommen sind Patienten, die nur ein geringes Risiko aufweisen sowie Patienten mit Kontraindikationen der OAK [75-77].

Zur OAK dienen klassisch Cumarine als Vitamin-K Antagonisten (VKA) wie Phenprocoumon (Marcumar®) und Warfarin [78]. Die gerinnungshemmende Wirkung wird durch eine verringerte Vitamin K abhängige Produktion der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X erzielt. Heutzutage sind ebenso Medikamente der neuen oralen Antikoagulation (NOAK) wie Dabigatran, Rivaroxaban, Edoxaban oder Apixaban zur oralen Antikoagulation verfügbar. Sie erzielen ihre Wirkung über die direkte Blockade von Thrombin bzw. Faktor Xa. Eine regelmäßige International Normalized Ratio (INR)-Kontrolle wie bei der VKA-Therapie ist nicht notwendig. Sie sind jedoch im Gegensatz zu den VKAs nicht für das VHF bei rheumatisch bedingter Mitralklappenstenose oder VHF bei mechanischen Herzklappenersatz empfohlen [79-82].

Thrombozyteninhibitoren wie Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel werden als Monotherapie sowie als duale Plättchenhemmung zur Schlaganfallprophylaxe für Patienten mit VHF nicht länger empfohlen, solange keine weitere Indikation für ihre Einnahme vorliegt. Sie sind in der Risiko-Reduktion von thromboembolischen Ereignissen der OAK unterlegen und erzeugen gleichzeitig ein ähnliches Blutungsrisiko [83, 84].

Ob und welche medikamentöse Therapie nötig wird, ist vom individuellen Risiko abhängig. Die gängigste Methode um das individuelle Risiko zu ermitteln und in ein niedriges, mittleres oder hohes Risiko einzuteilen, liegt in der Erhebung des CHADS₂-Scores. Hierfür werden die Risikofaktoren Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, ein Alter über 75 Jahren, Diabetes mellitus und ein Schlaganfall bzw. eine TIA in der

Anamnese betrachtet. Für jeden Risikofaktor erhält der Patient einen Punkt, für einen vergangenen Schlaganfall bzw. TIA zwei Punkte. Abhängig vom ermitteltem Risikoprofil kann eine Therapie zur OAK empfohlen werden [85, 86].

Der CHADS₂-Score kann noch durch den CHA₂DS₂-VASc-Score erweitert werden. Dabei werden zusätzlich zur Risikostratifizierung die Faktoren vaskuläre Vorerkrankungen (KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)), ein Alter von 65 bis 75 Jahren und das weibliche Geschlecht mit einem Punkt bewertet. Ein Alter über 75 und Schlaganfälle/TIAs werden jeweils doppelt gewertet [87]. Die Therapieempfehlungen der ESC von 2016 richten sich nach dem individuell errechneten CHA₂DS₂-VASc-Score. Bei einem Resultat von 0 Punkten (Frauen 1 Punkt) im CHA₂DS₂-VASc-Score kann in der Regel auf eine thromboembolische Therapie verzichtet werden. 1 Punkt im CHA₂DS₂-VASc-Score (Frauen 2 Punkte) ergibt ein mittleres Risiko und eine OAK-Therapie wird empfohlen, wenn es mit dem Patientenwunsch und Blutungsrisiko übereinstimmt. Ab 2 Punkten (Frauen 3 Punkte) liegt ein hohes Risiko vor und es sollte eine OAK eingeleitet werden [6, 88, 89]. Um thromboembolische Ereignisse zu minimieren und gleichzeitig das Blutungsrisiko bei VKA-Therapie nicht zu stark zu erhöhen, sollte der INR optimalerweise bei 2-3 eingestellt werden [90].

Kontraindikationen sind zu jedem Zeitpunkt zu beachten. Denn die häufigste Nebenwirkung der OAK ist eine erhöhte Blutungsneigung, die zu relevanten Blutungen, gastrointestinalen Blutungen oder bis hin zu intrakraniellen Blutungen des Patienten führen kann [91]. Eine besondere Aufmerksamkeit erlangt hierbei das individuelle Blutungsrisiko jedes Patienten. Dieses kann mithilfe des HAS-BLED-Scores berechnet werden. In der Anamnese sind folgende Risikofaktoren zu betrachten und beim Vorliegen mit einem Punkt zu bewerten: arterieller Hypertonus, abnormale Nieren- oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutung, labile INR-Werte, Alter > 65 Jahre und eine Medikamenten- oder Drogeneinnahme, die das Blutungsrisiko erhöhen kann. Bei einem HAS-BLED-Score von 3 oder höher ist von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen und das Risiko-Nutzen-Profil muss dementsprechend gegeneinander abgewogen werden [92, 93]. Falls das Blutungsrisiko den Nutzen der Thromboembolie-Prophylaxe übersteigt, können alternative Therapieoptionen, wie die eines Vorhofohrverschlusses mittels Device oder Operation evaluiert werden [94, 95].

1.6.2. Frequenzkontrolle des Vorhofflimmerns

Das VHF wird in den häufigsten Fällen mit einer tachykarden HF auf den Ventrikel übergeleitet. Daraufhin kann durch eine ineffiziente Auswurfleistung und somit durch ein verringertes HZV eine Abnahme der Leistungsfähigkeit, Dyspnoe, Synkopen oder Herzinsuffizienz auftreten. Eine gezielte Frequenzkontrolle soll eine Reduktion der HF anstreben und somit eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität des Patienten bewirken. Dieses Vorgehen führt jedoch nicht zur Heilung des VHF. Die Frequenzkontrolle findet sowohl in der Akuttherapie als auch in der Dauertherapie ihre Bedeutung [96, 97]. Unter Ruhebedingungen wird ein Zielwert < 110 bpm angestrebt. Bei weiterbestehender Symptomatik kann eine intensiviertere Therapie mit einer Ruhfrequenz von < 80 bpm in Betracht gezogen werden [98].

Zur medikamentösen Frequenzkontrolle stehen mit ihren negativ dromotropen Wirkung am AV-Knoten in erster Linie Beta adrenerge Blocker (β -Blocker) [99, 100], Digitalisglykoside [101] und die Non-Dihydropyridin Kalziumantagonisten [100] zur Verfügung. Jedes der Präparate wirkt über eine unterschiedliche Phamakodynamik. Beta-Blocker blockieren die Beta-Rezeptoren und somit die Wirkung des sympathischen Nervensystems. Digitalis wirkt indirekt über eine Erhöhung der Parasympathikus-Aktivität. Kalziumantagonisten führen zu einer direkten Hemmung der Erregungsleitung. Je nach Aktivität im Alltag, Begleiterkrankungen und Ansprechen auf die Therapie kann sich die Wahl des Präparats unterscheiden. So ist der Einsatz von Kalziumantagonisten aufgrund ihrer negativ inotropen Wirkung bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) < 40% nicht empfohlen und β -Blocker oder Digitalis sind zu bevorzugen [102]. Eine Monotherapie ist stets das Ziel. Falls keine effiziente Reduktion der HF erreicht werden kann, ist auch eine Kombination von β -Blockern oder Kalziumantagonisten mit Digitalisglykosiden möglich [97].

Weitere Medikamente wie Amiodaron sollten zur Frequenzkontrolle nur eingesetzt werden, wenn mit der oben genannten Therapie kein Erfolg erzielt werden kann, Nebenwirkungen oder Kontraindikationen vorliegen oder beim Patienten eine Rhythmustherapie notwendig ist [6, 103].

Beim Versagen der medikamentös gesteuerten Frequenzkontrolle besteht die Möglichkeit der Ablation des AV-Knotens. Hierbei handelt es sich um ein

komplikationsarmes Verfahren, das jedoch die vorherige Implantation eines Herzschrittmachers voraussetzt [104, 105].

1.6.3. Rhythmuskontrolle des Vorhofflimmerns

Falls die Therapieversuche über die Frequenzkontrolle keinen ausreichenden Erfolg erzielen und die Symptomatik des VHF bestehen bleibt, kann das Konzept der Rhythmuskontrolle in Betracht gezogen werden. Ziel ist es, den Herzrhythmus vom VHF wieder in den physiologischen Sinusrhythmus zu konvertieren und somit die Symptomatik zu lindern. Hierbei ist zu beachten, dass eine wieder einsetzende Vorhofkontraktion zu einer Loslösung und Fortschwemmung eines Thrombus aus dem Auricula cordis sinistra (linkes Vorhofsohr) führen kann und somit thromboembolische Verschlüsse folgen können [106, 107]. Daher gilt es eine Rhythmustherapie nur durchzuführen, wenn der Nachweis eines Thrombus durch eine transösophageale Echokardiographie (TEE) ausgeschlossen wurde oder das VHF-Intervall definitiv nicht länger als 48 Stunden vorliegt [106-109]. Anderenfalls sollte zuvor über einige Wochen eine OAK durchgeführt werden [6, 110].

Zur Rhythmuskontrolle stehen prinzipiell die pharmakologische Rhythmuskontrolle, die elektrische Rhythmuskontrolle sowie die Katheterablation zur Verfügung, die in den folgenden Abschnitten vorgestellt werden [111].

Pharmakologische Rhythmuskontrolle des Vorhofflimmerns:

Grundsätzlich wird zwischen einer pharmakologischen Kardioversion und der Langzeit-Therapie zur Rhythmuskontrolle des VHF unterschieden. In der Langzeit-Therapie werden Antiarrhythmika (AAR) der Klasse AAR-Ic (Flecainid, Propafenon) und AAR-III (z.B. Amiodaron, Dronedaron, Sotalol) zum Erhalt des Sinusrhythmus eingesetzt [6, 112].

Im Fall der Kardioversion zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus sind insbesondere die Medikamente Flecainid und Propafenon geeignet [113]. Alternativ sind für Patienten mit Herzinsuffizienz oder KHK bspw. Vernakalant oder Amiodaron in Betracht zu ziehen [114, 115]. Als „Pill in the Pocket“ können Flecainid oder Propafenon auch selbstständig

oral bei Beschwerden eines symptomatisch paroxysmalen VHF's eingenommen werden und können somit zu einer Reduktion von Krankenhausaufenthalten führen [116].

Vor und während der Anwendung von AAR muss das potenzielle Risiko von proarrhythmischen Effekten sowie von extrakardialen Nebenwirkungen bedacht werden. Daher gilt bei der Rhythmustherapie das Grundprinzip, dass die Sicherheit der Behandlung stets wichtiger ist, als der Erfolg des Präparats. So zeigt bspw. Amiodaron sehr gute Effekte in der Rhythmuskontrolle. Dem stehen jedoch mit dem Risiko der Entwicklung einer Lungenfibrose, Photosensibilität, Leber-, Augen- und Schilddrüsenschädigung eine Reihe von teils schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen gegenüber [117-120]. Unter Dronedaron treten VHF-Rezidive etwas häufiger auf. Im Vergleich zu Amiodaron verzeichnet die Therapie unter Dronedaron jedoch ein deutlich reduziertes Risikoprofil für Nebenwirkungen und Morbidität und bietet unter Beachtung der Kontraindikationen wie New York Heart Association (NYHA) Stadien III-IV, einer Kreatinin-Clearance (CrCl) <30 ml/min und schweren Lebererkrankungen eine gute therapeutische Alternative [121].

Elektrische Kardioversion des Vorhofflimmerns:

Ziel der elektrischen Kardioversion ist es, durch Abgabe eines Elektroschocks alle kardialen Zellen zu depolarisieren und somit das VHF zu beenden. Dadurch soll dem Sinusknoten die Möglichkeit gegeben werden seine „Taktgeber“-Funktion wieder aufzunehmen. Nach Ausschluss einer Thromboemboliegefahr wird der Patient unter Monitoring (EKG, Blutdruck, Puls, Oxygenierung) in eine Kurznarkose versetzt und R-Zacken getriggert kardiovertiert (100-360 Joule). Anschließend erfolgt eine Überwachung der Vitalparameter und des Herzrhythmus [122]. Studien zeigen, dass die biphasische der monophasischen Kardioversion überlegen ist und eine anteroposteriore Position der Elektroden Vorteile gegenüber einer anterolateralen Lage bringen können [123, 124]. In der Regel sind die Erfolgschancen umso höher, je kürzer die Dauer des VHF-Intervalls gewesen ist [125]. Eine weiterführende OAK ist in Abhängigkeit vom Schlaganfallrisiko auch nach Wiederherstellung eines Sinusrhythmus zu erwägen. In der „AFFIRM“-Studie konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für Schlaganfälle nach einer vermeintlich erfolgreichen Rhythmisierung durch Absetzen der OAK relevant angestiegen ist [6, 74, 107, 126].

1.7. Katheterablation des Vorhofflimmerns

Nachdem bereits HRST wie Vorhofflattern, atrioventrikuläre nodale Reentry-Tachykardien (AVNRT) oder atrioventrikuläre-Reentry-Tachykardie (AVRT) durch Ablationen behandelt werden konnten, wurde erst spät ein erfolgreicher Ansatz für die Therapie des VHF's entdeckt. 1998 ist Haissaguerre und seiner Arbeitsgruppe der Durchbruch gelungen. Die ektopen Foci befanden sich fast ausschließlich in den Ostien der PV des linken Atriums und stellten somit ein geeignetes Ziel zur Therapie mittels Katheterablation dar. Nur in seltenen Fällen befinden sich die Ursprünge in weiteren anatomischen Bereichen wie z.B. der Vena Cava, des Koronarvenensinus oder im Vorhofsohr [57].

1.7.1. Techniken und Entwicklung der Katheterablation

Die Katheterablation verfolgt das Ziel einer langfristigen Beseitigung des VHF's und somit eine Strategie mit potenziell kurativem Therapieansatz. Das Grundprinzip der Katheterablation besteht in der gezielten Destruktion von Gewebebahnen. Zur Ablation der arrhythmogenen Abschnitte stehen vordergründig Kathetersysteme mittels Radiofrequenz- und Kryotechniken zur Verfügung. Im Kontaktbereich zwischen Katheterspitze und Gewebe entsteht so ein thermischer Schaden mit darauffolgendem Zelluntergang. Das aus den Nekrosearealen entstehende Binde- und Narbengewebe verhindert die Ausbreitung arrhythmischer Erregungskreisläufe [127].

Nach der Entdeckung des VHF-Ursprungs in den Ostien der PV folgten die ersten segmentalen Ablationen im Bereich der Ostien. Das Ziel war die Diskonnektion des Vorhofmyokards von den Pulmonalvenen. Doch nicht nur häufige Rezidive reduzierten den Erfolg, auch bildeten sich durch überschießende Umbauprozesse im narbigen Bereich der Ablation wiederholt Pulmonalvenenstenosen aus [128]. Um diese Entwicklung zu vermeiden, wurde die Strategie der Ablationstherapie abgewandelt. Im Rahmen der zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation (PVI) wurden vorerst segmentale Ablationsbahnen um jedes Ostium separat gezogen [129]. Daraufhin nahmen die Anzahl der Pulmonalvenenstenosen und die Rezidivhäufigkeit ab. Die

Erfolgsrate konnte durch lineare Läsionen um beide Ostien einer Seite im Folgenden weiter verbessert werden. Durch den Einsatz moderner dreidimensionaler elektroanatomischer Mappingverfahren konnten zudem die Fluoroskopiezeit und die Prozedurdauer verkürzt sowie erhöhte Ablationserfolge erzielt und Komplikationen reduziert werden [130, 131]. Der Radiofrequenz-Ablation mittels Hitze steht u.a. mit der Ablation durch Kryoenergie ein etabliertes Verfahren gegenüber. Bei dieser ebenso häufig angewendeten Technik wird mittels eines Kryoballons ein gezielter Gewebeschaden durch Unterkühlung der Zellen kathetergestützt erzeugt [127].

1.7.2. Indikation der Katheterablation bei Vorhofflimmern

Die aktuellen ESC Leitlinien stellen eine Indikation der PVI für symptomatische Patienten mit paroxysmalen, persistierendem oder langanhaltendem persistierendem VHF, bei denen die medikamentösen Therapieversuche keine Symptomlinderung erzielen konnten oder durch nicht zu tolerierende Nebenwirkungen zum Abbruch führten. Im Falle des paroxysmalen VHF kann die Katheterablation heute neben der pharmakologischen Therapie auch als Ersttherapie in Betracht gezogen werden [6, 132].

1.7.3. Rezidive des Vorhofflimmerns nach Katheterablation

Der Erfolg einer Katheterablation wird in erster Linie durch die Rezidivfreiheit definiert. Diese kann bei ca. 50-70% der Patienten erreicht werden [111]. Zu Rezidiven kommt es meist durch eine Erholung des bereits ablatierten Gewebes. Erneute Ablationen können die Ergebnisse häufig aufwerten und zu einer erhöhten Rezidivfreiheit führen. Bereits vor der Therapie mittels Katheterablation kann prospektiv eine Tendenz für den Erfolg bzw. Misserfolg abhängig von verschiedenen Faktoren getroffen werden. Diese Faktoren sind z.B. kardiale Begleiterkrankungen, die VHF-Klassifikation und die Dauer des VHF. Die besten Ergebnisse werden bei jungen Patienten mit paroxysmalen VHF und Patienten ohne Strukturelle Herzerkrankung (SHD) erzielt. Erhöhte Rezidivraten finden sich insbesondere nach Ablationstherapie eines persistierenden VHF,

valvulärem VHF, Dilatation des linken Atriums oder einem erhöhten Patientinalter (>65 Jahre) [133-135].

1.7.4. Komplikationen der Katheterablation bei Vorhofflimmern

Als minimalinvasiver Eingriff können durch die Katheterablation des VHF's periinterventionell nachfolgend besprochene Komplikationen auftreten. Neben allgemeinen Risiken wie Wundheilungsstörungen, allergischen Reaktionen oder Infektionen bis hin zur Sepsis sind einige für die Katheterablation spezifische Komplikationen zu betrachten.

Durch den thermischen Schaden und die direkte anatomische Nachbarschaft von Ösophagus und linken Atrium, kann es zu folgenschweren Fistelbildungen kommen (<0,5%). Diese ösophagoatrialen Fisteln können typischerweise erst Wochen später zu Dysphagie, Fieber, Blutungen des oberen Gastrointestinaltraktes oder Infektionen von Endokard, Mediastinum bis hin zur Sepsis führen. Luft-, Speiseembolien oder septische Embolien können Schlaganfälle zur Folge haben. Beim Anstieg der Körpertemperatur oder einer Leukozytose Wochen nach einer Katheterablation sollten daher ösophagoatriale Fisteln als Ursache in Betracht gezogen werden [136, 137].

Für jede Ablation muss auch das Risiko eines embolischen Ereignisses berücksichtigt werden. So können insbesondere atriale Blutgerinnsel zu thromboembolischen Verschlüssen führen. Die Wahrscheinlichkeit eines Schlaganfalls bzw. einer TIA beträgt <1% [136]. Neben Thromben infolge von Gerinnungsprozessen können sich während der Ablation Blutprotein-Gerinnsel bilden und zu zentralen oder peripheren Gefäßverschlüssen führen. Diese entstehen durch hitzebedingte Denaturierung des Blutes an der Gewebe- oder Katheteroberfläche [138].

*Tabelle 1 Komplikationsrate nach Katheterablation des Vorhofflimmerns.
(nach Gupta et al. 2018)*

Art der Komplikation	Komplikationsrate in %
Allgemeine Rate akuter Komplikationen	2,9
Tod	0,06
Atrioösophageale Fistel	0,08
Pulmonalvenenstenose (>50%)	0,05
Vaskuläre Komplikationen	1,4
Schlaganfall/ Transitorische ischämische Attacke	0,6
Perikard-Tamponade	1,0
Perikard-Erguss	0,7
Schaden des Nervus phrenicus	0,4
Zwerchfelllähmung	0,3
Tiefe Beinvenenthrombose/Lungenembolie	0,15
Pneumothorax	0,2
Hämatothorax	0,2
Sepsis, Abszess, Endokarditis	0,1
Herzklappenschädigung	0,2

Da die Ablation das Ziel der Destruktion von Myokardgewebe verfolgt, kann es hierbei punktuell zur Perforation kommen. Diese kann sich noch während der Prozedur zu einer Perikardtampnade mit hämodynamischen Auswirkungen entwickeln. Teils entstehen Perikardtampnaden erst Tage bis zu Wochen nach der Ablation. Bei hämodynamischer Relevanz muss das Hämatoperikard durch Perikardpunktion oder selten akut operativ entlastet werden. Perikardtampnaden treten in ca. 1-1,5% der VHF-Ablationen auf [136, 139, 140].

Eine Reizung bzw. Läsion des Nervus phrenicus, welcher zwischen Pleura parietalis

und Perikard nahe der rechten oberen Lungenvene oder im Bereich des linken Vorhofohrs verläuft, kann zur gestörten Innervation des Zwerchfells und somit zu einer eingeschränkten Atmung führen. Mögliche Folgen sind Schluckauf bis hin zum einseitigen Hochstand des Diaphragmas. Zu einer dauerhaften Paralyse des Diaphragmas kommt es in <0,5% der VHF-Ablationen [136, 139].

Eine Ablation der Ostien der PV kann zur überschießenden Bindegewebsproliferation und somit zur Komplikation der Pulmonalvenenstenose führen. Durch die zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation ist die Inzidenz stark rückläufig, doch stellt die Prozedur noch immer ein Risiko dar (<1%). Patienten können infolgedessen asymptomatisch sein, jedoch auch erhöhte Druckverhältnisse im Lungenkreislauf oder Dyspnoe entwickeln [139, 141].

Bei der Punktion von Leistengefäßen können sich schließlich postinterventionelle Beschwerden ausbilden. So können Hämatome, arteriovenöse Fisteln oder ein Aneurysma spurium (Pseudoaneurysmen) entstehen [136, 139].

1.8. Risiko durch Strahlenexposition

Die Fluoroskopie dient der Darstellung und Orientierung während Untersuchungen. Sie nutzt Röntgenstrahlung und setzt diese durch digitale Programme in Bildmaterial um. Diese Technologie ermöglicht eine kontinuierliche Bildgebung von Prozessen und Untersuchungen im Körper und wird auch im Herzkatheterlabor genutzt.

Die Anzahl der Katheter-Prozeduren steigt kontinuierlich an und lange Fluoroskopiezeiten für komplexe Interventionen, wie zur optimalen Positionierung eines Katheters während einer VHF-Ablation, werden somit zu einem Gesundheitsrisiko für die betroffenen Patienten und behandelnden Mitarbeiter. Medizinisches Personal der interventionellen Kardiologie und Elektrophysiologie sind der höchsten Strahlenbelastung ausgesetzt, weitaus mehr als Urologen, Radiologen oder Nuklearmediziner [142].

Studien weisen nach, dass die gehäufte Exposition mit ionisierender Strahlung ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Erkrankungen der Haut, Schilddrüse, Tumoren, der Ausbildung eines Katarakts und für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweist [143-

145]. Trotz des Gebrauchs von Schutzmaßnahmen wie Bleischürze, Kragenschutz der Schilddrüse, spezielle Brillen oder Ringdosimetern können genannte Folgeschäden entstehen. Ziel ist es stets Wege zur Reduktion der Fluoroskopiezeit und Strahlendosis zu finden.

Zum Schutz und zur Minimierung der Exposition von Röntgenstrahlung wurde das „As Low As Reasonable Achievable“ (ALARA)-Prinzip entwickelt. Das ALARA-Prinzip verfolgt den Ansatz, dass nur bei gegebener Indikation und wenn es keine alternativen Bildgebungsverfahren zu Beantwortung der Fragestellung mit äquivalentem Ergebnis gibt, Röntgenstrahlung eingesetzt werden sollte. Dabei ist die Exposition so kurz wie möglich und mit der geringstmöglichen Dosis durchzuführen. Dieses Prinzip ist (bereits seit 2001) in der Strahlenschutzordnung gesetzlich verankert [146].

1.9. Robotersysteme in der Elektrophysiologie

Die Elektrophysiologie ist durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Fortschritte stetig im Wandel. So haben auch ferngesteuerte Robotersysteme (Remote control Catheter System, RCS) ihren Weg in die Elektrophysiologie gefunden. Vor einem flächendeckenden Einsatz müssen sie jedoch in Studien die gestellten Erwartungen erfüllen. Zwei Ansprüche stehen dabei im Vordergrund. Zum einen sollen Robotersysteme sowohl dem Kurz- als auch Langzeit Outcome der konventionellen manuellen Methodik nicht unterlegen sein. Weiter soll die problematische Strahlenexposition der Mitarbeiter verringert werden, um die daraus resultierenden Folgeschäden zu reduzieren. Da das medizinische Personal, statt in monoton stehender Position mit schwerem Strahlenschutz arbeitend, nun die elektrophysiologische Untersuchung im Sitzen durchführen kann, sind ebenso eine Minimierung der körperlichen Belastung und orthopädischer Folgeerkrankungen durch Robotersysteme zu erwarten. Durch die neuen Techniken soll die Stabilität der Katheterablation erhöht werden und die Komplikationsrate zusätzlich verringert. Langfristig verspricht man sich ein effizienteres Arbeiten und einen ökonomischen Nutzen durch ferngesteuerte Kathetersysteme für das Gesundheitswesen [147, 148].

1.10. Präsentation ferngesteuertes Katheter-Ablationssystem

In dieser Studie wurde mit dem ferngesteuerten Roboter Ablationssystem „Amigo™“ (Catheter Robotics Inc., Mount Olive, NJ, USA) gearbeitet. Anders als ein magnetisches Ablationssystem, wie bspw. das Navigationssystem Niobe® (Stereotaxis Inc., St Louis, Missouri, USA), gehört das Amigo™-System ebenso wie das Sensei®-RCS (Hansen Medical, Mountain View, California, USA) zu den manuellen Roboter-Kathetersystemen [148]. Das Amigo™-System nutzt einen Standardkatheter und ist in der Lage nach Positionierung am Tisch den Katheter über eine Fernsteuerung gezielt zu betätigen (vgl. Abbildung 4).

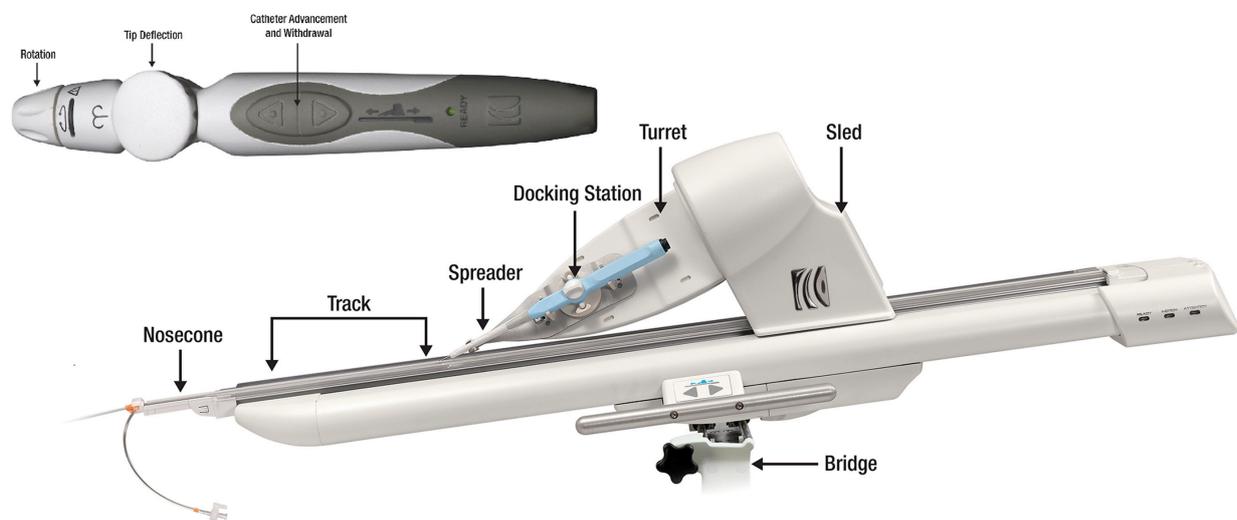


Abbildung 4 Aufbau des ferngesteuerten Roboter Ablationssystems Amigo™ und der Fernbedienung zur Steuerung des Katheters. (Scara et al. 2018)

Die Steuerung ist in bis zu 30 Meter Entfernung vom Patienten und somit gut außerhalb des Strahlenfeldes möglich. Das Katheterablationssystem Amigo™ zeichnet sich durch eine gute Lenkfähigkeit aus und soll so einen optimalen Ablationserfolg erzielen. Der Katheter kann vor- oder zurück bewegt werden, kann rotieren und die Katheterspitze beugen. Da die Fernsteuerung den konventionellen Handgriffen einer manuellen Katheterablation sehr ähnlich ist, wird ihr eine kurze und schnell erfolgreiche Lernkurve zugeschrieben [149]. Einer der Vorteile des Amigo™-Robotersystems ist, dass jederzeit zu einer manuellen Ablationsmethode gewechselt werden kann. Solch ein Wechsel ist bspw. bei komplexen anatomischen Strukturen erforderlich. Ein weiterer Vorteil ist, dass das RCS mit verschiedenen Ablationskathetern anwendbar ist. Zufriedenstellende

Ergebnisse wurden bereits bei elektrophysiologischen Untersuchungen erzielt. So zeigten Ablationen mit dem Amigo™-System gleichwertige Therapieerfolge und führten zu keiner Erhöhung des Komplikationsrisikos [150]. In vorherigen Studien konnte auch bei komplexen Rhythmusstörungen, wie der des Vorhofflimmerns, eine signifikante Reduktion der Strahlenexposition und der Fluoroskopie-Dosis nachgewiesen werden [151].

1.11. Fragestellung der Studie

Wie zuvor beschrieben, finden Robotersysteme immer mehr Einfluss in die Medizin und so auch in der elektrophysiologischen Behandlung des Vorhofflimmerns. Ein großer Vorteil ist die verringerte Strahlenexposition des Personals. Doch können solche Systeme nur eingesetzt werden, solange sie der herkömmlichen Behandlung bezüglich Sicherheit und Effektivität nicht unterlegen sind. Daher wurden in dieser Studie der langfristige Therapieerfolg und die Sicherheit des RCS Amigo™ untersucht. Das primäre Studienziel stellte die Rezidivfreiheit 24 Monate nach zirkumferenzieller PVI dar. Soweit dem Autor bekannt, ist die vorliegende Arbeit das erste zwei Jahres Follow-Up nach VHF-Katheterablation mittels des ferngesteuerten Amigo™-Systems. Des Weiteren wurden die Patienten auf den Sofortterfolg, Frührezidive, Rezidivfreiheit nach 12 Monaten, Komplikationen und Tod untersucht. Im Vergleich mit einer manuell abladierten Vergleichskohorte wurde die Frage gestellt, ob die zirkumferenzielle PVI mit Hilfe eines RCS der konventionellen Ablationsmethodik unterlegen, gleichwertig oder überlegen ist.

2. Methodik

2.1. Rekrutierung und Einschlusskriterien des Studienkollektivs

In dieser klinisch retrospektiven Studie wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.05.2010 bis 31.08.2013 mit der Diagnose von Vorhofflimmern abladiert wurden. Es handelt sich hierbei um eine Single-Center Studie in der alle Patienten in der Charité Universitätsmedizin Berlin (CUB) - Campus Virchow Klinikum (CVK) behandelt und analysiert wurden. Alle Patienten, die Gruppe A zugeordnet wurden, haben das Einschlusskriterium einer im CVK erfolgten PVI mittels des ferngesteuerten Kathetersystems Amigo™ erfüllt. Die Patienten der Gruppe A wurden im Zeitraum vom 01.12.2012 bis 31.08.2013 abladiert. Die Patienten der Gruppe B stellten eine gematchte Stichprobe dar, die mit einer konventionellen manuellen PVI im CVK therapiert wurden. Alle Patienten der Gruppe B wurden im Zeitraum vom 01.05.2010 bis zum 31.03.2013 behandelt. Diese Studie wurde nicht-randomisiert durchgeführt.

Im Vorfeld wurden die Patienten beider Gruppen ärztlich über den minimal invasiven Eingriff, Indikationen sowie Kontraindikationen, Durchführung, Alternativen mit Vor- und Nachteilen und mögliche Komplikationen informiert. Sie erklärten sich schriftlich einverstanden. Des Weiteren wurden die Patienten ausführlich über das Prozedere einer Ablation sowohl mündlich, als auch schriftlich aufgeklärt. Gelegenheiten für mögliche Fragestellungen wurden geboten und den Patienten ein angemessener Zeitraum zur Zustimmung der Intervention gewährt.

In dieser Studie wurden nur Patienten mit diagnostiziertem und therapierelevantem paroxysmalen und persistierenden VHF eingeschlossen. Diese Patienten haben unter den Symptomen des Vorhofflimmerns gelitten und konnten mittels medikamentöser Therapie nicht symptomfrei eingestellt werden bzw. konnte deren Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen nicht länger fortgesetzt werden. Patienten, die abladiert wurden, jedoch die Diagnose eines Vorhofflatterns, einer atrialen Tachykardie oder einer anderen HRST erhielten, wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten wurden mittels

zirkumferenzieller PVI behandelt. Für alle Ablationen beider Gruppen wurden offen gekühlte Kathetersysteme verwendet. Jede der Intervention wurde von einem Kardiologen mit einer langen Erfahrung und ausreichend Routine durchgeführt. Definiert wurden die Kriterien als ein Kardiologe mit einer Erfahrung von mindestens 5 Jahren und mehr als 100 PVIs/Jahr. Als weiteres Einschlusskriterium wurde ein Alter zwischen 18 und 80 Jahren für die Patienten definiert. Somit wurden Patienten, die jünger als 18 oder älter als 80 Jahre waren, aus dieser Studie ausgeschlossen.

Als weitere Kriterien zum Studienausschluss der Patienten wurde eine vorherige Herzoperation, ein NYHA Stadium III-IV, ein Myokardinfarkt vor weniger als 3 Monaten vor der Durchführung der PVI, Kontraindikationen für die Einnahme oraler Antikoagulantien sowie eine schwere neuropsychologische Behinderung festgelegt.

2.2. Studienendpunkte

Als primärer Studienendpunkt wurde die Rezidivfreiheit 24 Monate nach Ablation festgelegt. Die Rezidivfreiheit wurde definiert als eine Abwesenheit von atrialen Arrhythmien über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 Monaten. Als Rezidiv wurde jede im EKG oder Langzeit-EKG dokumentierte Episode eines VHF's oder einer atrialen Tachykardie definiert, die mindestens 30 Sekunden lang gewesen ist. Ein Frührezidiv in der „blanking period“ wurde nicht als Rezidiv und weiterhin als Therapieerfolg gewertet. Die „blanking period“ dauerte die ersten 90 Tage nach erfolgreicher PVI an. Ausgenommen waren jene Frührezidive, die einer erneuten Ablation unterliefen.

Ein weiterer Studienendpunkt stellte die Rezidivfreiheit nach 12 Monaten dar. Weiter wurden im Follow-Up Komplikationen der PVI erfasst und als Endpunkt betrachtet. Dokumentiert wurden Leistenkomplikationen, Infektionen mit der Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie, atrioösophageale Fisteln, TIAs und Schlaganfälle, sowie hämodynamisch relevante Perikardergüsse und Perikardtamponaden. Zudem wurden als Studienendpunkt über 12 und 24 Monate schwere kardiale Komplikationen (Major adverse cardiac event = MACE) wie eine instabilen Angina pectoris Symptomatik oder ein Herzinfarkt sowie Todesfälle der Patienten erfasst.

2.3. Prozedere Prä-Ablation

Bevor die Katheterablation an den Patienten durchgeführt werden konnte, wurde routinemäßig ein ausführliches ärztliches Anamnesegespräch geführt. Der Fokus beim Vorgespräch lag auf der Thematik der Krankengeschichte, Dauer des VHF, den Symptomen, Vorerkrankungen und den Medikamenten. Hinsichtlich Vorerkrankungen wurde spezifisch nach strukturellen Herzerkrankungen und der KHK sowie deren Risikofaktoren (z.B. arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie und COPD) gefragt. Ebenso wurde die medikamentöse Therapie mit dem Fokus auf die antiarrhythmische Behandlung, Behandlung von Risikofaktoren und Medikation der Antikoagulation anamnestisiert (z.B. β -Blocker, Digitalispräparate, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptorantagonisten, Calcium-Kanal-Blocker, Diuretika, Statine, PPIs, ASS, OAK, Amiodaron und Dronedaron). Für jeden Patienten wurde mittels des CHA₂DS₂-VASc-Scores in Zusammenschau der Risikofaktoren das individuelle thromboembolische Risiko ermittelt. Anschließend folgte eine körperliche Untersuchung inklusive Pulsstatus und Auskultation.

Eine Labordiagnostik gab weiter Aufschluss über das Blutbild, mögliche Elektrolytentgleisungen (Natrium, Kalium), Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin, GFR), Schilddrüsenfunktionsstörungen (Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH)) oder Infektionen bzw. entzündliche Prozesse (C-reaktives Protein (CRP), Leukozyten). Zudem wurde für jeden Patient ein aktuelles 12-Kanal-EKG angefertigt und eine bildgebende Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Während der transthorakalen Echokardiographie (TTE) wurden Klappenfehler, LVEF und die Größe des linken Vorhofs beurteilt. Falls die Bildung linksatrialer Thromben nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde eine TEE durchgeführt.

Alle Patienten mit der Einnahme von Marcumar oder Warfarin wurden über ein Absetzen fünf Tage vor Ablation informiert. Bei einem INR <2 wurde mit der Gabe von Heparin begonnen. Grund hierfür war die kürzere Halbwertszeit von Heparin im Vergleich zu Vitamin-K Antagonisten. Zusätzlich war bei Heparin eine schnelle Antagonisierung mittels Protamin optional möglich.

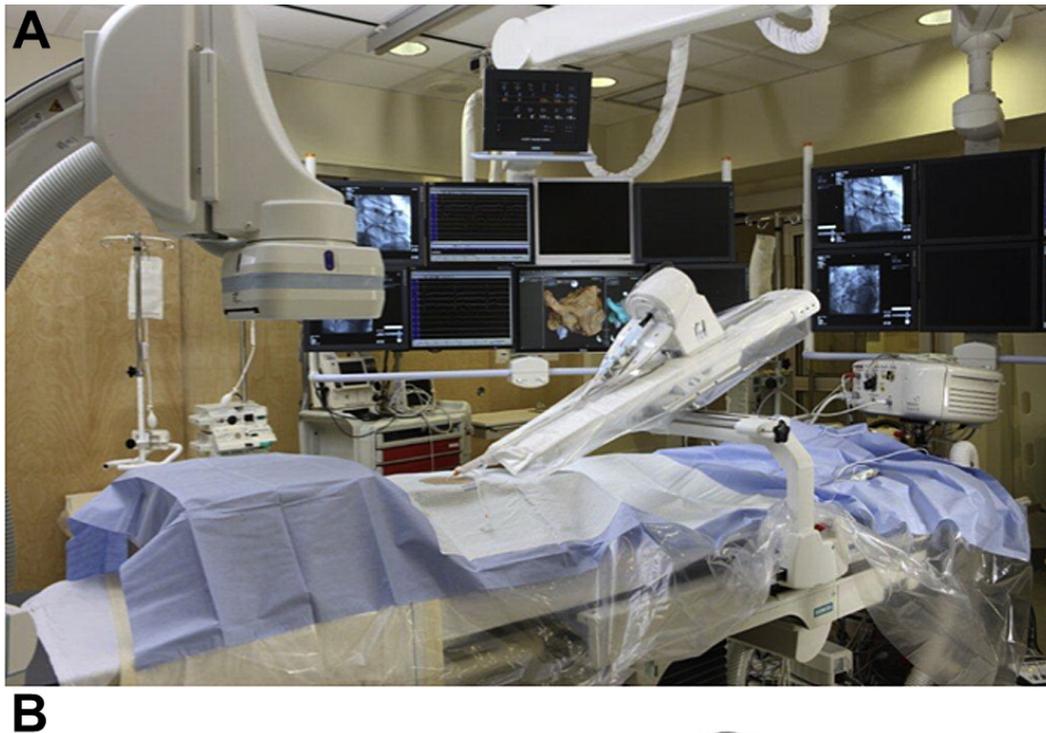


Abbildung 5 Darstellung des fernsteuerbaren Kathetersystems Amigo™ im Katheterlabor und der Fernbedienung A) Darstellung Amigo™-System nach Positionierung am Operationstisch im Herzkatheterlabor. B) Darstellung der Fernbedienung zur Steuerung des Kathetersystems. (1) Rotation, (2) Katheterspitzen-Beugung, (3) Knöpfe zum Vor- und Zurückschieben des Katheters. (Datino et al. 2014)

Wenn alle genannten Untersuchungen erfolgt waren, wurde der Patient im Herzkatheterlabor auf dem Tisch positioniert und zur Ablation vorbereitet. Zur tiefen Sedierung erhielt der Patient Midazolam (0,03 mg/kg Bolus) und per Perfusor über eine kontinuierliche Infusion Propofol (4mg/kg/h). Die Spontanatmung blieb hierunter erhalten.

Um Verletzungen des Ösophagus durch thermische Schäden zu vermeiden, wurde eine Temperatur-Sonde (SensiTherm, St. Jude Medical) im Ösophagus positioniert. An der Körperoberfläche des Patienten wurden sowohl Elektroden eines 12-Kanal-EKGs als auch die Oberflächenelektroden des 3D-Mappingsystems angebracht. Zum weiteren Monitoring während der Prozedur gehörte die Messung der Sauerstoffsättigung über

die Pulsoxymetrie und eine Blutdruckmessung über eine am Arm befestigte Manschette.

Vor Beginn der Intervention wurde der ferngesteuerte Roboter-Arm auf dem Tisch platziert und steril umhüllt, um den Katheter im Verlauf der Prozedur im Amigo™-System problemlos positionieren und bedienen zu können. Die Körperfläche des Patienten wurde ebenso steril abgedeckt, dabei wurde die Leistenregion zur Punktion jedoch ausgespart (vgl. Abbildung 5).

Nach gründlicher Desinfektion erfolgte die beidseitige Punktion der Vena femoralis links und rechts nach der Seldinger-Technik. Es werden 6 F, 7 F und 8,5 F Schleusen eingeführt. Anschließend wurde ein decapolarer Katheter im CS platziert. Nun war ein Zugang zum linken Vorhof, in dem die zirkumferenzielle PVI stattfinden sollte, notwendig. Da nur in ca. 25% der Erwachsenen ein offenes Foramen ovale persistiert, war meist eine Punktion des Vorhofseptums notwendig. Hierfür wurde über die 8,5 F Schleuse eine Nadel eingeführt und unter Fluoroskopie die Punktion ermöglicht. Ein Führungsdraht wurde im Ostium der linken oberen Pulmonalvene eingeführt. Die Nadel konnte nun zurückgezogen werden und stattdessen ein Ablations- und Mapping-Katheter hinzugefügt werden („One-puncture, double-access“-Technik). Um das Risiko von thromboembolischen Ereignissen während der Prozedur zu reduzieren, wurde nun ein Heparin Bolus (100 IE/kg Körpergewicht) appliziert. Die weitere Heparintherapie erfolgte Thrombozytenaktivierungszeit (ACT) gesteuert. Es wurde ein ACT-Wert von 300-350 Sekunden angestrebt. Nach der transseptalen Punktion erfolgte eine Angiographie des linken Vorhofs unter schneller ventrikulärer Stimulation, um eine gute Kontrastierung des Vorhofs zu ermöglichen. Nachdem der zirkuläre Mappingkatheter über eine Schleuse ins linke Atrium eingeführt wurde, erfolgte die Rekonstruktion eines 3D-Bildes des linken Vorhofs und der Pulmonalvenenabgänge. Die Rekonstruktion erfolgte mit Hilfe des Mappingsystems Ensite™ NavX™ Velocity Systems (St Jude Medical) oder des CARTO® 3 Systems (Biosense Webster) (vgl. Abbildung 6). Nach Erstellen des 3D-Maps des linken Vorhofs wurde der Ablationskatheter im fernsteuerbaren Roboterarm positioniert. Die zirkumferenzielle Ablation der PV wurde anschließend durch den Kardiologen aus dem Steuerraum des Herzkatheterlabors mit Hilfe der Fernsteuerung durchgeführt.

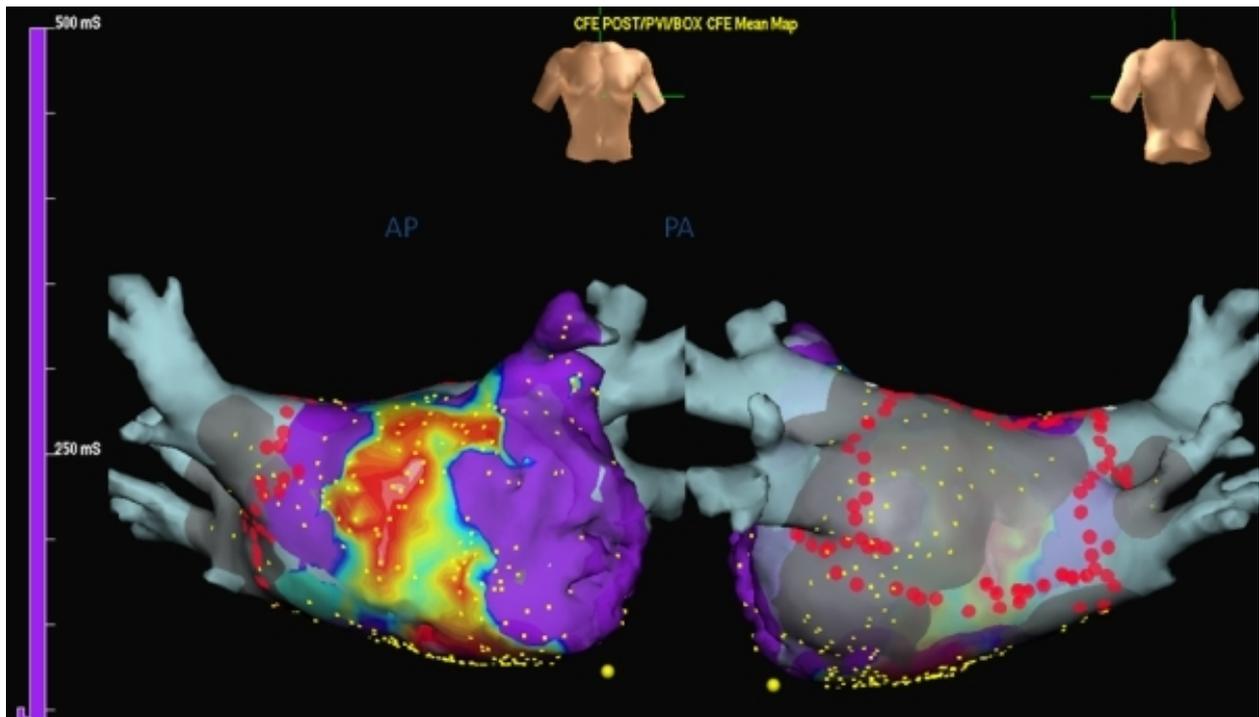


Abbildung 6 Darstellung der elektrophysiologischen Untersuchung mittels eines intrakardialen Elektrokardiogramms und Softwareprojektion über ein 3D-Mappingsystem (Kabra et al. 2010).

Links: Darstellung des linken Vorhofs aus der anterioren Perspektive inklusive eines Elektrogramms der Vorderwand und des Dachs.

Rechts: Darstellung des linken Vorhofs aus der posterioren Perspektive mit Punkt für Punkt Läsionen der zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation.

2.4. Prozedere Ablation

Außerhalb des Strahlenfeldes war es nun möglich die Ablation über das RCS durchzuführen. Über das RCS war der Arzt in der Lage den Katheter sowohl vor- als auch zurückzuschieben, ihn zu rotieren oder zu beugen (vgl. Abbildung 5). Somit waren ferngesteuert dieselben Katheterbewegungen wie bei der konventionellen manuellen Ablationsmethode möglich. Daraufhin konnten mittels des Punkt-für-Punkt Verfahrens zirkumferenziell Läsionen um die Ostien der linken und rechten Pulmonalvenen gesetzt werden (vgl. Abbildung 6). Als Ablationskatheter wurde ein gekühlter, bidirektional steuerbarer Ablationskatheter (Blazer®, Boston Scientific oder EZ STEER®, Biosense Webster) genutzt, da nur für diese beiden Kathedertypen Adapter für das Amigo™ RCS verfügbar waren.

Die Ablation erfolgte mit einer maximalen Temperatur von 43°C und maximal 35W im septalen Areal bzw. 25W an der posterioren Wand. Durch das 3D-Mappingverfahren konnte die Position des Katheters stets kontrolliert werden und ermöglichte die Rekonstruktion und Sicherung jeder gesetzten Läsion. Um eine lückenlose Ablationslinie nachzuweisen, wurde zum Ende der Prozedur sowohl der Entry- als auch Exit-Block kontrolliert. Hierfür wurde der Spiralkatheter in jeder Pulmonalvene positioniert. Hier sollten nun keine Potentiale aus dem Vorhof registriert werden (Entry-Block). Anschließend wurde in den PV stimuliert und überprüft, dass keine weiteren Überleitungen auf den linken Vorhof erfolgten (Exit-Block).

Über eine Erholungsphase von 30 Minuten wurde beobachtet, ob eine nur zeitlich limitierte Isolation durch ödematöses Gewebe vorlag. Bei Bedarf bestand die Möglichkeit weitere Läsionen für ein optimiertes Ablationsergebnis zu setzen.

Die Durchführung der konventionellen manuellen Methodik wurde äquivalent zur beschriebenen Prozedur durchgeführt. Hierbei wurde ohne einen Wechsel auf ein RCS direkt am Kathetertisch gearbeitet. Somit befand sich der Operateur während der gesamten Prozedur im Katheterlabor und im Strahlenfeld.

2.5. Prozedere Post-Ablation

Wurde die Prozedur beendet und lag ein zufriedenstellendes Ablationsergebnis vor, konnte die Propofol-Zufuhr gestoppt werden. Hierdurch wurde die Sedierung des Patienten langsam beendet. Es wurden alle Katheter entfernt. Je nach Ergebnis der ACT-Messung konnten bei Ergebnissen über 300sec 3.000 IE Protamin appliziert werden, um die Wirkung des Heparins zu antagonisieren. Nachdem auch die Schleuse entfernt wurde, erfolgte eine manuelle Kompression der Punktionsstelle bis zum Sistieren der Blutung. Anschließend wurde ein Leistendruckverband angelegt. Der Patient konnte nun auf die Beobachtungsstation verlegt werden und erhielt über 4h ein kontinuierliches Monitoring. Um Komplikationen und Blutungen zu vermeiden, wurde für 8h eine strikte Bettruhe verordnet. Am Folgetag wurde mit der OAK begonnen. Übergangsweise erfolgte das Bridging mittels niedermolekularen Heparins.

Alle Patienten erhielten einen Tag nach Ablation ein TTE zur Überprüfung der Funktion

von Herzklappen, Myokard und der Auswurfleistung des Herzens. Zusätzlich konnten Komplikationen wie die Entstehung eines Perikardergusses mit der möglichen Folge einer Perikardtamponade erkannt bzw. ausgeschlossen werden.

2.6. Follow Up

Für alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllt haben, erfolgte ein Beobachtungszeitraum über 24 Monate nach PVI. Um Aussagen über Rezidive des VHF's oder Komplikationen der Intervention treffen zu können, wurden regelmäßige Kontrolluntersuchungen im Abstand von drei Monaten empfohlen. Termine zur Nachkontrolle konnten über die Rhythmusambulanz der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum oder durch deren behandelnden niedergelassenen Kardiologen, Internisten bzw. Hausarzt erfolgen.

Inhalt der Nachkontrollen waren neben diagnostischen Untersuchungen mittels EKG und Langzeit-EKG ausführliche Anamnesegespräche. Hierbei wurden Fragen zur typischen Arrhythmie rezidivsymptomatik des VHF's wie Schwindel, Palpitationen, Angina pectoris oder Dyspnoe fokussiert erfasst. Ebenso erfolgte die Aufklärung der Patienten, sich bei Symptomen und möglichen Rezidiven unabhängig von den regelmäßigen Diagnostik-Terminen in der Rhythmusambulanz der CUB - CVK oder beim weiterbehandelnden Kardiologen, Internisten bzw. Hausarzt vorzustellen.

Ein Wiederauftreten der atrialen Arrhythmie in den ersten 90 Tagen nach PVI („blanking period“) wurde nicht als Rezidiv gewertet. Dieses traf jedoch nicht für den Fall der Notwendigkeit einer erneuten Ablation des Frührezidivs zu.

Vor der Datenerhebung für diese Studie wurde die Zustimmung der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin eingeholt. Hierbei wurden die geltenden Datenschutzrichtlinien berücksichtigt und die Satzung der Charité zur Sicherung guter wissenschaftlicher Arbeit eingehalten.

2.7. Statische Analyse

Die Berechnung der statistischen Analyse wurde mit dem Programm IBM „Statistical Package for Social Sciences“-Statistics 23 (SPSS Inc., Chicago, IL) auf Apple Macintosh OS High Sierra 10.13.3 durchgeführt.

Für die deskriptive Statistik der quantitativen Variablen wurde das Minimum und Maximum erfasst. Mittels unabhängigen Student-T-Test wurden Mittelwerte und Standardabweichungen analysiert. Die Gruppen wurden tabellarisch gegenübergestellt und graphisch in Diagrammen präsentiert. Die quantitativen Variablen der unabhängigen Stichproben wurden mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests statistisch analysiert und somit die Gruppen auf signifikante Unterschiede untersucht.

Die deskriptive Statistik der qualitativen kategorialen Variablen wurde nach Gruppen in Kreuztabellen getrennt und die Ergebnisse tabellarisch oder in Diagrammen veranschaulicht. Die statistische Analyse der kategorialen Variablen erfolgte durch Berechnung des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Fisher-Tests (falls erwartete Zellhäufigkeit <5).

Für die statistische Analyse aller Ergebnisse wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant definiert. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus an das multiple Testen erfolgte nicht.

Durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der CUB erfolgte eine statistische Beratung.

3. Ergebnisse

3.1. Studienkollektiv

Im Zeitraum vom 01.12.2012 bis 31.08.2013 wurden in der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum in der Klinik für Kardiologie an 28 Patienten mit der Diagnose VHF eine zirkumferenzielle PVI mithilfe des ferngesteuerten Ablationssystems Amigo™ durchgeführt. Die Patienten erfüllten die in Kapitel 2 erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien. Über zwei Patienten konnten die Verlaufsdaten nach Ablation weder über die Ambulanz der Kardiologie des CVK noch über behandelnde Fachärzte im niedergelassenen Bereich erhoben werden. Somit war kein Follow-Up über 24 Monate möglich. Die restlichen 26 Patienten, die eine PVI mittels ferngesteuerter Katheterablation erhalten haben und ein Follow-Up über 24 Monate nachweisen konnten, bildeten die Gruppe A.

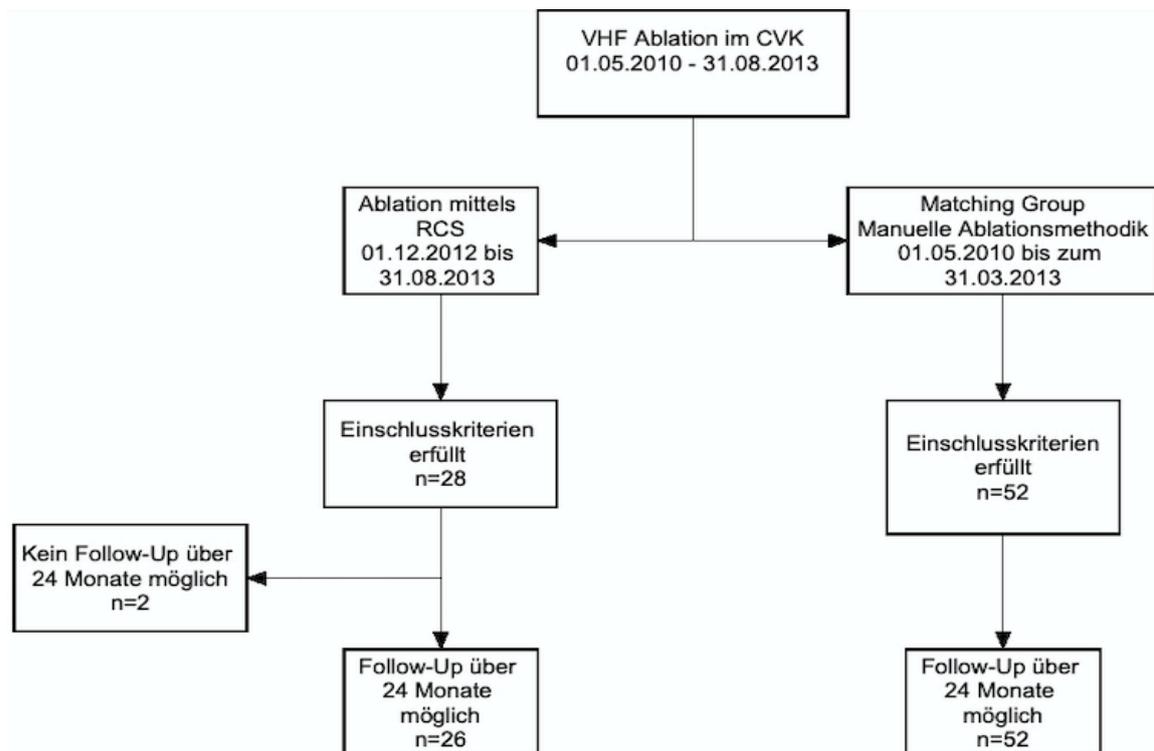


Abbildung 7 Flow-Chart zur Erstellung des Studien-Kollektivs.
VHF = Vorhofflimmern; CVK = Campus Virchow Klinikum; RCS = Ferngesteuertes Kathetersystem

Gruppe B wurde als Vergleichskohorte herangezogen. Diese Gruppe bestand aus Patienten, die eine konventionelle manuelle PVI zur Therapie des VHF in der Kardiologie des CVKs im Zeitraum vom 01.05.2010 bis zum 31.03.2013 erhalten haben. Die 52 Patienten der Matching Group erfüllten die identischen Ein- und Ausschlusskriterien der Studie. Ein retrospektives Follow-Up über 24 Monate war für diese Patienten möglich.

Das Gesamtkollektiv der Studie bestand somit aus 78 Patienten. Es stellte sich aus den 26 Patienten der Gruppe A sowie den 52 Patienten der Gruppe B zusammen (vgl. Abbildung 7).

3.1.1. Demographische Daten

Die Patienten der Gruppe A waren zum Zeitpunkt der Ablation im Durchschnitt 64,35 Jahre alt ($\pm 8,289$). Der jüngste Patient dieser Gruppe war 50 Jahre alt. Der älteste Patient, der mit einem RCS ablatiert wurde, war 79 Jahre alt. Patienten der Gruppe B waren durchschnittlich 62,10 Jahre alt ($\pm 10,930$). Mit 31 Jahren wurde der jüngste Patient der Gruppe B behandelt. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Ablation 80 Jahre alt. Zwischen beiden Gruppen lag für das Alter kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p=0,485$).

Sowohl Gruppe A als auch B wiesen in der Geschlechterverteilung deutlich mehr Patienten des männlichen Geschlechts auf. 73,1% ($n=19$) der Gruppe A waren Männer. In Gruppe B hat der männliche Anteil der Patienten 67,3% ($n=35$) betragen. Der Unterschied der Geschlechterverteilung zwischen den Gruppen war mit $p=0,795$ nicht signifikant.

Die Patienten der Gruppe A waren im Durchschnitt 177,7 cm ($\pm 8,0$ cm) groß, die Patienten der Gruppe B waren durchschnittlich 176,5 cm ($\pm 8,6$ cm) groß. Der Mittelwert des Gewichts war in Gruppe A 89,88 kg ($\pm 13,35$ kg), in Gruppe B 87,31 kg ($\pm 19,30$ kg). Der Body Mass Index (BMI) war in Gruppe A 28,61 kg/m² ($\pm 4,38$ kg/m²) und in Gruppe B 27,86 kg/m² ($\pm 4,90$ kg/m²).

Alle Parameter der demographischen Kriterien ergaben keine statistisch signifikanten

Unterschiede zwischen den Gruppen (vgl. Tabelle 2).

Tabelle 2 Demographische Basischarakteristika des Patientenkollektivs. Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; SD = Standardabweichung; BMI = Body Mass Index; m = männlich; w = weiblich

	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=52)	p-Wert
Alter in Jahren ± SD	64,35 ± (8,29)	62,10 (±10,930)	0,485
Größe in cm ± SD	177,7 (± 8)	176,5 (± 8,6)	0,678
Gewicht in kg ± SD	89,88 (± 13,35)	87,31 (± 19,30)	0,254
BMI in kg/m² ± SD	28,6 (±4,4)	27,86 (± 4,90)	0,498
Geschlecht in % (n) (m/w)	73,1/26,9 (19/7)	67,3/32,7 (35/17)	0,795

3.1.2. Vorerkrankungen

Die Patientengruppen wurden auf Vorerkrankungen und Risikofaktoren untersucht, die das VHF beeinflussen können. Die mit dem RCS behandelte Gruppe A war zu 15,4% an Diabetes mellitus erkrankt, Gruppe B zu 13,5%. 80,8% der Patienten aus Gruppe A litten an einer arteriellen Hypertonie, wohingegen nur 67,3% der Gruppe B eine arterielle Hypertonie als Komorbidität aufwiesen. Mit 30,8% SHD und 23,1% KHK zeigte Gruppe A weniger kardinale Komorbiditäten als Gruppe B (SHD 44,2% und KHK 26,9%). An einer Hyperlipoproteinämie waren 50% der Patienten aus Gruppe A erkrankt und 48,1% der Gruppe B. Eine COPD als Komorbidität wiesen 7,7% der Gruppe A auf, aus Gruppe B waren 9,6% erkrankt. Eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) < 60 (≥ Niereninsuffizienz 3°) wurde bei 15,4% der Patienten der Gruppe A berechnet. In Gruppe B waren 21,2% der Patienten in ihrer Nierenfunktion (GFR < 60) eingeschränkt.

In der Analyse aller Vorerkrankungen beider Gruppen errechneten sich Ergebnisse die keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3 Komorbiditäten des Patientenkollektivs.

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; GFR = Glomeruläre Filtrationsrate

	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=52)	P-Wert
Diabetes mellitus in % (n)	15,4% (4)	13,5% (7)	1,000
Arterieller Hypertonus in % (n)	80,8% (21)	67,3% (35)	0,289
Hyperlipoproteinämie in % (n)	50% (13)	48,1% (25)	1,000
Strukturelle Herzerkrankung in % (n)	30,8% (8)	44,2% (23)	0,328
Koronare Herzkrankheit in % (n)	23,1% (6)	26,9% (14)	0,789
COPD in % (n)	7,7% (2)	9,6% (5)	1,000
Niereninsuffizienz (GFR <60) in % (n)	15,4% (4)	21,2% (11)	0,762

3.1.3. Werte der Echokardiographie

Auf den Erfolg der PVI haben der Durchmesser des linken Vorhofs und die Funktion des Herzens einen großen Einfluss. Daher wurden aus den Daten der TTE- bzw. TEE-Untersuchung die Werte für die Größe des linken Atriums in mm und der LVEF in Prozent ausgewertet und verglichen. Die Analyse ergab, dass Gruppe A durchschnittlich mit $43,14\text{mm} \pm 6,38$ einen leicht größeren linken Vorhof aufweist, als die Patienten der Gruppe B ($42,09\text{mm} \pm 6,35$). Auch für die LVEF lagen nur geringe Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor. Gruppe A hatte durchschnittlich eine Auswurfleistung von $55,77\% \pm 5,23$ und Gruppe B von $55,31\% \pm 5,88$. Beide Gruppen befanden sich durchschnittlich im Normbereich der LVEF $> 55\%$.

Tabelle 4 Werte der Echokardiographie des Patientenkollektivs

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; SD = Standardabweichung

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Größe linker Vorhof in mm \pm SD	$43,14 \pm 6,38$	$42,09 \pm 6,35$	0,840
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in % \pm SD	$55,77 \pm 5,23$	$55,31 \pm 5,88$	0,818

3.1.4. CHA₂DS₂-VASc Score

Bei Betrachtung der Risikofaktoren, die ein erhöhtes thromboembolisches Risiko prognostizieren, wurden beide Gruppen hinsichtlich des CHA₂DS₂-VASc-Scores miteinander verglichen. Punkte wurden für die Bewertung der chronischen Herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertension, einem Alter ≥ 75 Jahre (2 Punkte), des Diabetes mellitus, eines Schlaganfalls/TIA (2 Punkte), von vaskuläre Erkrankungen (KHK, pAVK), einem Alter von 65–74 Jahre und für das weibliche Geschlecht vergeben. Gruppe A wies im Durchschnitt einen höheren Punkte-Score auf und ließ einen Wert von $2,54 \pm 1,30$ Punkten errechnen. Für Gruppe B errechnete sich ein Mittelwert von $2,27 \pm 1,54$ Punkten. Statistisch signifikante Unterschiede lagen bei einem p-Wert von 0,353 nicht vor.

3.1.5. Medikation

Die medikamentöse Therapie vor Katheterablation kann einen Einfluss auf den Therapieerfolg des VHF's oder die Entstehung von Komplikationen haben. Daher wurden alle Patienten auf die Einnahme von Medikamenten anamnestisiert. Hierbei wurde der Fokus auf die Medikation zur Therapie mittels Antiarrhythmika, Behandlung von kardiovaskulären Begleiterkrankungen und die Minimierung des thromboembolischen Risikos gelegt.

Bei Betrachtung der medikamentösen Einnahme zur OAK zeigte sich nur ein geringer Unterschied. Alle Patienten der Gruppe B (100%) erhielten eine OAK, wohingegen lediglich 92,3% der Gruppe A eine OAK einnahmen. Der Unterschied stellte keine statistische Signifikanz da.

Die Einnahme von ASS zur Thrombozytenaggregationshemmung wurde bei 50% (n=13) der Gruppe A dokumentiert. Gruppe B nahm in 26,9% (n=14) der Fälle ASS ein. Diese Beobachtung stellt keinen signifikanten Unterschied (p=0,076) dar.

In der statistischen Analyse der weiteren Medikation haben sich keine weiteren signifikanten Unterschiede berechnen lassen. Dieses traf auf die untersuchten

Tabelle 5 Medikation des Patientenkollektivs

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; ACE = Angiotensin Converting Enzyme

	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=52)	p-Wert
Beta-Blocker (%; (n))	96,2% (25)	92,3% (48)	0,660
Digitalispräparate (%; (n))	7,7% (2)	5,8% (3)	1,000
ACE-Hemmer (%; (n))	34,6% (9)	32,7% (17)	1,000
Angiotensin-Rezeptor Antagonisten (%; (n))	26,9% (7)	25% (13)	1,000
ACE-Hemmer oder Angiotensin- Rezeptor Antagonisten (%; (n))	61,5% (16)	57,7% (30)	0,810
Calcium-Kanal-Blocker (%; (n))	19,2% (5)	17,3% (9)	1,000
Diuretika (%; (n))	34,6% (9)	30,8% (16)	0,799
Statine (%; (n))	38,5% (10)	34,6% (18)	0,805
Protonenpumpeninhibitoren (%; (n))	11,5% (3)	17,3% (9)	0,741
Acetylsalicylsäure (%; (n))	50,0% (13)	26,9% (14)	0,076
Orale Antikoagulation (%; (n))	92,3% (24)	100% (52)	0,108
Amiodaron (%; (n))	11,5% (3)	13,5% (7)	1,000
Dronedaron (%; (n))	0,0% (0)	9,6% (5)	0,163

Antiarrhythmika wie Beta-Blocker (Gruppe A 96,2% vs. Gruppe B 92,3%; p=0,660), Digitalispräparate (Gruppe A 7,7% vs. Gruppe B 5,8%; p=1,000), Amiodaron (Gruppe A 11,5% vs. Gruppe B 13,5%; p=1,000) oder Dronedaron (Gruppe A 0,0% vs. Gruppe B 9,6%; p=0,163), ACE-Hemmer/Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (Gruppe A 61,5% vs. Gruppe B 57,7%; p=0,810), Calcium-Kanal-Blocker (Gruppe A 19,2% vs. Gruppe B 17,3%; p=1,000), Diuretika (Gruppe A 34,6% vs. Gruppe B 30,8%; p=0,799), Statine (Gruppe A 38,5% vs. Gruppe B 34,6%; p=0,805), oder PPIs (Gruppe A 11,5% vs. Gruppe B 17,3%; p=0,741) zu.

3.1.6. Art des Vorhofflimmerns

Die Klassifikation des VHF-Typs hat einen großen Einfluss auf die Erfolgchancen einer Katheterablation. Daher wurden beide Gruppen hinsichtlich eines paroxysmalen oder persistierenden VHF untersucht und in Gruppen eingeteilt. Die Analyse ergab, dass in beiden Gruppen mehr Patienten an VHF des paroxysmalen Typs erkrankt waren. In Gruppe A waren 69,2% (n=18) an paroxysmalen VHF erkrankt. 30,8% (n=8) hatten ein diagnostiziertes VHF vom persistierenden Typ. In der manuell behandelten Vergleichskohorte litten zum Ablationstermin 73,1% (n=38) an paroxysmalen und 26,9% (n=14) an einem persistierenden VHF. Die Unterschiede hinsichtlich der VHF-Klassifikation erlangten mit einem p-Wert von 0,792 keine statistische Signifikanz.

Tabelle 6 Klassifikation des Vorhofflimmerns

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation

	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=52)	p-Wert
Paroxysmal (%; (n))	69,2% (18)	73,1% (38)	0,792
Persistierend (%; (n))	30,8% (8)	26,9 % (14)	

3.2. Rezidive nach Vorhofflimmer-Typ

Um den Einfluss des VHF-Typs auf die Rezidivwahrscheinlichkeit zu untersuchen, wurden alle Patienten des Studienkollektivs für die folgende Analyse in Gruppen des paroxysmalen und persistierenden VHF unterteilt. Analysiert wurden Patienten mit paroxysmalen vs. persistierendem VHF auf Rezidive atrialer Arrhythmien innerhalb der ersten 3 Monate (= Frührezidiv), auf ein Rezidiv nach 12 Monaten und auf Rezidive 24 Monaten nach PVI. Innerhalb der ersten 3 Monate nach Ablation traten bei Patienten mit paroxysmalen VHF bei 28,6% (n=16) der Patienten ein Frührezidiv auf. Deutlich mehr Patienten erlitten ein Frührezidiv aus der Gruppe des persistierenden VHF. Hier erkrankten 47,6% (n=10). Im statistischen Vergleich berechnet sich mit p=0,097 jedoch

keine Signifikanz. In der Analyse der Gruppen nach 12 Monaten ($p=0,019$) und 24 Monaten ($p=0,038$) lassen sich hingegen statistisch signifikante Unterschiede berechnen. So erleiden im ersten Jahr mit 30,4% ($n=17$) ca. halb so viele Patienten mit paroxysmalen VHF ein Rezidiv, wie die 59,1% ($n=13$) aus der Gruppe mit persistierendem VHF. Nach 24 Monaten sind mit 42,9% ($n=24$) der paroxysmalen Gruppe und 68,2% ($n=15$) der Patienten mit persistierenden VHF die Rezidivraten in beiden Gruppen weiter angestiegen. Ein signifikanter Vorteil der Gruppe des paroxysmalen VHF-Typs konnte im Langzeit-Follow-Up nachgewiesen werden.

*Tabelle 7 Rezidivwahrscheinlichkeit für Patienten mit paroxysmalem vs. persistierendem Vorhofflimmern
VHF = Vorhofflimmern*

	Paroxysmales VHF (n=56)	Persistierendes VHF (n=22)	p-Wert
Frührezidiv (3 Monate) (%; (n))	28,6% (16)	47,6% (10)	0,097
12 Monatsrezidiv (%; (n))	30,4% (17)	59,1% (13)	0,019
24 Monatsrezidiv (%; (n))	42,9% (24)	68,2% (15)	0,038

3.3. Isolation aller Pulmonalvenen

Der erste Erfolg der Ablation besteht in der Isolierung aller vier PV zum Ende der Katheterablation. Beide Gruppen wurden im Anschluss der Prozedur mittels Entry- und Exit-Block (wie in Kapitel 2.4. beschrieben) auf eine komplette Isolierung der PV untersucht. Nach der Katheterablation wurden sowohl für die RCS-abladierte Gruppe A ($n=26$; 100%), als auch für die manuell abladierte Gruppe B ($n=52$; 100%) eine vollständige Isolierung der PV aller Patienten nachgewiesen.

3.4. Frührezidive

Die Rate der Frührezidive innerhalb der ersten drei Monaten kann bereits Informationen über den Erfolg einer VHF-Ablation geben, muss aber nicht den Langzeiterfolg widerspiegeln. Die Frührezidive werden in der 3-monatigen „blanking period“ nicht als Misserfolg der PVI im Hinblick auf die Langzeit-Rezidivfreiheit gewertet. Ausnahmen sind Rezidive, die über die drei Monate hinaus bestanden oder Rezidive einer atrialen Arrhythmie, welche eine erneute Ablation in der blanking period erforderlich machten. In Gruppe A traten bei 38,5% (n=10) ein Frührezidiv auf. In Gruppe B wurden hingegen nur bei 30,8% (n=16) der Patienten ein VHF-Frührezidiv dokumentiert. Zwischen beiden Gruppen lag statistisch kein signifikanter Unterschied vor (p=0,612).

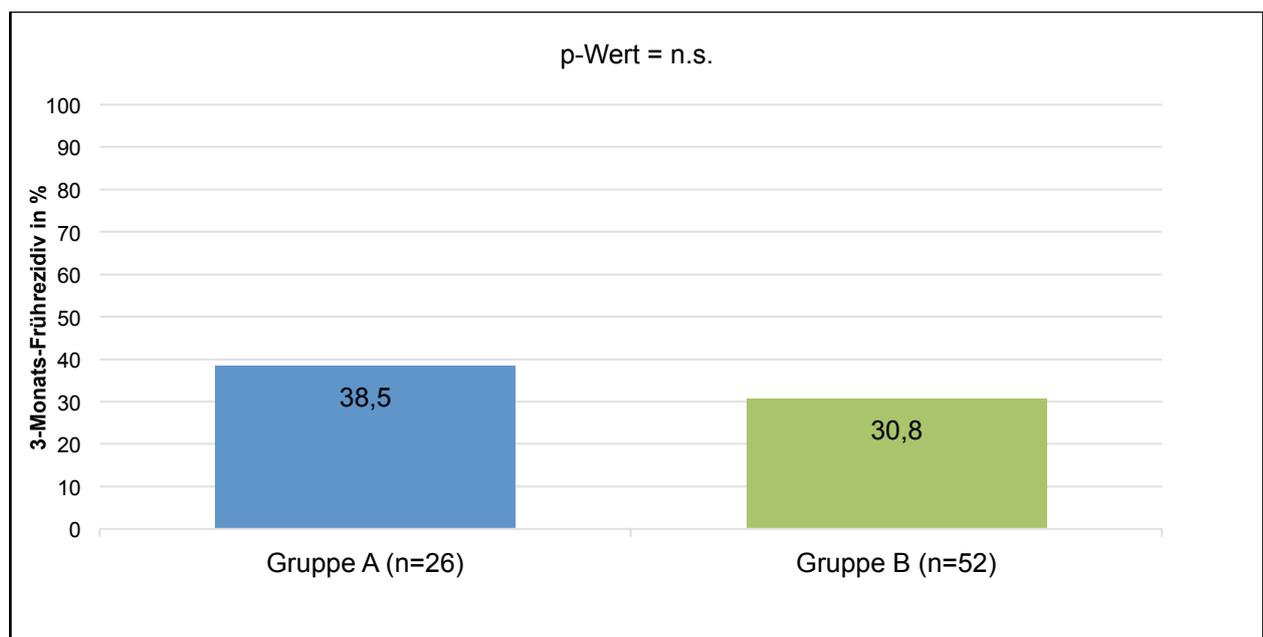
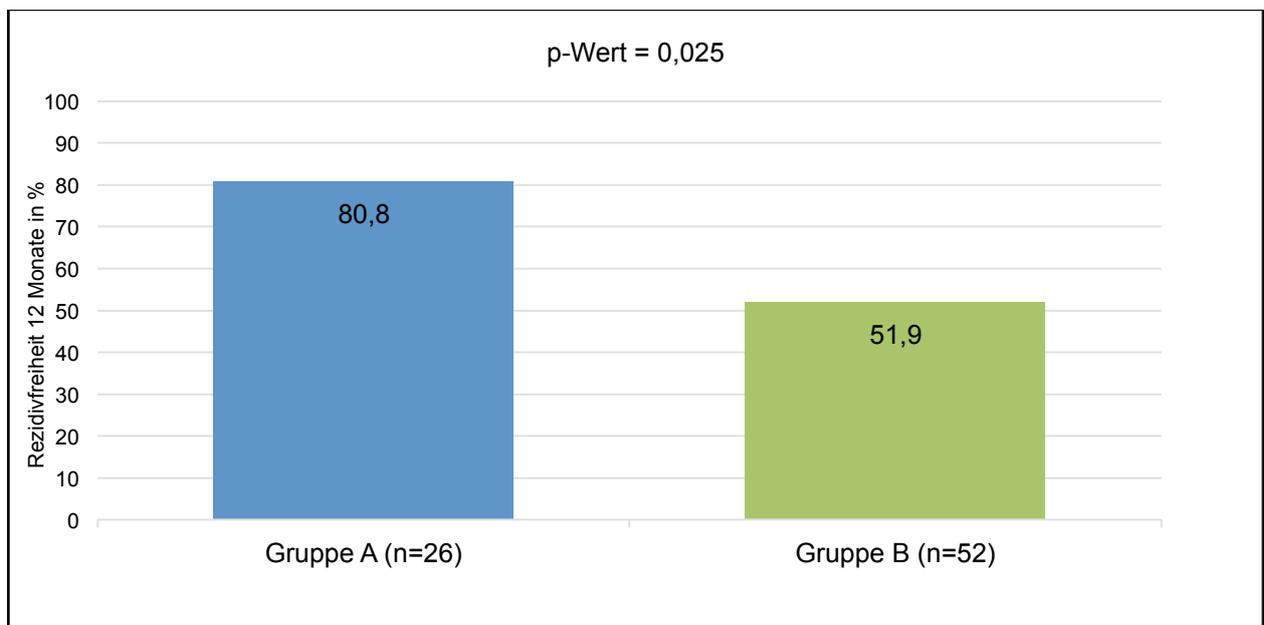


Abbildung 8 Frührezidive innerhalb von drei Monaten („blanking period“) nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation.

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; n.s. = nicht signifikant ($p > 0,05$)

3.5. Follow Up 12 Monate

Nachdem die Patienten über 12 Monate beobachtet wurden und in regelmäßigen Abständen Nachuntersuchungen und Gespräche erfolgten, wurden die Patienten beider Gruppen auf ein Rezidiv einer atrialen Arrhythmie verglichen. Die mit RCS abladierten Patienten der Gruppe A haben nach 12 Monaten in 19,2% (n=5) der Fälle ein Rezidiv entwickelt. Die Zahl der atrialen Arrhythmien nach 12 Monaten in der konventionell manuell abladierten Gruppe B war hingegen mit 48,1% (n=25) deutlich höher. Dieser Unterschied stellt in der statistischen Analyse einen signifikanten Unterschied dar (p=0,025).



*Abbildung 9 Rezidivfreiheit 12 Monate nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mittels Katheterablation.
Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation*

Die Ergebnisse der Gruppen hinsichtlich Todesfälle oder MACE sind in den ersten 12 Monaten nach PVI identisch. In beiden Patienten-Kohorten sind weder Todesfälle, noch MACE eingetreten.

3.6. Follow Up 24 Monate

Hinsichtlich des primären Endpunkts wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten über einen Gesamtzeitraum von 24 Monaten beobachtet. In diesem Zeitraum wurde bei 46,2% (n=12) der Patienten aus Gruppe A ein dokumentiertes Rezidiv einer atrialen Arrhythmie nachgewiesen. In der konventionell abladierten Vergleichsgruppe B wurde bei 51,9% (n=27) der Patienten ein Rezidiv diagnostiziert. Statistisch liegt zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied vor (p=0,810).

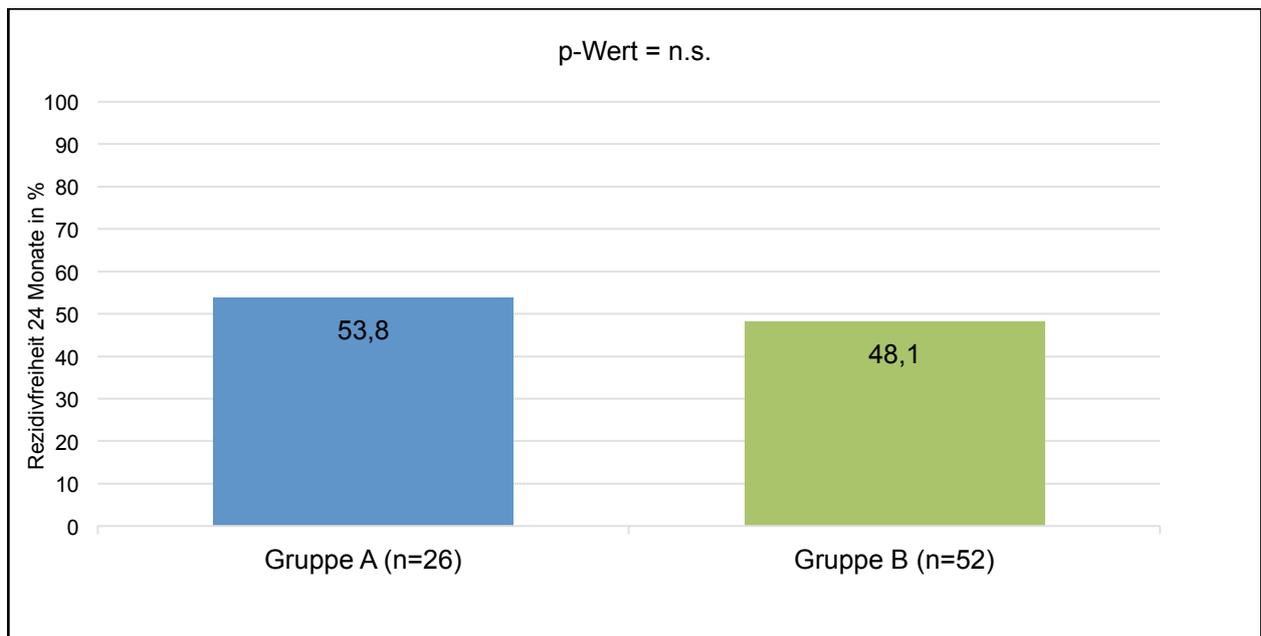


Abbildung 10 Rezidivfreiheit 24 Monate nach zirkumferenzieller Pulmonalvenensolation mittels Katheterablation.

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; n.s. = nicht signifikant ($p > 0,05$)

Sowohl in Gruppe A als auch Gruppe B waren innerhalb des kompletten Beobachtungszeitraums keine MACE wie eine instabile Angina pectoris Symptomatik oder ein Herzinfarkt eingetreten. In Gruppe A verstarb ein Patient (3,8%) wenige Tage vor Abschluss des 24-monatigen Follow-Ups an einer Pneumonie. In Gruppe B verstarb über zwei Jahre kein Patient. Im statistischen Vergleich der Todesfälle errechnet sich kein signifikantes Ergebnis (p=0,333).

3.7. Komplikationen

Da die Behandlung des VHF's mittels zirkumferenzieller PVI mit einer Reihe von Komplikationen einhergehen kann, wurden beide Gruppen auf diese untersucht und miteinander verglichen. Dokumentiert wurden antibiotikapflichtige Infektionen, hämodynamisch relevante Perikardergüsse/-tamponaden, Leistenkomplika-tionen, Pulmonalvenenstenosen, atrioösophageale Fisteln, TIAs und Schlaganfälle.

Es trat lediglich eine Perikardtampnade mit hämodynamischer Relevanz in Gruppe B auf (Gruppe A 0,0% vs. Gruppe B 1,9%; p=1,000). Nach TTE-Diagnostik konnte die Tamponade mittels Punktion entlastet werden. Zu Leistenkomplika-tionen kam es ebenso nur in der konventionell abladierten Gruppe B (Gruppe A 0,0% vs. Gruppe B 1,9%, p=1,000). Ein Patient entwickelte hierbei ein Aneurysma spurium. Auch zwei TIAs traten nur in Gruppe B auf (Gruppe A 0% vs. Gruppe B 3,8%, p=0,550). Beide Patienten beschrieben nach der PVI Gesichtsfeldausfälle, welche in beiden Fällen vollständig rückläufig waren. In jeder der Gruppen kam es nach Ablation bei jeweils

Tabelle 8 Komplikationsrate nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mittels eines ferngesteuerten Ablationssystems vs. einer konventionell manuellen Ablationstechnik

Gruppe A = Patienten mit ferngesteuerter Katheterablation; Gruppe B = Patienten mit manueller Katheterablation; TIA = Transitorische ischämische Attacke

	Gruppe A (n=26)	Gruppe B (n=52)	p-Wert
Patienten mit Komplikationen in % (n)	3,8% (1)	9,6% (5)	0,657
Gesamtzahl der Komplikationen in % (n)	3,8% (1)	9,6% (5)	0,657
Infektion mit Antibiotikagabe in % (n)	3,8% (1)	1,9% (1)	1,000
Perikardtampnade in % (n)	0,0% (0)	1,9% (1)	1,000
Leistenkomplika-tion in % (n)	0,0% (0)	1,9% (1)	1,000
TIA in % (n)	0,0% (0)	3,8% (2)	0,550
Schlaganfall in % (n)	0,0% (0)	0,0% (0)	
Atrioösophageale Fistel in % (n)	0,0% (0)	0,0% (0)	
Pulmonalvenenstenose in % (n)	0,0% (0)	0,0% (0)	

einem Patienten zur Infektion mit der Notwendigkeit einer Antibiotika-Behandlung (Gruppe A 3,8% vs. Gruppe B 1,9%, $p=1,000$). Weder bei Patienten, die mit RCS abladiert wurden, noch bei Patienten der konventionell behandelten Vergleichsgruppe wurden unter den Komplikationen Schlaganfälle, Pulmonalvenenstenosen oder die Bildung von atrioösophagealen Fisteln diagnostiziert.

Es ergaben sich zwar numerische Unterschiede für antibiotikapflichtige Infektionen, hämodynamisch relevante Perikardtamponaden, Leistenkomplikationen und transitorisch ischämische Attacken zwischen Gruppe A und B, diese erfüllten jedoch keine statistische Signifikanz von $p \leq 0,05$.

4. Diskussion

Vorhofflimmern ist die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung des Menschen [1]. Sowohl die Inzidenz als auch Prävalenz sind in den vergangenen Jahrzehnten stetig gestiegen. Durch die steigende Patientenanzahl unterziehen sich immer mehr Patienten einer VHF-Ablation [1, 16]. Nach einem temporären Ablationserfolg besteht jedoch die Möglichkeit eines Rezidivs von Vorhofflimmern oder einer atrialen Tachykardie. Ursachen finden sich zumeist im fibrosierten kardialen Gewebe [50]. Des Weiteren kann auch der Katheterkontakt während der PVI Einfluss auf das Langzeitergebnis hinsichtlich der Rezidivfreiheit nehmen und ein ungenügender Katheterkontakt zu erhöhten Rezidivraten führen [152, 153].

Durch die Entwicklung von ferngesteuerten Kathetersystemen wurde es dem Operateur ermöglicht das Katheterlabor und somit das Strahlenfeld nach Positionierung des Katheters zu verlassen. Über eine Fernsteuerung kann die Ablation durchgeführt werden. Somit wird die Exposition des Untersuchers mit ionisierender Strahlung während der Prozedur verringert und gleichzeitig können Belastungen des Stütz- und Bewegungsapparates durch Reduktion der Zeit, in der der Untersucher mit Bleischutz am Untersuchungstisch steht, verringert werden. Langfristig sollen so Erkrankungen der Schilddrüse, des Auges und Tumorerkrankungen vorgebeugt und orthopädische Folgeerscheinungen reduziert werden. Die Fernbedienung ermöglicht dieselben Katheterbewegungen wie bei einer konventionellen manuellen Ablation. Ziel der PVI mittels RCS ist ein verbessertes oder mindestens ein gleichwertiges Outcome für den Sofort Erfolg und für die langfristige Rezidivfreiheit der Patienten. Ein gleichwertiges Sicherheitsprofil der Komplikationsrate soll dabei erhalten bleiben [147, 148].

In dieser Arbeit wurde die zirkumferenzielle PVI mit Hilfe eines ferngesteuerten Kathetersystems (Amigo™) mit der konventionellen manuellen Ablationsmethodik verglichen. Hierbei handelte es sich um die erste Studie, die ein zweijähriges Follow-Up der Patienten nach Ablation mit dem Amigo™-System erstellte. Es wurden Patienten mit paroxysmalen und persistierenden VHF in diese Studie eingeschlossen. Bei der Prozedur-Durchführung gab es mit Ausnahme von der Fernsteuerung des Ablationskatheters keine Unterschiede. Auch das weitere periablative Prozedere hat sich nicht von der konventionellen Methodik unterschieden. Neben dem primären

Studienziel des Ablation-Langzeiterfolges, und somit der Rezidiv-Freiheit über 24 Monate, wurden die Patienten auf den Sofortterfolg, Komplikationen und Todesfälle untersucht und mit der manuell abladierten Vergleichskohorte verglichen.

Zur Durchführung dieser Studie lag keine Förderung Dritter, wie bspw. seitens Catheter Robotics Inc. (Mount Olive, NJ, USA), vor. Alle Kosten sowohl für das RCS als auch für Materialien der Katheterablation wurden durch klinikeigene Mittel finanziert.

4.1. Patientenkollektiv

Für alle Patienten dieser Studie galten sowohl dieselben Aufnahme- als auch Ausschlusskriterien. Das setzte jedoch keineswegs eine optimale Vergleichbarkeit der Gruppen zueinander voraus, da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Analyse und nicht um ein prospektiv randomisiertes Studiendesign handelte. Daher wurden beide Gruppen auf ihre Vergleichbarkeit und auf potenzielle Unterschiede statistisch überprüft. Es zeigte sich eine gute Vergleichbarkeit der beiden Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI. Da ein höheres Alter und ein erhöhter BMI den Risikofaktoren des VHF entsprechen, spiegelten die Patienten dieser Studie den Habitus vieler VHF-Patienten wider und ließen von Seiten der demographischen Faktoren eine mögliche Übertragung der Ergebnisse auf andere Patienten vermuten (Alter Gruppe A 64,35 Jahre \pm 8,29 Jahre vs. Gruppe B 62,10 Jahre \pm 10,930 Jahre; BMI Gruppe A 28,6 kg/m² \pm 4,4 kg/m² vs. Gruppe B 27,86 kg/m² \pm 4,90 kg/m²) [15, 38]. Auch relevante randomisierte Studien wie die FIRE AND ICE Studie (durchschnittliches Alter 60,1/59,9 Jahre; durchschnittlicher BMI 27,8/28 kg/m²) oder die STAR-RF Studie (durchschnittliches Alter 58/60/61 Jahre) zeigten ähnliche Charakteristika des Patientenkollektivs [127, 154]. Ein Hinweis auf einen Bias durch den Einschluss besonders junger, normgewichtiger Patienten ergab sich somit nicht.

Auffallend war im Hinblick auf die Geschlechterverteilung, dass in beiden Gruppen dieser Arbeit ein höherer Patientenanteil des männlichen Geschlechts vertreten war (Gruppe A 73,1% und Gruppe B 67,3%). Ein Erklärungsansatz könnte in dem höheren Anteil männlicher Patienten mit VHF in der Gesamtbevölkerung gefunden werden. Diese Beobachtung könnte sich somit auch auf die Anzahl der durchgeführten

Katheterablationen im Herzkatheterlabor auswirken [1]. Die Geschlechterverteilung sollte in der Betrachtung der Follow-Up-Ergebnisse berücksichtigt werden. Denn mehrere Studien erbringen den Nachweis, dass das weibliche Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für die Wahrscheinlichkeit eines VHF-Rezidivs nach Katheterablation darstellt [127, 155]. Dass ein ausgeglichener oder höherer Anteil an weiblichen Patienten in der vorliegenden Arbeit zu einer möglichen Reduktion der Rezidivfreiheit des gesamten Studienkollektivs geführt hätte, ist somit nicht auszuschließen. Wenn erneut die FIRE AND ICE Studie (durchschnittlicher männlicher Probandenanteil 59/63 %) sowie der STAR-RF Studie (durchschnittlicher männlicher Probandenanteil 76/78/81 %) zum Vergleich herangezogen werden, zeigten sich in diesen Studien ebenfalls ein prozentual höherer Anteil der männlichen Patienten [127, 154].

Des Weiteren wurden die Patienten hinsichtlich der Vorerkrankungen Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, HLP, SHD, KHK, COPD sowie auf Einschränkungen der Nierenfunktion verglichen. Keine der Erkrankungen wies unter den Gruppen einen signifikanten Unterschied auf. Auch bei der Betrachtung des CHA₂DS₂-VASc-Scores zur Risikostratifizierung von thromboembolischen Ereignissen konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Ebenso ergaben die Ergebnisse der Echokardiographie im Hinblick auf die LVEF zur Beurteilung von Herzfunktion und die Messung des Vorhofdurchmessers keine signifikanten Unterschiede.

Da die Medikation der Patienten die Risikofaktoren des VHF modulieren und einen Einfluss auf die Komplikationsrate des VHF haben konnten, wurden die Gruppen diesbezüglich gegenübergestellt. Dabei ergaben sich hinsichtlich der Therapie mit Antiarrhythmika, Antihypertensiva, der Behandlung der HLP, der Einnahme von PPI und einer OAK keine signifikanten Unterschiede. Mit einem p-Wert von 0,076 lag hinsichtlich der ASS-Einnahme kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Dennoch sollte hinterfragt werden, ob eine vermehrte Einnahme der Thrombozytenaggregationshemmer in Gruppe A (Gruppe A 50% vs. Gruppe B 26,9%) Einfluss hinsichtlich der Studienergebnisse haben. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen dem Autor keine bekannten wissenschaftlichen Arbeiten vor, die einen Einfluss von ASS auf die Rezidivwahrscheinlichkeit nach VHF-Ablation belegen würden. Daher wird von keinem Einfluss auf das Ergebnis der Rezidivfreiheit dieser Arbeit ausgegangen, kann jedoch zum jetzigen Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der

Pharmakodynamik als Thrombozytenaggregationshemmer könnte jedoch eine erhöhte Blutungsneigung hinsichtlich der Komplikationen für Patienten der Gruppe A angenommen werden. Diese Annahme konnte in der Analyse nicht bestätigt werden. Patienten der Gruppe A haben trotz prozentual gehäufte Einnahme von ASS sowohl weniger Gefäßkomplikationen als auch weniger hämodynamisch relevante Perikardergüsse oder Tamponaden beschrieben. Auch die verringerte Anzahl der TIAs in Gruppe A kann nicht auf die erhöhte ASS-Einnahme zurückgeführt werden. Denn ein positiver Effekt der ASS-Einnahme auf die Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit VHF würde gegen die aktuelle Studienlage sprechen [84]. Daher ist zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung für die ASS-Einnahme zur thromboembolischen Schlaganfallprophylaxe in den aktuellen ESC Leitlinien zur Behandlung des VHF's ausgesprochen. Hiervon ausgenommen sind Patienten, bei denen eine weitere Indikation für eine ASS-Einnahme vorliegt [6].

Einen nachgewiesenen Einfluss auf das Ablationsergebnis und das Ziel einer langen Rezidivfreiheit hat die Typ-Klassifikation des VHF's [6, 48]. In diese Arbeit wurden nur Patienten vom paroxysmalen oder persistierenden Typ eingeschlossen. Auch hier besteht eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen, da der Patientenanteil mit paroxysmalen bzw. persistierenden VHF keine signifikanten Unterschiede aufweist (paroxysmales VHF Gruppe A 69,2% vs. Gruppe B 73,1%; persistierendes VHF Gruppe A 30,8% vs. Gruppe B 26,9%; $p=0,792$). Da persistierendes VHF ein höheres Rezidivrisiko als paroxysmales VHF nach PVI aufweist, ist dies in der Beurteilung des Langzeiterfolges zu berücksichtigen [156]. Der geringe Anteil an Patienten mit persistierendem VHF in beiden Gruppen dieser Arbeit sollte im Vergleich zu anderen Studien mit ausschließlich paroxysmalen bzw. persistierendem VHF bedacht werden. Ein Studienkollektiv, das ausschließlich Patienten mit paroxysmalen VHF beinhaltet, könnte erwartungsgemäß einen besseren Langzeit-Outcome erzielen.

Hinsichtlich der demographischen Daten, Vorerkrankungen, Herzfunktion, Vorhofgröße, Medikation und des VHF-Typs ergibt sich zusammenfassend eine gute Vergleichbarkeit der mit RCS ablatierten Patienten zur manuell behandelten Vergleichskohorte.

4.2. Ergebnisse im Vergleich

In den folgenden Abschnitten werden die erzielten Ergebnisse dieser Arbeit zum Soforterfolg, zur Rezidivfreiheit und hinsichtlich der Komplikationsrate diskutiert, hinterfragt und im Vergleich zu den Resultaten relevanter Studien betrachtet. Die vorliegende Arbeit wird sowohl im Vergleich zu weiteren Studien zur Thematik RCS-Ablation bei VHF diskutiert, wie auch einen Vergleich zu relevanten Studien zur konventionellen manuellen Methodik der PVI ziehen. Somit soll die Fragestellung beantwortet werden, ob die zirkumferenzielle PVI mittels RCS der manuellen Katheterablationsmethodik überlegen, gleichwertig oder unterlegen ist. Allgemein ist das Ziel der VHF-Ablation mittels PVI einen möglichst hohen Soforterfolg mit einer längst möglichen Rezidivfreiheit zu erzielen. Durch eine hohe Stabilität und Sicherheit sollte das RCS der manuellen Methodik hinsichtlich der Komplikationsrate nicht unterlegen sein.

4.2.1. Vergleich nach Vorhofflimmer-Klassifikation

Das Studienkollektiv dieser Arbeit stellt sich sowohl aus Patienten mit paroxysmalen VHF als auch Patienten mit persistierenden VHF zusammen. Da dieser Faktor für den Langzeit-Outcome eine prognostische Relevanz nachweist, wurden die Patienten nach VHF-Typ hinsichtlich Frührezidiv und der Rezidivfreiheit über 12 und 24 Monate gegenübergestellt [156]. Auch in dieser Arbeit haben sich deutliche Vorteile im Follow-Up für Patienten des paroxysmalen Typs im Vergleich zum persistierenden VHF präsentiert. Über die gesamte Fallzahl beider Gruppen (behandelt mit RCS sowie nach manueller Kathetertechnik) lässt sich schon bei der Entwicklung eines Frührezidivs eine deutliche Tendenz mit Vorteilen für die Behandlung des paroxysmalen Typs erkennen (paroxysmal 28,6% vs. persistierend 47,6%). Dieses Ergebnis erlangt noch keine statistische Signifikanz ($p=0,097$). Hingegen errechnet sich ein signifikanter Vorteil in der Analyse der Rezidivfreiheit über 12 und 24 Monate für die Ablation des paroxysmalen VHF. Die Ergebnisse für Patienten mit paroxysmale VHF ergeben nach 12 Monaten für 69,6% und nach 24 Monaten für 57,9% eine Rezidivfreiheit. Beim persistierenden VHF bestand nach 12 Monaten bei 41,9% und nach 24 Monaten nur

noch bei 31,8% der Patienten eine Rezidivfreiheit.

Auch die Metaanalyse von Ganesan et al. zur Rezidivfreiheit nach Katheterablation präsentiert Ergebnisse, die eine ähnliche Tendenz zeigten. In der Analyse von Ganesan et al. berechnete sich eine Rezidivfreiheit für das paroxysmale VHF nach 12 Monaten für 66,6% der Patienten. Die Rezidivfreiheit von nicht-paroxysmalem VHF lag nach 12 Monaten hingegen bei nur 51,9% [156]. Eine verringerte Rezidivfreiheit der Patienten mit persistierenden VHF im Vergleich zur paroxysmalen Gruppe ist nach aktueller Studienlage zu erwarten gewesen. Die Gründe für den niedrigen Langzeiterfolg der Patienten mit persistierenden VHF dieser Arbeit im Vergleich zu anderen Studien bleibt vorerst ungeklärt.

Da die Verteilung der Patienten mit persistierendem VHF in Gruppe A (30,8%) und B (26,9%) keine signifikanten Unterschiede in dieser Arbeit aufweist, wird kein Einfluss auf die Rezidivfreiheit im Follow-Up zwischen der Ablation mittels RCS und der manuellen Methodik erwartet. Werden die Ergebnisse dieser Arbeit im Vergleich mit anderen Studien, die selektiert nur einen VHF-Typ untersuchten, betrachtet, sollte das gemischte VHF-Kollektiv aus Typen des paroxysmalen und persistierenden VHF berücksichtigt werden.

4.2.2. Vergleich mit ferngesteuerten Ablationssystemen

Die Ergebnisse dieser Arbeit werden folgend in den Vergleich mit weiteren Studien zur Thematik RCS bei VHF-Ablation gesetzt. Hierbei erfolgt eine Gegenüberstellung mit Studien zum Amigo™-System anderer Autoren sowie mit den ferngesteuerten Ablationssystemen Sensei® und Niobe®. Da das Amigo™-RCS noch ein relativ neues Produkt in der Elektrophysiologie darstellt und alternative RCS in Kliniken bereits etabliert sind, wurde bis zum jetzigen Zeitpunkt wenig vergleichbare relevante Literatur zum Amigo™-System veröffentlicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Komplikationsrate, der Sofort- und der Langzeiterfolg überprüft. Neben der Effizienz und Sicherheit werden bei der Entscheidung für ein ferngesteuertes Kathetersystem weitere Faktoren wie die Prozedurdauer, Fluoroskopiezeit, Kostenintensität, die Komplexität des Aufbaus im

Herzkatheterlabor und die Lernkurve im Umgang mit dem neuen Ablationssystem bewertet. Diese Faktoren wurden hier jedoch nicht analysiert. Tendenziell scheinen magnetische Systeme ein höheres Sicherheitsprofil bei einem geringeren Erfolgsprofil zu besitzen. Die RCS über Standardkatheter (Amigo™ und Sensei®) präsentierten sich hingegen effizienter, jedoch mit einer höheren Komplikationsrate [148].

Vergleich mit Studien zum Amigo™-System:

Diese Arbeit ist zum jetzigen Zeitpunkt die erste und einzige Studie, die ein Follow-Up über 24 Monate der Patienten nach zirkumferenzieller PVI mit dem ferngesteuerten Amigo™-System erstellte. In der Arbeit von Datino et al. wurde bspw. ein Follow-Up über 12 Monate durchgeführt. Hierbei wurden Ablationen mit dem RCS Amigo™ an 50 Patienten mit unterschiedlichsten HRST durchgeführt, diese wurden mit einer manuell behandelten Matching Group verglichen. Neben der PVI des VHF's (n=23) erfolgte ebenso die elektrophysiologische Therapie bei Patienten mit Vorhofflattern, anderen atrialen Tachykardien sowie ventrikulären Tachykardien [157].

Scara et al. veröffentlichten 2018 eine Studie zur PVI mittels Amigo™-System bei VHF-Patienten. Von den 40 Patienten wurden 20 mit dem RCS abladiert, während die weiteren 20 Patienten ähnlich zu der hier vorliegenden Arbeit als manuell abladierte Vergleichskohorte dienten. Das von Scara et al. erstellte Follow-Up wurde über eine Dauer von 18 Monaten durchgeführt [158].

In der vorliegenden Arbeit wurden neben den 26 RCS behandelten Patienten 52 weitere manuell abladierte Patienten als Vergleichskohorte über dieselbe Zeitdauer analysiert. Somit war der Untersuchungszeitraum der vorliegenden Arbeit mit einer Dauer von 24 Monaten nicht nur länger, sondern diese Arbeit schloss auch ein etwas größeres VHF-Patientenkollektiv als die Studien von Datino et al. oder Scara et al. ein.

In dieser Arbeit wurden sowohl VHF-Patienten des paroxysmalen als auch des persistierenden Typs analysiert. Die Studie von Scara et al. beinhaltete hingegen nur Patienten mit paroxysmalen VHF, während Datino et al. keine Differenzierung des VHF-Typs oder der VHF-Dauer vor Ablationstherapie definierten.

Wenn nun die Ergebnisse der Rezidivfreiheit der VHF-Patienten nach PVI mittels RCS

verglichen werden, liegt die 12 Monats-Rezidivfreiheit dieser Arbeit (80,8%) zwischen den Ergebnissen von Scara et al. (90%) und Datino et al. (74%). Das bessere Ergebnis von Scara et al. könnte auf das rein paroxysmale VHF-Kollektiv zurückzuführen sein, weil paroxysmales VHF einen besseren Outcome der Rezidivfreiheit nach PVI nachweisen [156]. Auffallend ist, dass alle Studien eine sehr hohe Rezidivfreiheit im Vergleich zur manuell abladierten Vergleichskohorte aufweisen. Somit deuten die Ergebnisse in der Zusammenschau eine mögliche Tendenz der verbesserten Stabilität und eines erhöhten Ablationserfolges an. Einzig diese wissenschaftliche Arbeit erzielt hierbei eine statistische Signifikanz im Ergebnis der Rezidivfreiheit nach 12 Monaten ($p=0,025$).

Interessanterweise fiel, wie in Kapitel 3.6. dargestellt, die Rezidivfreiheit, der in dieser Arbeit untersuchten Patienten, nach 24 Monaten auf 53,8% stark ab (80,8% Rezidivfreiheit nach 12 Monaten). Weder das Follow-Up von Datino et al. noch von Scara et al. wurde über zwei Jahre durchgeführt, so kann eine abschließende Aussage über den Langzeiterfolg dieser Studien nicht getroffen werden und ein erhöhtes Rezidivrisiko im zweiten Jahr postablativ nicht ausgeschlossen werden.

Neben dem Amigo™-System befinden sich noch andere ferngesteuerte Kathetersysteme in der klinischen Anwendung und sollen folgend vergleichend besprochen werden. Zwei unterschiedliche Systeme sind zu erwähnen: Das Sensei®-System (Hansen Medical, Mountain View, California, USA) und das Niobe®-System (Stereotaxis Inc., St Louis, Missouri, USA).

Vergleich mit Studien zum Sensei®-System:

Das Sensei®-System gehört, wie auch das Amigo™-System, zu den manuellen Roboter-Kathetersystemen. Dello Russo et al. untersuchten in ihrer Studie 80 Patienten mit VHF [159]. 40 Patienten wurden mittels des Sensei®-Systems einer zirkumferenziellen PVI unterzogen. Weitere 40 Patienten wurden konventionell manuell abladiert. In den Gruppen waren jeweils ca. 70% an paroxysmalen VHF und 30% an persistierenden VHF erkrankt. Das Follow-Up nach 12 Monaten erbrachte eine Rezidivfreiheit von 65% für Patienten, die manuell abladiert wurden. Patienten, die mittels Sensei®-System abladiert wurden, wiesen einen signifikant höheren 12 Monate

Langzeiterfolg von 90% auf. Die Rezidivfreiheit des Sensei®-Systems wäre dem vorliegenden Ergebnis des Amigo™-Systems nach einem Jahr im direkten Vergleich überlegen.

Rillig et al. veröffentlichten 2017 die Daten der „Man and Machine“-Studie. Es handelte sich um die erste prospektiv randomisierte internationale Multicenter-Studie. Sowohl Patienten mit paroxysmalen als auch persistierenden VHF bildeten das Studienkollektiv, was einen guten Vergleich zur vorliegenden Arbeit ermöglicht. Das Roboter-System Sensei® (123 Patienten) wurde mit der konventionell manuellen Ablationsmethodik (124 Patienten) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie stellte die Rezidivfreiheit nach 12 Monaten dar. Weiter wurden periablative Komplikationen und Prozedurdaten untersucht. Das Sensei®-System war der manuellen Ablation nicht unterlegen. Die Rezidivfreiheit nach 12 Monaten betrug nach Roboter-Ablation 76,4% vs. 79,2% nach manueller Ablation. Die Komplikationsrate ergab ebenso keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Sensei® 7,6% vs. manuelle Ablation 4,7%). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zum Amigo™-System (12 Monate Rezidivfreiheit 80,8%; Komplikationsrate 3,8%) sind dem Sensei®-System somit nicht unterlegen [160].

Vergleich mit Studien zum Niobe®-System:

Alternativ stehen zur Ablation des VHF's auch ferngesteuerte magnetische Systeme (FMS), wie bspw. das Navigationssystem Niobe® (Stereotaxis Inc., St Louis, Missouri, USA), zur Verfügung. Pappone et al. hatten in ihrer Studie 130 VHF-Patienten mittels FMS abladiert [161]. In das Studienkollektiv wurden sowohl Patienten mit paroxysmalen (n=81) als auch mit persistierenden VHF (n=49) eingeschlossen. Das Follow-Up wurde für Patienten mit paroxysmalen VHF über $15,9 \pm 4,2$ Monate und für persistierendes VHF über $14,5 \pm 5,8$ Monate durchgeführt. Den Langzeiterfolg der Rezidivfreiheit erreichten 81,4% der Patienten mit paroxysmalen VHF und 67,3% mit persistierenden VHF. Somit ist die 12-Monatsrezidivfreiheit (80,8%) der vorliegenden Arbeit mittels des Amigo™-Systems den Ergebnissen des FMS nicht unterlegen. Es sollte bedacht werden, dass das Ergebnis der vorliegenden Arbeit auf ein gemischtes Kollektiv von Patienten mit paroxysmalen und persistierenden VHF zurückzuführen ist. Es ist nicht auszuschließen, dass ein rein paroxysmales Kollektiv dem Ergebnis der Rezidivfreiheit

dieser Studie überlegen wäre. Einen erschwerten Vergleich und Interpretation ergibt sich aus der Variabilität der Follow-Up Zeiträume der Studie von Pappone et al..

Bradfield et al. hatten in ihrer Metaanalyse die Ergebnisse zur Ablation mittels des Niobe®-Systems zusammengefasst [162]. Hinsichtlich der PVI von VHF konnte ein Soforterfolg von 91,8% mit Hilfe des FMS erzielt werden. Für den Langzeiterfolg (mindestens 3 Monate bis höchstens 18 Monate) lag eine Rezidivfreiheit von 70,1% vor. Es wurden Studien mit der Ablation von paroxysmalen und persistierenden VHF eingeschlossen. Der Metaanalyse nach war das magnetische Ablationssystem der manuellen Methodik im Soforterfolg unterlegen und im Langzeiterfolg gleichwertig. Wenn die Daten mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie verglichen werden, liegt ein Vorteil für den Soforterfolg des Amigo™-Systems vor (Amigo™ 100% vs. Niobe® 91,8%). Wird der Langzeiterfolg der Rezidivfreiheit betrachtet, scheint das Amigo™-System dem FMS nach 12 Monaten überlegen zu sein (80,8% vs. 70,1%). Die unterschiedliche Follow-Up-Dauer der Studien dieser Metaanalyse sollte bedacht werden. Ebenso die reduzierte Rezidivfreiheit dieser Arbeit nach 24 Monaten (53,8%). Ein Follow-Up Zeitraum der Metaanalyse über einen verlängerten Zeitraum wäre daher wünschenswert und bietet Raum für weitere wissenschaftliche Arbeiten.

Zusammenfassend können die Ergebnisse dieser Arbeit hinsichtlich einer Rezidivfreiheit 12 Monate postablativ ein vergleichbares Ergebnis im Langzeiterfolg mit wissenschaftlichen Arbeiten anderer Autoren zum Amigo™-System erzielen. Auch im Vergleich zum Sensei®- und Niobe®-System ergibt sich ein Gesamtbild eines gleichwertigen Systems, das den alternativen ferngesteuerten Systemen nicht unterlegen zu sein scheint.

4.2.3. Vergleich mit konventionell manueller Ablationsmethodik

Wird im Folgenden der Soforterfolg und die Rezidivfreiheit im Vergleich nach Ablationsmethodik betrachtet, ergibt sich ein gleichwertiges Ergebnis dieser Arbeit für den Soforterfolg zwischen der manuellen Ablation und der PVI mittels RCS. Nach 12 Monaten erzielt Gruppe A ein signifikant besseres Ergebnis der Rezidivfreiheit als Gruppe B (RCS 80,8% vs. manuell 51,9 %). Die Ergebnisse nähern sich nach 24

Monaten jedoch stark an und ein signifikanter Vorteil des RCS erhält sich nicht aufrecht. Somit kann die primäre Fragestellung dieser Studie beantwortet werden. Es ließ sich nachweisen, dass das RCS der konventionellen Ablationsmethode im Follow-Up über 24 Monate nach den Ergebnissen dieser Studie gleichwertig ist (RCS 53,8% vs. manuell 48,1%).

Weiter sollen die Ergebnisse der RCS-Gruppe nun relevanten prospektiven und randomisierten Studien gegenübergestellt werden. Das erste Ziel der zirkumferenziellen PVI ist der Sofort Erfolg. In dieser Studie konnten die mit RCS therapierten Patienten in allen Fällen eine komplette Isolierung der PV zum Ende der Ablationsbehandlung erreichen. Das ist ein optimales Ergebnis und spricht für eine gute Steuerbarkeit, Stabilität und Kontrolle des ferngesteuerten Kathetersystems. In großen prospektiven randomisierten Studien werden mittels der konventionellen manuellen Methodik ebenso sehr hohe Sofort erfolge erzielt, auch wenn sie oft keine Erfolgsquote von 100% in der Isolation der PV erreichen. In der „FIRE AND ICE“ Studie konnte mit Radiofrequenzablation in 97,9% der Fälle eine komplette Isolierung der PV bei Patienten mit paroxysmalen VHF erreicht werden [127]. In einer weiteren Studie untersuchten Verma et al. prospektiv den Erfolg der Ablation an Patienten mit persistierendem VHF. Hierbei konnte eine komplette Isolierung bei 97% der Patienten dokumentiert werden [154]. Eine deutlich höhere Fallzahl könnte auch in der vorliegenden Arbeit zu vereinzelt Misserfolgen der kompletten Isolierung aller PV führen. Somit könnte ein vergrößertes Studienkollektiv möglicherweise ähnliche Ergebnisse erzielen.

Folgend sollen die Langzeitergebnisse der Rezidivfreiheit der RCS-Gruppe im Vergleich zur „FIRE AND ICE“ Studie von Kuck et al. betrachtet werden [127]. Die Arbeitsgruppe beschrieb in ihrer multizentrischen prospektiv randomisierten Arbeit den Erfolg nach Katheterablation von paroxysmalen VHF. Hierbei wurde ein Gesamtkollektiv von 762 Patienten analysiert. 378 Patienten wurden mittels eines Cryoballons behandelt. 384 weitere Patienten wurden, ebenso wie die RCS behandelte Gruppe A, mit Hilfe einer Radiofrequenzablation therapiert. Nach 12 Monaten wurde eine Rezidivfreiheit von 74,1% nach PVI mittels Radiofrequenzablation erreicht. Nach 24 Monaten lag noch eine Rezidivfreiheit von ca. 55% vor. Der Outcome zur Rezidivfreiheit der RCS abladierten Gruppe ist nach 12 Monaten noch im Vorteil gegenüber der radiofrequenzabladierten Gruppe der „FIRE AND ICE“ Studie (RCS 80,8% vs. FIRE AND ICE 74,1%). Nach 24

Monaten unterliegt die RCS Gruppe jedoch leicht den Ergebnissen von Kuck et al. aufgrund einer erhöhten Rezidivrate im zweiten Jahr postablativ. (RCS 51,9% FIRE AND ICE 55%) [127]. In beiden Arbeiten stellte sich jedoch eindrücklich ein anhaltendes Rezidivrisiko im zweiten Jahr dar, was zu einer Reduzierung der Rezidivfreiheit von ca. 20 bzw. 30% im Vergleich zu den Ergebnissen nach 12 Monaten führte.

Verma et al. untersuchten in ihrer „STAR-RF“ Studie eine prospektiv randomisierte Patientengruppe aus 48 Centern mit ausschließlich persistierendem VHF [154]. 589 Patienten konnten somit eingeschlossen werden. Bei 67 Patienten wurde eine standardmäßige zirkumferenzielle PVI durchgeführt. Beim restlichen Studienkollektiv wurden zusätzliche Ablationslinien gezogen oder weitere Areale ablatiert, die komplexe Aktivitäten im Elektrogramm aufwiesen. Verma et al. berechneten eine Rezidivfreiheit von atrialen Arrhythmien nach 18 Monaten von 49%. Dieses Ergebnis wurde für eine vergleichbare Kohorte mit Patienten nach erstmaliger PVI mit- und ohne AAR-Einnahme ohne Rezidiv einer atrialen Arrhythmie analysiert. Auch dieses Ergebnis ist mit den RCS-Daten der vorliegenden Arbeit annähernd vergleichbar, wenn bedacht wird, dass in der „STAR RF“ Studie ausschließlich Patienten mit paroxysmalen VHF eingeschlossen wurden. So ist eine höhere Rezidivfreiheit der RCS-Gruppe bei einem ca. 30% Anteil an persistierendem VHF nachvollziehbar.

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Ablation mittels RCS im Vergleich zur manuellen Ablationsmethodik über 24 Monate keine signifikanten Unterschiede im Langzeiterfolg dieser Studie aufwiesen und die präsentierten Ergebnisse mit relevanten prospektiv angelegten und randomisierten Multicenter-Studien vergleichbar sind.

4.2.4. Komplikationen im Vergleich

Wenn nun die Sicherheit der zwei Ablationsmethoden gegenübergestellt werden soll, lässt sich das Sicherheitsprofil am besten durch die entstandenen Komplikationen der zwei Gruppen miteinander vergleichen. Untersucht wurden hämodynamische relevante Perikadergüsse, Perikardtamponaden, Gefäßkomplikationen der Leiste, TIAs, Schlaganfälle, Infektionen, die Bildung atrioösophagealer Fisteln oder die Entstehung von Pulmonalvenenstenosen.

Vergleich der Komplikationen mit der manuellen Vergleichskohorte:

Die Ergebnisse deuten ein ähnliches Sicherheitsprofil der ferngesteuerten Ablationsmethodik im Vergleich zur manuellen Ablation an. Keine der Komplikationen ergab in der statistischen Gegenüberstellung einen signifikanten Unterschied. Tendenziell entsteht hinsichtlich der Komplikationshäufigkeit der Eindruck einer höheren Sicherheit des RCS (RCS 3,8% vs. manuell 9,6%).

Mit lediglich einer antibiotikapflichtigen Infektion, stellt diese die einzige Komplikation unter allen Patienten der RCS-Gruppe dar. Es handelte sich hierbei lediglich um einen postinterventionellen Harnwegsinfekt mit Fieber, der erfolgreich mittels Antibiotika-Therapie behandelt werden konnte.

In Gruppe B ergaben sich mit einer Anzahl von fünf Komplikationen hingegen mehr und schwerwiegendere Komplikationen. Dabei handelte es sich um ebenfalls eine antibiotikapflichtige Infektion sowie eine Leistenkompliation, eine Perikardtamponade und zwei TIAs.

Ein Patient wurde postablativ nach febrilem Temperaturanstieg erfolgreich mittels Antibiotikagabe therapiert. Ein weiterer Patient zeigte Beschwerden im Leistenbereich. Hier konnte ein Aneurysma spurium nachgewiesen und behandelt werden.

Ein Patient erlitt einen hämodynamisch relevanten hämorrhagischen Perikarderguss, der mittels einer akuten subxiphoidalen Perikardpunktion entlastet werden konnte. Eine chirurgische Sanierung war nicht notwendig.

Ein weiterer Patient berichtete nach der Ablation über Gesichtsfeldausfälle. Diese Symptome waren jedoch innerhalb von wenigen Stunden rückläufig, sodass eine TIA diagnostiziert wurde. Im Falle des zweiten Patienten mit TIA-Symptomatik kam es zu wechselnden Gesichtsfeldausfällen. Nachdem postablativ eine Hemianopsie nach rechts rückläufig war, traten am Folgetag kurzfristig temporale Gesichtsfeldausfälle beidseits auf. Auch hier kam es zur kompletten Remission. Sowohl computertomographisch als auch im ophthalmologischen Konsil konnte kein Befundnachweis für die Symptomatik erbracht werden.

In keiner der Gruppen kam es zur Ausbildung einer atrioösophagealen Fistel, zu einem Schlaganfall oder zur Stenosierung der PV nach Katheterablation.

In den folgenden 24 Monaten des Follow-Ups ist weder in Gruppe A noch in Gruppe B ein MACE eingetreten. Im gesamten Studienkollektiv trat im Beobachtungszeitraum über 24 Monate nur ein Todesfall ein. Dieser Patient war Teil der RCS Gruppe und verstarb fünf Tage vor Abschluss des zweijährigen Follow-Ups an den Folgen einer Pneumonie.

Vergleich mit Metaanalyse der Komplikationsrate nach manueller PVI:

Gupta et al. untersuchten in ihrer Metaanalyse zur Ablation von VHF 192 Studien auf entstandene Komplikationen. Demnach traten am häufigsten Gefäßkomplikationen wie atriovenöse Fisteln oder Aneurysma spurium auf (1,4%), gefolgt von Perikardtamponaden (1%) und TIAs/Schlaganfälle (0,6%). In der manuell abladierten Gruppe B dieser Arbeit sind die Ergebnisse hingegen leicht unterlegen (z.B. TIA 3,8%, Gefäßkomplikationen 1,9% und Perikardtamponade 1,9%). In Gruppe A ist weder eine Gefäßkomplikation, eine Tamponade, noch ein thromboembolisches Ereignis eingetreten und deutet ein überlegenes Sicherheitsprofil an. Nach Gupta et al. sind Pulmonalvenenstenosen (0,5%) oder atrioösophageale Fisteln (0,08%) deutlich seltener [136]. Keine dieser Komplikationen ist im gesamten Studienkollektiv aufgetreten. Ein direkter Vergleich zur Metaanalyse fällt bei Betrachtung der geringen Fallzahl der vorliegenden Arbeit jedoch schwer, da bereits bei einem Patienten das Eintreten eines Komplikationsereignisses zu einem Ergebnis über den Werten der Metaanalyse führen würde. Wieso es zu einer TIA-Rate von 3,8% der manuell abladierten Patienten gekommen ist, bleibt vorerst ungeklärt. Ein größeres Studienkollektiv könnte unter Umständen Aufschluss darüber geben, wieso die manuell behandelte Kohorte eine prozentual erhöhte Komplikationsrate aufgewiesen hat, oder ob sich im Design einer größeren Studienteilnehmerzahl die Ergebnisse den Resultaten vergleichbarer Studien und Metaanalysen annähern würden. Jedoch stimmten die Arbeiten in der Tendenz überein und zeigten, dass das Risiko für Pulmonalvenenstenosen oder atrioösophageale Fisteln deutlich geringer ist, als das Auftreten einer Infektion, Gefäßkomplikation, Tamponade des Perikards oder einer TIA/eines Schlaganfalls.

Die mittels RCS abladierten Patienten wiesen durch eine geringere Komplikationsrate im Vergleich zur manuell abladierten Vergleichskohorte und zu den Ergebnissen der

Metaanalyse von Gupta et al. auf ein gleichwertiges Sicherheitsprofil hin. Zusammenfassend scheint das Amigo™-RCS hinsichtlich der Sicherheit der manuellen Methodik nicht unterlegen zu sein.

4.3. Limitation

Da diese Studie Limitationen aufweist, sollen sie im Folgenden Abschnitt besprochen werden und Beachtung bei der Bewertung der Ergebnisse sowie im Ausblick für weitere wissenschaftliche Arbeiten finden.

Das Studiendesign entspricht einer retrospektiven Studie. Somit konnten die Daten der Patienten nur rückwirkend erhoben werden. Die Daten stammen aus Arztbriefen und Untersuchungsprotokollen. Ein Gewinn zusätzlicher Daten und Informationen zur Beantwortung der Fragestellung war daher im Nachhinein nicht möglich. Bei der retrospektiven Auswertung ist man somit teils von der Qualität, Vollständigkeit und Bewertung des verfassenden Arztes sowie von den Angaben und Erinnerungen der Patienten abhängig (Recall-Bias).

Weiter muss eine fehlende Randomisierung als Limitation betrachtet werden. Die Operateure konnten ihre Ablationsmethodik frei wählen. Daher ist keine zufällige Verteilung der Patienten auf die Gruppen der konventionellen bzw. ferngesteuerten Ablationsmethodik erfolgt. Störgrößen sind somit nicht auszuschließen. Die statistische Analyse zwischen den Gruppen bestätigt jedoch eine Vergleichbarkeit ohne signifikante Unterschiede hinsichtlich Geschlecht, BMI, Alter, Vorerkrankungen, Vorhofgröße, Medikation usw. Da weder Patienten noch Ärzte der Therapie gegenüber verblindet waren, ist eine Verzerrung durch Informations- oder Concealment-Bias nicht auszuschließen. Jedoch ist verständlicherweise eine Verblindung der gewählten Ablationsmethodik vor dem Arzt in diesem Studiendesign nicht möglich.

Auch die niedrige Patientenzahl dieser monozentrischen Studie muss limitierend betrachtet werden und würde bei höheren Fallzahlen eine stärkere Aussagekraft erhalten. Für weitere Studien wäre eine höhere Fallzahl wünschenswert und könnte bspw. durch eine multizentrische Studie erreicht werden.

Da mehrere Operateure die Katheterablation des VHF durchgeföhrt haben, kann auch hier eine mögliche Limitation vorliegen. Zwar wurde als Kriterium vorausgesetzt, dass die PVI von einem Kardiologen mit klinischer Erfahrung von mindestens 5 Jahren und mehr als 100 PVIs/Jahr durchgeföhrt wird. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass bspw. unterschiedliche Erfahrungen der Kardiologen im Herzkatheterlabor oder im Umgang mit dem ferngesteuerten Kathetersystem leichte Störfaktoren darstellen.

Wenn die Nachuntersuchung des Follow-Ups beurteilt wird, müssen auch hier Limitationen angesprochen werden. Größtenteils wurden die Nachuntersuchungen über die Sprechstunde der Rhythmusambulanz durch Kardiologen des CVKs durchgeföhrt. Bei räumlicher Distanz zum Wohnort oder aus eigenen Präferenzen wurde die Nachuntersuchung jedoch teils von niedergelassen Hausärzten, Internisten oder Kardiologen der Patienten übernommen. So sind Unterschiede im Prozedere zur Ermittlung des Follow-Ups in der Erhebung von Anamnese, 12-Kanal EKGs, Langzeit-EKGs oder der Auswertung von Eventrecordern nicht auszuschließen.

Der Follow-Up Zeitraum dieser Studie betrug 24 Monate. Um mehr Informationen über den Langzeitverlauf nach VHF-Ablation zu erhalten, könnte ein deutlich längerer Zeitraum über bspw. drei, fünf oder auch zehn Jahre gewählt werden.

Erwähnung soll auch die Möglichkeit von asymptomatischen VHF-Rezidiven und somit falsch positiven Ergebnissen finden. Dieses könnte eintreten, wenn die Patienten durch ein VHF-Rezidiv keine Symptome bemerken oder das Rezidiv nicht im Zeitraum der EKG- oder Langzeit-EKG-Aufzeichnung vorliegt. Somit würde keine Rezidivdokumentation erfolgen. Um jegliche Rezidive zu erfassen, müsste eine durchgängige Dokumentation durch einen Eventrecorder bei allen Patienten vorliegen. Hierfür wäre eine weitere invasive Prozedur notwendig und hätte die Gefahr der mit sich bringenden Nebenwirkungen und Komplikationen zur Folge. Daher wurde in dieser Studie darauf verzichtet.

Abschließend ist zu erwähnen, dass ein Vergleich mit anderen Studien limitierend betrachtet werden sollte. In der vorliegenden Arbeit lagen für beide Gruppen identische Bedingungen der Prozedur vor. Eine begleitende Entwicklung von Ablationstechniken, Kathetern, Mappingsystemen und des weiteren Equipments erschwert jedoch den Vergleich und die gezielte isolierte Bewertung des RCS mit Studien anderer Autoren.

4.4. Schlussfolgerung und Ausblick

In dieser Studie wurde ein ferngesteuertes Kathetersystem (Amigo™) zur Ablation von paroxysmalem und persistierendem VHF vorgestellt. Die Ergebnisse zeigten im Langzeit-Follow-Up über 24 Monate gleichwertige Ergebnisse hinsichtlich ihrer Rezidivraten. Innerhalb des ersten Jahres nach PVI war das RCS der konventionellen manuellen Ablationsmethodik im Hinblick der Rezidivfreiheit signifikant überlegen und nach 24 Monaten gleichwertig. Betrachtet man die Komplikationsrate, war auch hier das RCS der konventionellen Methodik in den Bereichen der Stabilität und Sicherheit nicht unterlegen.

Wenn in der Zukunft ein gehäufter Einsatz von RCS in Herzkatheterlaboren befürwortet werden soll, müssen weitere Studien die Vorteile des Systems belegen. Mit dem RCS kann die Zeit einer Exposition mit ionisierender Strahlung für den Untersucher reduziert werden. Durch die sitzende Position ohne schweren Strahlenschutz ist die körperliche Belastung der Ärzte reduziert. Dies kann zu geringeren orthopädischen Beschwerden oder reduzierter Fatigue führen. Doch wenn die zusätzlichen Kosten für ein RCS betrachtet werden, müssen bei gleichbleibender Stabilität und Sicherheit signifikante Ergebnisse in einer Reduzierung der Prozedurdauer oder einer erhöhten Rezidivfreiheit erreicht werden. Nur so können sie einen ökonomischen Vorteil für Krankenhäuser und das Gesundheitswesen bieten [148].

Die Ergebnisse des Sofort- und Langzeiterfolgs der vorliegenden Arbeit waren im Vergleich mit wissenschaftlichen Studien zu anderen ferngesteuerten Systemen (Niobe® und Sensei®) im Gesamtbild nicht unterlegen. Studien mit dem Ziel der direkten Gegenüberstellung der ferngesteuerten Ablationssysteme wären wünschenswert und könnten weitere Informationen über die Vor- und Nachteile liefern. So könnten folgende Studien bei gleichen Ein- und Ausschlusskriterien detaillierte Ergebnisse zum Ablationserfolg, der langfristigen Rezidivfreiheit und Sicherheit bzw. Komplikationsrate der verschiedenen Systeme erbringen.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der vorliegenden Analyse dafür, dass die Katheterablation von Vorhofflimmern mit dem Amigo™-RCS einer manuellen Ablation sowohl hinsichtlich der Erfolgsraten als auch der Komplikationsraten nicht unterlegen gewesen ist.

Um diese Ergebnisse zu bestätigen, sollten weitere Studien mit einer erhöhten Fallzahl möglichst an mehreren großen Standorten im Sinne einer Multi-Center-Studie folgen. In folgenden wissenschaftlichen Arbeiten könnte ein prospektives Studiendesign mit Randomisierung die Aussagekraft der Ergebnisse zum Amigo™-System weiter erhöhen.

Literaturverzeichnis

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2013;129(8):837-47.
2. Herold G. Vorhofflimmern (VHF). In: Herold Innere Medizin 2016. Köln, Germany, 2015:291-95.
3. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem. In: *Physiologie des Menschen*. 32. ed. Heidelberg, Germany: Springer; 2019:192-93.
4. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M. Vorhofflimmern. In: *Harrisons Innere Medizin Band 2*. 18. ed. ABW Wissenschaftsverlag GmbH Berlin Germany. 2012:2018-24.
5. Fitzmaurice DA, Hobbs FD, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, Raftery JP, Bryan S, Davies M, Lip GY, Allan TF. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2007;335(7616):383.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popesch BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Cacerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deffereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European heart journal*. 2016;37(38):2893-962.
7. Trappe HJ, Schuster HP. Vorhofflimmern und Vorhofflattern. In: *EKG-Kurs für Isabel*. 6. ed. Stuttgart Germany: Georg Thieme Verlag KG. 93-97 p.
8. Hobbs FR, Taylor CJ, Jan Geersing G, Rutten FH, Brouwer JR. *European*

Primary Care Cardiovascular Society Swg. European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS) consensus guidance on stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in primary care. *European journal of preventive cardiology*. 2016;23(5):460-73.

9. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9(1):113-9.

10. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *Journal of internal medicine*. 2013;274(5):461-8.

11. Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2015;4(1):e001486.

12. Fang MC, Singer DE, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, Go AS. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2005;112(12):1687-91.

13. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M, Odutayo AA. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013.

14. Diouf I, Magliano DJ, Carrington MJ, Stewart S, Shaw JE. Prevalence, incidence, risk factors and treatment of atrial fibrillation in Australia: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab) longitudinal, population cohort study. *International journal of cardiology*. 2016;205:127-32.

15. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. 2014;6:213-20.

16. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *The Lancet*. 2015;386(9989):154-62.

17. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119-25.
18. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, Witteman JC, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *European heart journal*. 2013;34(35):2746-51.
19. Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, Agnihotri K, Spagnola J, Patel A, Asti D, Kanotra R, Khan H, Savani C, Arora S, Patel N, Thakkar B, Patel N, Pau D, Badheka AO, Deshmukh A, Kowalski M, Viles-Gonzalez J, Paydak H. Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015;58(2):105-16.
20. Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation - an overview. *Int J Clin Pract*. 2014;68(4):418-33.
21. Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):446-57.
22. Selmer C, Olesen JB, Hansen ML, Lindhardsen J, Olsen AM, Madsen JC, Faber J, Hansen PR, Pedersen OD, Torp-Pedersen C, Gislason GH. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ*. 2012;345:e7895.
23. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *International journal of cardiology*. 2013;168(6):5411-5.
24. Latina JM, Estes NA, 3rd, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med*. 2013;2013:621736.
25. Hayashi H, Miyamoto A, Kawaguchi T, Naiki N, Xue JQ, Matsumoto T, Murakami Y, Horie M. P-pulmonale and the development of atrial fibrillation. *Circ J*. 2014;78(2):329-37.
26. Konecny T, Park JY, Somers KR, Konecny D, Orban M, Soucek F, Parker KO,

- Scanlon PD, Asirvatham SJ, Brady PA, Rihal CS. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *The American journal of cardiology*. 2014;114(2):272-7.
27. Wilson D, Frontera A, Thomas G, Duncan E. Screening for atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea to reduce ischaemic strokes. *International journal of cardiology*. 2014;172(2):297-8.
28. Olives C, Myerson R, Mokdad AH, Murray CJ, Lim SS. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in United States counties, 2001-2009. *PLoS One*. 2013;8(4):e60308.
29. Zhao LQ, Liu SW. Atrial fibrillation in essential hypertension: an issue of concern. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(2):100-6.
30. Ogunsua AA, Shaikh AY, Ahmed M, McManus DD. Atrial Fibrillation and Hypertension: Mechanistic, Epidemiologic, and Treatment Parallels. *Methodist Debaakey Cardiovasc J*. 2015;11(4):228-34.
31. Koskinen P, Kupari M, Leinonen H, Luomanmaki K. Alcohol and new onset atrial fibrillation: a case-control study of a current series. *Br Heart J*. 1987;57(5):468-73.
32. Ariansen I, Reims HM, Gjesdal K, Olsen MH, Ibsen H, Devereux RB, Okin PM, Kjeldsen SE, Dahlof B, Wachtell K. Impact of alcohol habits and smoking on the risk of new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with ECG left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press*. 2012;21(1):6-11.
33. van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, Kors JA, Kingma JH, Stricker BH. Drug-induced atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(11):2117-24.
34. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *Jama*. 1994;271(11):840-4.
35. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogon J G, Pan L, Sherry B, Dietz W. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*. 2012;42(6):563-70.

36. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70(1):3-21.
37. Al-Rawahi M, Proietti R, Thanassoulis G. Pericardial fat and atrial fibrillation: Epidemiology, mechanisms and interventions. *International journal of cardiology.* 2015;195:98-103.
38. Grundvold I, Bodegard J, Nilsson PM, Svennblad B, Johansson G, Ostgren CJ, Sundstrom J. Body weight and risk of atrial fibrillation in 7,169 patients with newly diagnosed type 2 diabetes; an observational study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:5.
39. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):137-49.
40. Marfella R, Rizzo MR, Capoluongo MC, Ambrosino M, Savinelli A, Cinone F, Martinelli G, Fava I, Petrella A, Barbieri M, Paolisso G. Cryptogenic stroke and diabetes: a probable link between silent atrial fibrillation episodes and cerebrovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12(3):323-9.
41. Overvad TF, Skjoth F, Lip GY, Lane DA, Albertsen IE, Rasmussen LH, Larsen TB. Duration of Diabetes Mellitus and Risk of Thromboembolism and Bleeding in Atrial Fibrillation: Nationwide Cohort Study. *Stroke.* 2015;46(8):2168-74.
42. Pallisgaard JL, Lindhardt TB, Olesen JB, Hansen ML, Carlson N, Gislason GH. Management and prognosis of atrial fibrillation in the diabetic patient. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(6):643-51.
43. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Archives of cardiovascular diseases.* 2015;108(4):269-76.
44. Deif B, Lowres N, Freedman SB. Screening for atrial fibrillation above age 65 detects an asymptomatic subset at high risk of stroke. *International journal of cardiology.* 2013;164(3):371-2.
45. Kazi DS, Hlatky MA. Atrial fibrillation ablation, symptoms, and stroke risk: comment on "Discerning the incidence of symptomatic and asymptomatic episodes of

atrial fibrillation before and after catheter ablation (DISCERN AF)". *JAMA Intern Med.* 2013;173(2):156-7.

46. Boriani G, Laroche C, Diemberger I, Fantecchi E, Popescu MI, Rasmussen LH, Sinagra G, Petrescu L, Tavazzi L, Maggioni AP, Lip GY. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. *Am J Med.* 2015;128(5):509-18 e2.

47. Spyra A, Daniel D, Thate-Waschke IM, Berghaus S, Willich S, Zeymer U, Rychlik R. Atrial fibrillation in Germany: A prospective cost of illness study. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140(14):142-8.

48. Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20(6):1603-5.

49. Chimenti C, Russo MA, Carpi A, Frustaci A. Histological substrate of human atrial fibrillation. *Biomed Pharmacother.* 2010;64(3):177-83.

50. Nguyen BL, Fishbein MC, Chen LS, Chen PS, Masroor S. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart rhythm.* 2009;6(4):454-60.

51. Rocken C, Peters B, Juenemann G, Saeger W, Klein HU, Huth C, Roessner A, Goette A. Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;106(16):2091-7.

52. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension.* 2003;41(2):218-23.

53. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J.* 1959;58(1):59-70.

54. Rostock T, Steven D, Lutomsky B, Servatius H, Drewitz I, Klemm H, Mullerleile K, Ventura R, Meinertz T, Willems S. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(22):2153-60.

55. Zhang L, Po SS, Wang H, Scherlag BJ, Li H, Sun J, Lu Y, Ma Y, Hou Y.

Autonomic Remodeling: How Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation in the First 24 Hours. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;66(3):307-15.

56. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2014;129(2):145-56.

57. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *The New England journal of medicine*. 1998;339(10):659-66.

58. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais 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. 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. *Heart rhythm*. 2012;9(4):632-96 e21.

59. Romero J, Gianni C, Di Biase L, Natale A. Catheter Ablation for Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation. *Methodist Deakey Cardiovasc J*. 2015;11(2):87-93.

60. 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(4):1039-45.
61. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, Hylek, E. M, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LE, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(4):393-402.
62. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2014;16(7):965-72.
63. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2011;4(1):15-25.
64. Dorian P, Burk C, Mullin CM, Bubien R, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Spertus J. Interpreting changes in quality of life in atrial fibrillation: how much change is meaningful? *Am Heart J*. 2013;166(2):381-7 e8.
65. Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(2):755-9.
66. Sposato LA, Cipriano LE, Saposnik G, Ruiz Vargas E, Riccio PM, Hachinski V. Diagnosis of atrial fibrillation after stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):377-87.
67. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22(8):983-8.
68. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980-1998. *Am J Epidemiol*. 2002;155(9):819-26.

69. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT, Jr., Sitlani CM, Dublin S, Arnold AM, Fitzpatrick AL, Gottesman RF, Heckbert SR. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology*. 2013;81(2):119-25.
70. Shaver CM, Chen W, Janz DR, May AK, Darbar D, Bernard GR, Bastarache JA, Ware LB. Fibrillation Is an Independent Predictor of Mortality in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2104-11.
71. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BH, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA. Association Between Atrial Fibrillation and Dementia in the General Population. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1288-94.
72. Fauchier L, Villejoubert O, Clementy N, Bernard A, Pierre B, Angoulvant D, Ivanes F, Babuty D, Lip GY. Causes of Death and Influencing Factors in Patients with Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2016;129(12):1278-87.
73. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1834-40.
74. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene H L, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2002;347(23):1825-33.
75. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857-67.
76. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, Camm AJ, Weitz JI, Lewis BS, Parkhomenko A, Yamashita T, Antman EM. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.
77. Steinberg BA, Greiner MA, Hammill BG, Curtis LH, Benjamin EJ, Heckbert SR, Piccini JP. Contraindications to anticoagulation therapy and eligibility for novel

anticoagulants in older patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Ther.* 2015;33(4):177-83.

78. An J, Niu F, Lang DT, Jazdzewski KP, Le PT, Rashid N, Meissner B, Mendes R, Dills DG, Aranda G, Bruno A. Stroke and Bleeding Risk Associated With Antithrombotic Therapy for Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation in Clinical Practice. *Journal of the American Heart Association.* 2015;4(7).

79. 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 HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2009;361(12):1139-51.

80. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, 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, Geraldles 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 FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2011;365(11):981-92.

81. 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 KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2011;365(10):883-91.

82. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Spinar J, Ruzylo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2013;369(22):2093-104.

83. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007;147(8):590-2.

84. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace : European pacing, arrhythmias, and*

cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology. 2014;16(5):631-8.

85. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Jama*. 2001;285(22):2864-70.

86. Yang Y, Zhang Z, Ng CY, Li G, Liu T. Meta-analysis of CHADS2 Score in Predicting Atrial Fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2015;116(4):554-62.

87. Piyaskulkaew C, Singh T, Szpunar S, Saravolatz L 2nd, Rosman H. CHA(2)DS(2)-VASc versus CHADS(2) for stroke risk assessment in low-risk patients with atrial fibrillation: a pilot study from a single center of the NCDR-PINNACLE registry. *J Thromb Thrombolysis*. 2014;37(4):400-3.

88. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. Oral anticoagulation, aspirin, or no therapy in patients with nonvalvular AF with 0 or 1 stroke risk factor based on the CHA2DS2-VASc score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(14):1385-94.

89. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic Stroke Risk in Patients With Atrial Fibrillation and CHA2DS2-VASc Score of 1: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(5):1364-7.

90. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*. 2008;118(20):2029-37.

91. Levine M, Goldstein JN. Bleeding complications of targeted oral anticoagulants: what is the risk? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):504-9.

92. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.

93. Zhu W, He W, Guo L, Wang X, Hong K. The HAS-BLED Score for Predicting Major Bleeding Risk in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2015;38(9):555-61.
94. Holmes DR, Jr., Kar S, Price MJ, Whisenant B, Sievert H, Doshi SK, Huber K, Reddy VY. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014;64(1):1-12.
95. Syed FF, DeSimone CV, Friedman PA, Asirvatham SJ. Left atrial appendage exclusion for atrial fibrillation. *Cardiol Clin.* 2014;32(4):601-25.
96. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, Hillege HL, Tuininga YS, Van Veldhuisen DJ, Rancho AV, Van Gelder IC. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II (Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation II) study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011;58(17):1795-803.
97. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):818-28.
98. Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk J A, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2010;362(15):1363-73.
99. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004;43(7):1201-8.
100. Scheuermeyer FX, Grafstein E, Stenstrom R, Christenson J, Heslop C, Heilbron B, McGrath L, Innes G. Safety and efficiency of calcium channel blockers versus beta-blockers for rate control in patients with atrial fibrillation and no acute underlying medical illness. *Acad Emerg Med.* 2013;20(3):222-30.
101. Cheng JW, Rybak I. Use of digoxin for heart failure and atrial fibrillation in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2010;8(5):419-27.

102. Shibata MC, Leon H, Chatterley T, Dorgan M, Vandermeer B. Do calcium channel blockers increase the diagnosis of heart failure in patients with hypertension? *The American journal of cardiology*. 2010;106(2):228-35.
103. Tse HF, Lam YM, Lau CP, Cheung BM, Kumana CR. Comparison of digoxin versus low-dose amiodarone for ventricular rate control in patients with chronic atrial fibrillation. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001;28(5-6):446-50.
104. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, McAlister FA, Choudhry NK, Singh JP. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2012;5(1):68-76.
105. Patel D, Daoud EG. Atrioventricular junction ablation for atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 2014;32(4):573-83.
106. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, Hart CM, Shannon MS, Obel OA, Al-Saady NM, Camm AJ. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):926-33.
107. Airaksinen KE, Gronberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, Hartikainen JE. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(13):1187-92.
108. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med*. 1997;126(8):615-20.
109. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2001;344(19):1411-20.
110. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *European heart journal*. 2014;35(47):3346-55.

111. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2009;2(4):349-61.
112. Lafuente-Lafuente C, Valembois L, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(3):CD005049.
113. Bash LD, Buono JL, Davies GM, Martin A, Fahrback K, Phatak H, Avetisyan R, Mwamburi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of cardioversion by vernakalant and comparators in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2012;26(2):167-79.
114. Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H, Cucherat M, Kirkorian G, Touboul P. Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(2):255-62.
115. Beatch GN, Mangal B. Safety and efficacy of vernakalant for the conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm; a phase 3b randomized controlled trial. *BMC cardiovascular disorders*. 2016;16:113.
116. Alboni P, Botto GL, Baldi N, Luzi M, Russo V, Gianfranchi L, Marchi P, Calzolari M, Solano A, Baroffio R, Gaggioli, G. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *The New England journal of medicine*. 2004;351(23):2384-91.
117. Shukla R, Jowett NI, Thompson DR, Pohl JE. Side effects with amiodarone therapy. *Postgrad Med J*. 1994;70(825):492-8.
118. Mantyjarvi M, Tuppurainen K, Ikaheimo K. Ocular side effects of amiodarone. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):360-6.
119. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(1):34-41.
120. Papiris SA, Triantafyllidou C, Kolilekas L, Markoulaki D, Manali ED. Amiodarone:

review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf.* 2010;33(7):539-58.

121. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2009;54(12):1089-95.

122. Lewalter T, Jilek C. [How to do: Cardioversion]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(10):706-8.

123. Zhang B, Li X, Shen D, Zhen Y, Tao A, Zhang G. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode position for external electrical cardioversion of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of cardiovascular diseases.* 2014;107(5):280-90.

124. Inacio JF, da Rosa Mdos S, Shah J, Rosario J, Vissoci JR, Manica AL, Rodrigues CG. Monophasic and biphasic shock for transthoracic conversion of atrial fibrillation: Systematic review and network meta-analysis. *Resuscitation.* 2016;100:66-75.

125. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, Blacky AR, Savides T, Nicod PH. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology.* 1989;63(3):193-7.

126. Ammar AS, Elsherbiny I, El D, II, Abd El Salam K, Abd El Hamid M, Khalil W, Ammar M. Left atrial and left atrial appendage functional recovery after cardioversion in patients with recent atrial fibrillation: Serial echocardiographic study. *Cardiology journal.* 2015;22(6):699-707.

127. Kuck KH, Brugada J, Furnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KR, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2016;374(23):2235-45.

128. Shah DC, Haissaguerre M, Jais P. Catheter ablation of pulmonary vein foci for atrial fibrillation: PV foci ablation for atrial fibrillation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;47 Suppl 3:352-6.

129. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, Tocchi M, Gugliotta F, Vicedomini G, Salvati A, Dicandia C, Mazzone P, Santinelli V, Gulletta S, Chierchia S. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(21):2619-28.
130. Kabra R, Singh J. Recent trends in imaging for atrial fibrillation ablation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2010;10(5):215-27.
131. Rolf S, Hindricks G, Sommer P, Richter S, Arya A, Bollmann A, Kosiuk J, Koutalas E. Electroanatomical mapping of atrial fibrillation: Review of the current techniques and advances. *J Atr Fibrillation*. 2014;7(4):1140.
132. Santangeli P, Di Biase L, Natale A. Ablation versus drugs: what is the best first-line therapy for paroxysmal atrial fibrillation? Antiarrhythmic drugs are outmoded and catheter ablation should be the first-line option for all patients with paroxysmal atrial fibrillation: pro. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2014;7(4):739-46.
133. Wokhlu A, Hodge DO, Monahan KH, Asirvatham SJ, Friedman PA, Munger TM, Cha YM, Shen WK, Brady PA, Bluhm CM, Haroldson JM, Hammill SC, Packer DL. Long-term outcome of atrial fibrillation ablation: impact and predictors of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010;21(10):1071-8.
134. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, Anselmino M, Ferraris F, di Biase L, Natale A, Hunter RJ, Schilling RJ, Miyazaki S, Tada H, Aonuma K, Yenn-Jiang L, Tao H, Ma C, Packer D, Hammill S, Gaita F. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):1984-9.
135. Vizzardi E, Curnis A, Latini MG, Salghetti F, Rocco E, Lupi L, Rovetta R, Quinzani F, Bonadei I, Bontempi L, D'Aloia A, Dei Cas L. Risk factors for atrial fibrillation recurrence: a literature review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(3):235-53.
136. Gupta A, Perera T, Ganesan A, Sullivan T, Lau DH, Roberts-Thomson KC, Brooks AG, Sanders P. Complications of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2013;6(6):1082-8.
137. Nair GM, Nery PB, Redpath CJ, Lam BK, Birnie DH. Atrioesophageal fistula in

the era of atrial fibrillation ablation: a review. *Can J Cardiol.* 2014;30(4):388-95.

138. Wittkampf FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(11):1285-97.

139. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, 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(1):32-8.

140. Michowitz Y, Rahkovich M, Oral H, Zado ES, Tilz R, John S, Denis A, Di Biase L, Winkle RA, Mikhaylov EN, Ruskin JN, Yao Y, Josephson ME, Tanner H, Miller JM, Champagne J, Della Bella P, Kumagai K, Defaye P, Luria D, Lebedev DS, Natale A, Jais P, Hindricks G, Kuck KH, Marchlinski FE, Morady F, Belhassen B. Effects of sex on the incidence of cardiac tamponade after catheter ablation of atrial fibrillation: results from a worldwide survey in 34 943 atrial fibrillation ablation procedures. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology.* 2014;7(2):274-80.

141. Rostamian A, Narayan SM, Thomson L, Fishbein M, Siegel RJ. The incidence, diagnosis, and management of pulmonary vein stenosis as a complication of atrial fibrillation ablation. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2014;40(1):63-74.

142. De Ponti R. Reduction of radiation exposure in catheter ablation of atrial fibrillation: Lesson learned. *World J Cardiol.* 2015;7(8):442-8.

143. Ron E, Brenner A. Non-malignant thyroid diseases after a wide range of radiation exposures. *Radiat Res.* 2010;174(6):877-88.

144. Sun Z, AbAziz A, Yusof AK. Radiation-induced noncancer risks in interventional cardiology: optimisation of procedures and staff and patient dose reduction. *BioMed research international.* 2013;2013:976962.

145. Andreassi MG, Piccaluga E, Guagliumi G, Del Greco M, Gaita F, Picano E. Occupational Health Risks in Cardiac Catheterization Laboratory Workers. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(4):e003273.

146. Hendee WR, Edwards FM. ALARA and an integrated approach to radiation

protection. *Semin Nucl Med.* 1986;16(2):142-50.

147. Zhang W, Jia N, Su J, Lin J, Peng F, Niu W. The comparison between robotic and manual ablations in the treatment of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(5):e96331.

148. Aagaard P, Natale A, Di Biase L. Robotic navigation for catheter ablation: benefits and challenges. *Expert review of medical devices.* 2015;12(4):457-69.

149. Khan EM, Frumkin W, Ng GA, Neelagaru S, Abi-Samra FM, Lee J, Giudici M, Gohn D, Winkle RA, Sussman J, Knight BP, Berman A, Calkins H. First experience with a novel robotic remote catheter system: Amigo mapping trial. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2013;37(2):121-9.

150. Datino T, Arenal A, Pelliza M, Hernandez-Hernandez J, Atienza F, Gonzalez-Torrecilla E, Avila P, Bravo L, Fernandez-Aviles F. Comparison of the safety and feasibility of arrhythmia ablation using the Amigo Robotic Remote Catheter System versus manual ablation. *The American journal of cardiology.* 2014;113(5):827-31.

151. Wutzler A, Wolber T, Parwani AS, Huemer M, Attanasio P, Blaschke F, Haegeli L, Haverkamp W, Duru F, Boldt LH. Robotic ablation of atrial fibrillation with a new remote catheter system. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing.* 2014;40(3):215-9.

152. Hussein AA, Barakat AF, Saliba WI, Tarakji KG, Bassiouny M, Baranowski B, Tchou P, Bhargava M, Dresing T, Callahan T, Cantillon D, Kanj M, Lindsay BD, Wazni OM. Persistent Atrial Fibrillation Ablation With or Without Contact Force Sensing. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(5):483-8.

153. Lin H, Chen YH, Hou JW, Lu ZY, Xiang Y, Li YG. Role of contact force-guided radiofrequency catheter ablation for treatment of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2017;28(9):994-1005.

154. Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *The New England journal of medicine.* 2015;372(19):1812-22.

155. Arora S, Lahewala S, Tripathi B, Mehta V, Kumar V, Chandramohan D, Lemor A, Dave M, Patel N, Patel NV, Palamaner Subash Shantha G, Viles-Gonzalez J, Deshmukh A. Causes and Predictors of Readmission in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Catheter Ablation: A National Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(12).
156. Ganesan AN, Shipp NJ, Brooks AG, Kuklik P, Lau DH, Lim HS, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(2):e004549.
157. Datino T, Arenal A, Ruiz-Hernandez PM, Pelliza M, Hernandez-Hernandez J, Gonzalez-Torrecilla E, Atienza, F, Avila P, Fernandez-Aviles F. Arrhythmia ablation using the Amigo Robotic Remote Catheter System versus manual ablation: One year follow-up results. *International journal of cardiology*. 2016;202:877-8.
158. Scara A, Sciarra L, De Ruvo E, Borrelli A, Grieco D, Palama Z, Golia P, De Luca L, Rebecchi M, Calo L. Safety and feasibility of atrial fibrillation ablation using Amigo((R)) system versus manual approach: A pilot study. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2018;18(2):61-7.
159. Dello Russo A, Fassini G, Conti S, Casella M, Di Monaco A, Russo E, Riva S, Moltrasio M, Tundo F, De Martino G, Gallinhouse GJ, Di Biase L, Natale A, Tondo C. Analysis of catheter contact force during atrial fibrillation ablation using the robotic navigation system: results from a randomized study. *Journal of interventional cardiac electrophysiology : an international journal of arrhythmias and pacing*. 2016;46(2):97-103.
160. Rillig A, Schmidt B, Di Biase L, Lin T, Scholz L, Heeger CH, Metzner A, Steven D, Wohlmuth P, Willems S, Trivedi C, Gallinhouse JG, Natale A, Ouyang F, Kuck KH, Tilz RR. Manual Versus Robotic Catheter Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation: The Man and Machine Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2017;3(8):875-83.
161. Pappone C, Vicedomini G, Frigoli E, Giannelli L, Ciaccio C, Baldi M, Zuffada F, Saviano M, Pappone A, Crisa S, Petretta A, Santinelli V. Irrigated-tip magnetic catheter ablation of AF: a long-term prospective study in 130 patients. *Heart rhythm*. 2011;8(1):8-15.

162. Bradfield J, Tung R, Mandapati R, Boyle NG, Shivkumar K. Catheter ablation utilizing remote magnetic navigation: a review of applications and outcomes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2012;35(8):1021-34.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Ferry Liebner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Zwei-Jahres-Follow-Up von Patienten mit Vorhofflimmern nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation mit Hilfe eines ferngesteuerten Ablation-Kathetersystems“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet. 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.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

Im Besonderen danke ich meinem Doktorvater Priv.-Doz. Dr. med. Leif-Hendrik Boldt für die Bereitstellung des sehr interessanten Themas, für die konstruktiven Anmerkungen und für die hilfreiche und stets freundliche Betreuung.

Desweiteren danke ich meinen Eltern sowie meiner Schwester, welche mich während der Bearbeitung der Dissertation immer zu unterstützen wussten.

Insbesondere möchte ich meiner Partnerin danken, welche mich motivierte, mir zur Seite stand und als kritische Korrekturleserin eine große Hilfe darstellte.