

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Asklepios St. Georg

II. Medizinische Abteilung/Kardiologie

Prof. Dr. med. K.-H. Kuck

Effektivität und Sicherheit der robotisch gesteuerten zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Britta Feige
aus Hamburg

Hamburg 2015

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 26.10.2015**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. K.-H. Kuck

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Willems

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
1.1. Vorhofflimmern	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Pathophysiologie.....	1
1.1.3. Klassifikation	2
1.1.4. Klinik und assoziierte Erkrankungen	3
1.1.5. Therapie.....	4
1.1.5.1. Medikamentöse Therapie	4
1.1.5.2. Chirurgische Therapie	6
1.1.5.3. Katheterablation	7
1.1.5.3.1. Pulmonalvenenisolation	7
1.1.5.3.1.1. Komplikationen.....	8
1.1.5.3.1.2. Vorhofflimmer-Rezidive	9
1.1.5.3.2. Robotisch gesteuerte Ablation ...	9
1.2. Ziele der Arbeit	10
2. Material und Methoden.....	12
2.1. Patientenkollektiv.....	12
2.2. Robotische Ablation.....	12
2.2.1. Das robotische Sensei™- Navigationssystem	12
2.2.2. Durchführung der robotisch gesteuerten Ablation.....	13
2.2.2.1. Prozedurvorbereitung.....	13
2.2.2.2. Prozedureinleitung	14
2.2.2.3. Energiesettings.....	16
2.2.2.4. Ablation	16
2.2.3. Stationäre Nachsorge	17
2.2.4. Erneute Ablationen bei Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie.....	18
2.3. Datenerhebung.....	19

2.3.1. Patientendaten und Prozedurdaten	19
2.3.2. Nachbeobachtung.....	19
2.4. Statistische Methodik.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1. Patientencharakteristika	21
3.2. Prozedurdaten	24
3.3. Komplikationen	25
3.3.1. Thermische Läsionen.....	26
3.4. Ergebnisse der Nachbeobachtung	27
3.4.1. Akuter Ablationserfolg.....	27
3.4.2. Nachbeobachtung.....	27
3.4.3. Erfolgsrate nach dem ersten Eingriff.....	28
3.4.4. Erneute Ablationen	29
3.4.5. Erfolgsrate nach multiplen Eingriffen	30
3.5. Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien	31
4. Diskussion	36
4.1. Ergebnisse der Nachbeobachtung	36
4.1.1. Erfolgsrate nach dem ersten Eingriff.....	36
4.1.2. Erneute Ablationen bei Rezidiv	38
4.1.3. Erfolgsrate nach multiplen Eingriffen	39
4.2. Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien	40
4.3. Komplikationen	40
4.3.1. Perikardtamponade.....	42
4.3.2. Pulmonalvenenstenose.....	43
4.3.3. Thermische Läsionen im Ösophagus.....	43
4.4. Prozedurdauer	45
4.5. Strahlenbelastung.....	46
4.6. Studienlimitationen	48
5. Zusammenfassung	49
Literaturverzeichnis.....	VII
Danksagung	XVII
Lebenslauf.....	XVIII
Eidesstattliche Erklärung.....	XIX

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Prozentuale Verteilung von Ösophagusläsionen bei 30 und bei 20 Watt an der Hinterwand	27
Abbildung 2: Ergebnisse nach dem 1. Eingriff	28
Abbildung 3: Ergebnisse der Nachbeobachtung der verschiedenen Vorhofflimmertypen: Zeit bis zum ersten Rezidiv	29
Abbildung 4: Flussdiagramm zu den Ergebnissen nach der 1., 2. und 3. Ablation.....	31
Abbildung 5: Prozentuale Verteilung des Lokalisation der Lücken in den Pulmonalvenen	32
Abbildung 6: Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien beim 2. Eingriff.....	33
Abbildung 7: Lokalisation und Anzahl der Lücken in den Ablationslinien beim 2. Eingriff.....	33
Abbildung 8: Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien beim 3. Eingriff.....	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Patientencharakteristika und Vorerkrankungen der Gesamtpopulation	22
Tabelle 2: Patientencharakteristika und Vorerkrankungen der verschiedenen Vorhofflimmertypen	23
Tabelle 3: Prozedurdaten für die verschiedenen Vorhofflimmertypen.....	24
Tabelle 4: Übersicht über die Lokalisation und Anzahl der Lücken in den Ablationslinien im 2. und 3. Eingriff	35

Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
AA	Antiarrhythmika
ACT	activated clotting time
AF	atrial fibrillation/Vorhofflimmern
AT	atriale Tachykardie
AV	atrioventrikulär
C	Celsius
CFAE	komplexe fraktionierte atriale Elektrogramme
cm	Centimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPVI	zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
F	French (1F=0,33 mm)
g	Gramm
Gy	Gray
Hb	Hämoglobin
INR	international normalized ratio
IMC	Instinctive Motion Controller
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linkes Atrium
LAO	links anterior-schräge Projektion
LIPV	linke untere Pulmonalvene
LPERS	langanhaltend-persistierendes Vorhofflimmern
LPV	linke (laterale) Pulmonalvenen
LSPV	linke obere Pulmonalvene
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mm	Millimeter
NaCl	Natriumchlorid

NYHA	New York Heart Association
ÖGD	Ösophago-Gastro-Duodenoskopie
PAF	paroxysmales Vorhofflimmern
parox.	paroxysmal
PERS	persistierendes Vorhofflimmern
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PV	Pulmonalvene(n)
PVI	Pulmonalvenenisolation
RA	rechtes Atrium
RAO	rechts anterior-schräge Projektion
RCM	Remote Catheter Manipulator
RF	Radiofrequenz
RPV	rechte (septale) Pulmonalvenen
RR	Relatives Risiko
s	Sekunde(n)
SR	Sinusrhythmus
TEE	transösophageale Echokardiographie
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TTE	transthorakale Echokardiographie
V.	Vena
vs	versus
VHF	Vorhofflimmern
W	Watt

1. Einleitung

1.1. Vorhofflimmern

1.1.1. Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) tritt bei etwa 1-2% der Bevölkerung auf und ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Über 6 Millionen Europäer leiden an dieser Rhythmusstörung (Camm et al. 2010).

Männer sind mit einer Prävalenz von 1,1% gegenüber 0,8% bei Frauen häufiger von VHF betroffen. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, von 0,1% bei Personen unter 55 Jahren bis 9% bei Personen über 80 Jahren. Durch die zunehmend älter werdende Bevölkerung wird eine Verdopplung der Prävalenz in den nächsten 50 Jahren erwartet (Go et. al. 2001).

In der Framingham Heart Studie mit 5209 Patienten zeigte sich, dass VHF, unabhängig von assoziierten Risikofaktoren, zu einem 1,5-fach gesteigerten Mortalitätsrisiko bei Männern und einem 1,9-fach erhöhtem Risiko bei Frauen führt (Benjamin et al. 1998).

Aufgrund der erhöhten Morbidität und Mortalität gewinnt VHF sowohl medizinisch als auch volkswirtschaftlich an Relevanz. So hat die Hospitalisierungsrate von Patienten mit VHF in den Jahren 1985 bis 1999 in den USA um das 2 bis 3-fache zugenommen. Auch die medizinischen Kosten sind bei Patienten mit VHF signifikant höher als bei Patienten ohne VHF (Wattigney et. al. 2003, Wolf et. al. 1998).

1.1.2. Pathophysiologie

Die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF erfordert sowohl Trigger für die Induktion, als auch ein Substrat für dessen Unterhaltung. Es gibt verschiedene Theorien zu diesen Mechanismen. Die drei am weitesten verbreiteten Theorien sind die folgenden:

- 1) Die Trigger Hypothese: Haissaguerre et al. zeigten 1998, dass fokale Trigger, die meist in den Pulmonalvenen lokalisiert sind, VHF auslösen können (Haissaguerre et al. 1998).
- 2) Die „multiple wavelet hypothesis“ besagt, dass das VHF durch sich im Vorhof chaotisch ausbreitende multiple Erregungswellen aufrecht erhalten wird (Moe et al. 1964).
- 3) Die Rotoren Hypothese postuliert, dass kreisende elektrische Erregungen - sogenannte Rotoren - für die Aufrechterhaltung von VHF verantwortlich sind (Allessie et al. 1973).

Die bei VHF auftretenden Vorhoffrequenzen von 300 bis 600 Schlägen pro Minute führt zu unkoordinierten und ineffektiven Vorhofaktionen. Bei normaler Leitfähigkeit des AV-Knotens werden diese unregelmäßig und teilweise tachykard auf die Ventrikel übergeleitet. So können Ventrikelfrequenzen von 100 bis 160 Schlägen pro Minute entstehen. Durch das Ausbleiben der mechanischen Vorhofaktion wird die frühe diastolische Füllung des Ventrikels vermindert. Dies führt je nach Aktivitätszustand zu einer Abnahme des Schlagvolumens um 15-20% und dadurch zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung (Camm et al. 2010). Durch die ineffektive Kontraktion der Vorhöfe kommt es insbesondere im linken Vorhofrohr häufig zu reduzierten Flussgeschwindigkeiten bzw. einer Stase von Blut, die zur Bildung eines Thrombus führen kann, wodurch das Schlaganfallrisiko bei Patienten mit VHF signifikant erhöht ist (Camm et al. 2010, Watson et al. 2009).

1.1.3. Klassifikation

Entsprechend der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie werden fünf Vorhofflimmer-Typen unterschieden: erstdiagnostiziert, paroxysmal, persistierend, langanhaltend-persistierend und permanent.

Jeder Patient, der sich zum ersten Mal mit VHF präsentiert, wird als erstdiagnostiziert klassifiziert, unabhängig von der Dauer der Arrhythmie oder der Symptomatik. Paroxysmales VHF ist selbstlimitierend, normalerweise innerhalb von 48 Stunden. Dauert das VHF länger als 48 Stunden an, ist die Wahrscheinlichkeit

einer Spontankonversion gering. Persistierendes VHF liegt vor bei einer Vorhofflimmer- Episode, die länger als 7 Tage anhält oder eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion erfordert. Persistierendes VHF mit einer Dauer von über einem Jahr wird als langanhaltend-persistierendes VHF bezeichnet. Permanentes Vorhofflimmern liegt vor, wenn das persistierende VHF von Patient und Arzt akzeptiert wird und keine weiteren Maßnahmen zur Rhythmuskontrolle angestrebt werden (Camm et al. 2010).

1.1.4. Klinik und assoziierte Erkrankungen

Bei etwa 75% der Patienten mit VHF zeigen sich Symptome (Nabauer et. al. 2009). Neben einer reduzierten Leistungsfähigkeit bzw. einem reduzierten Allgemeinbefinden werden häufig Palpitationen, Dyspnoe, Schwindel oder thorakale Schmerzen verspürt. Synkopen können vor allem bei der Konversion von VHF in Sinusrhythmus aufgrund von präautomatischen Pausen auftreten.

VHF ist mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert. Hierzu zählen vor allem kardiale und kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Vorhofseptumdefekt oder koronare Herzkrankheit. Weitere Faktoren, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen, sind hohes Alter, Schilddrüsenerkrankungen, Übergewicht, Diabetes mellitus, COPD, Schlafapnoesyndrom und chronische Niereninsuffizienz (Camm et al. 2010).

Nabauer et. al. zeigten in einer Studie mit 9582 Patienten mit VHF, dass nur 12,4% der Patienten unter Vorhofflimmern ohne assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen („lone atrial fibrillation“) litten. 69,2% der Patienten wiesen zusätzlich eine arterielle Hypertonie auf, 36,3% hatten Herzklappenerkrankungen, 28,1% eine koronare Herzkrankheit, 29% eine symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und 10,7% verschiedene Formen von Kardiomyopathien (Nabauer et. al. 2009).

Im 20-Jahre-Follow-up der Renfrew/Paisley Studie konnte VHF als unabhängiger prädiktiver Faktor für kardiale Ereignisse (Relatives Risiko (RR) für Frauen 3,0, für

Männer 1,8), Schlaganfälle (RR Frauen 3,2, Männer 2,5), Herzinsuffizienz (RR Frauen 3,4, Männer 3,4) und Gesamtmortalität (RR Frauen 2,2, Männer 1,5) identifiziert werden. Allerdings war „lone atrial fibrillation“ nicht mit einem statistisch höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Mortalität assoziiert (Stewart et al. 2002).

Darüber hinaus geht VHF mit einem fünffach erhöhten Schlaganfall-Risiko einher. VHF ist für etwa 20% aller Schlaganfälle verantwortlich. Die Schlaganfälle sind häufig ausgedehnter, die Patienten sind langfristig stärker eingeschränkt und die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ist höher als bei Schlaganfällen anderer Genese. Zudem ist das Risiko, an einem durch VHF verursachten Schlaganfall zu versterben doppelt so hoch und die medizinischen Kosten sind 1,5-fach erhöht (Camm et al. 2010).

1.1.5. Therapie von Vorhofflimmern

Ziel der Behandlung von VHF ist neben der Verbesserung der Lebensqualität vor allem die Reduktion des Risikos von Schlaganfällen und damit eine Reduktion der Mortalität (Calkins et al. 2007).

1.1.5.1. Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie von VHF gibt es zwei wesentliche Behandlungsansätze: 1. Die Behandlung der Symptome mittels Frequenzkontrolle oder Rhythmuskontrolle und 2. die Thromboembolieprophylaxe.

Bei der Frequenzkontrolle wird die Normalisierung der Herzfrequenz auf ein physiologisches Niveau angestrebt. Hierzu dienen negativ dromotrop und negativ chronotrop wirkende Medikamente, z.B. Betarezeptorenblocker, Calcium-Antagonisten oder Digitalis. Eine Studie konnte zeigen, dass bei Patienten mit permanentem VHF die früher geforderte strikte Frequenzkontrolle einer weniger strikten Frequenzkontrolle nicht überlegen ist (Van Gelder et al. 2010).

Das Prinzip der Rhythmuskontrolle sieht die Wiederherstellung oder den Erhalt des Sinusrhythmus vor. Für die Rhythmuskontrolle werden in Deutschland überwiegend Antiarrhythmika der Klassen Ic (Flecainid, Propafenon) und III (Amiodaron, Sotalol, Dronedaron) eingesetzt. Bei persistierendem VHF kann zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus zunächst eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion notwendig sein (Watson und Lip 2006).

Die Thromboembolieprophylaxe ist derzeit die einzige Therapie im Rahmen der VHF-Behandlung, durch welche nachweislich eine Reduktion der Mortalität erreicht werden kann (Hart et al. 2007, Hylek et al. 2003). In einer Metaanalyse zeigte sich eine signifikante Reduktion des Risikos für Schlaganfälle durch orale Antikoagulation um 64% sowie eine signifikant reduzierte Gesamtmortalität (Hart et al. 2007).

Die Indikation zur Antikoagulation wird anhand des CHADS₂-Scores bzw. anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores gestellt (Camm et al. 2010). Diese beiden Scores dienen zur Risikostratifizierung bezüglich des jährlichen Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern. Als Akronym setzt sich der CHADS₂-Score aus den Anfangsbuchstaben folgender Risikofaktoren zusammen: Congestive heart failure (Herzinsuffizienz), Hypertension (arterieller Hypertonus), Age (Alter), Diabetes mellitus und Stroke (Schlaganfall), wobei der stattgehabte Schlaganfall doppelt gewichtet wird. Beim CHA₂DS₂-VASc-Score werden zusätzliche Faktoren, wie bekannte Gefäßerkrankungen (Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit) sowie das Geschlecht des Patienten (weibliches Geschlecht als zusätzlicher Risikofaktor für einen Schlaganfall) in die Risikobewertung mit einbezogen; ein Alter über 75 Jahre wird ebenfalls doppelt gewichtet. Der CHA₂DS₂-VASc-Score hat sich aufgrund der optimierten Selektion auch von Patienten mit niedrigerem Schlaganfall-Risiko gegenüber dem CHADS₂-Score durchgesetzt und wird in den aktuellen Leitlinien empfohlen. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von Null wird gemäß der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie eine orale Antikoagulation nicht empfohlen. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von Eins wird eine orale Antikoagulation empfohlen, diese ist jedoch nicht zwingend erforderlich. Bei Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von Zwei oder mehr wird eine orale Antikoagulation empfohlen (Camm et al. 2010). Die medikamentöse Schlaganfallprophylaxe wird mittels oraler Antikoagulation mit Cumarinderivaten

(Vitamin-K-Antagonisten) oder zunehmend auch mit sogenannten neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs; Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran) durchgeführt. Thrombozytenaggregationshemmer spielen in der Schlaganfallprophylaxe keine Rolle mehr (Camm et al. 2010).

In der ACTIVE Studie zeigte sich bei der Prävention von vaskulären Ereignissen eine orale Antikoagulation gegenüber einer Kombinationstherapie mit Clopidogrel plus Aspirin überlegen (RR Reduktion 40%), die Kombinationstherapie aus Clopidogrel plus Aspirin war jedoch einer Aspirin-Monotherapie vorzuziehen (RR 0.89; 95%-Konfidenzintervall 0.81–0.98; $p=0.01$) (Connolly et al. 2006, Connolly et al. 2009a).

In großen randomisierten Studien zeigten sich die neuen Antikoagulantien im Vergleich zu oraler Antikoagulation mit Marcumar für die Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien nicht unterlegen bei niedrigeren bis ähnlichen Raten an schweren Blutungen (Connolly et al. 2009b).

Auch nach Katheterablation von VHF bleibt potentiell das Schlaganfallrisiko bestehen. Aus diesem Grund wird auch bei Patienten, bei denen eine Pulmonalvenenisolation vorgenommen wurde, eine Antikoagulation nach CHA₂DS₂-VASc-Score empfohlen (Camm et al. 2010).

1.1.5.2. Chirurgische Therapie von Vorhofflimmern

Mit der Einführung der MAZE-Operation 1987 wurde der erste kurative Therapieansatz für Patienten mit VHF etabliert. Bei diesem herzchirurgischen Verfahren soll durch Kompartimentierung der Vorhöfe die Aufrechterhaltung der im Vorhof kreisenden Flimmerwellen unterbunden werden. In der Nachbeobachtung zeigten sich Erfolgsraten von 93% (Cox et. al. 1996). Durch das erhöhte Risiko eines kardiochirurgischen Eingriffs bietet sich dieses Verfahren allerdings in der Regel vorwiegend bei Patienten an, die aufgrund einer anderen Herzerkrankung herzchirurgisch versorgt werden müssen.

1.1.5.3. Katheterablation

Die Katheterablation ist als effektive Therapie für ein weites Spektrum von supraventrikulären und ventrikulären Herzrhythmusstörungen etabliert (Shah et al. 2008).

Verschiedene kleinere Studien konnten die Überlegenheit einer Ablationsstrategie gegenüber einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei VHF zeigen (Novak 2008, Pappone et al. 2006). Die Erfolgsraten einer Ablationsbehandlung sind allerdings in hohem Maße abhängig von der Art des vorliegenden Vorhofflimmerns. Eine weltweite Studie mit 16155 Patienten zeigte signifikant höhere Erfolgsraten bei Patienten mit paroxysmalem VHF gegenüber Patienten mit persistierendem oder langanhaltend-persistierendem VHF (Cappato et al. 2010).

1.1.5.3.1. Pulmonalvenenisolation

1998 zeigten Haissaguerre et al., dass über 90 % der elektrischen Impulse („Trigger“), die VHF induzieren, als ektope Schläge in den myokardialen Ausläufern der Pulmonalvenen entstehen. Diese Foci sind einer Ablationsbehandlung zugänglich. Bei der fokalen Triggerelimination mittels Katheterablation bei 45 Patienten waren 28/45 Patienten (62%) nach einem Nachbeobachtungszeitraum von 8 ± 6 Monaten in einem stabilen Sinusrhythmus, allerdings benötigten 25 Patienten eine zweite Ablation und 6 Patienten eine dritte Ablation aufgrund von Rezidiven oder der Entdeckung weiterer Foci (Haissaguerre et al. 1998).

Die Limitationen der fokalen Ablation und die häufig erforderlichen Re-Ablationen führten zu dem Ansatz alle vier Pulmonalvenen elektrisch vom linken Vorhof zu isolieren. Die segmental ostiale Ablation, bei der segmental alle elektrischen Verbindungen zwischen Pulmonalvene und Atrium mit dem Ziel der PV-Isolation eliminiert wurden, führte zu Erfolgsraten von etwa 70% (Oral et. al. 2002).

Bei der zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation (CPVI) wird die elektrische Isolation der Pulmonalvenen durch Anlage kreisförmiger Ablationslinien um die

jeweils ipsilateralen Pulmonalvenen angestrebt. In zwei Studien von Ouyang et al. wurde mittels CPVI eine komplette Isolation der Pulmonalvenen bei allen Patienten erreicht. In der einen Studie traten bei 29 von 100 (29%) Patienten mit meist paroxysmalem VHF nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 8 Monaten erneute atriale Tachyarrhythmien auf, in der anderen Studie zeigten 15 von 40 (37,5%) Patienten mit persistierendem VHF erneute atriale Arrhythmien (Ouyang et al. 2005a, Ouyang et al. 2005b)

Neben der höheren Erfolgsrate war insbesondere die Vermeidung von Pulmonalvenenstenosen einer der Gründe für einen Wechsel der Ablationsstrategie zur zirkumferentiellen Pulmonalvenenisolation. In einer Studie von Tamborero et al. mit 73 Patienten traten Pulmonalvenenstenosen in der Gruppe der Patienten, die durch eine segmental ostiale Ablation behandelt wurden, signifikant häufiger auf als in der Gruppe der mit CPVI behandelten Patienten (18.8% vs 0%; p=0,005) (Tamborero et al. 2005).

1.1.5.3.1.1. Komplikationen

Cappato et al. haben mittels einer weltweiten Studie die Inzidenz von Komplikationen im Rahmen einer Vorhofflimmerablation ermittelt. Insgesamt traten bei 4,54% der Ablationen schwere Komplikationen auf. Zu den möglichen Komplikationen der interventionellen Katheteruntersuchung zählen Perikardtamponade (1,31%), Pneumothorax (0,09%), Hämorthorax (0,02%), Sepsis, Abszess oder Endokarditis (0,01%), Zwerchfellparese (0,17%), femorales Pseudoaneurysma (0,93%), arterio-venöse-Fistel (0,54%), Herzklappenverletzung mit Indikation zur Operation (0,07%), Schlaganfall (0,23%), transitorisch-ischämische Attacke (0,71%), interventionsbedürftige Pulmonalvenenstenose (0,29%), atrio-ösophageale Fistel (0,04%) oder Tod (0,15%) (Cappato et al. 2010).

1.1.5.3.1.2. Vorhofflimmer-Rezidive

Auch nach einer initial erfolgreichen Pulmonalvenenisolation kann es bei einer nicht unerheblichen Zahl der behandelten Patienten in Abhängigkeit von der Art des VHF zu einem Vorhofflimmer-Rezidiv kommen. Erneute Ablationen werden bei Patienten empfohlen, die wiederholt symptomatische Vorhofflimmer-Episoden nach CPVI erleiden (Camm et al. 2010).

1.1.5.3.2. Robotisch gesteuerte Ablation

Obwohl sich die konventionelle manuelle Katheterablation unter Verwendung von Hochfrequenzstrom zur Methode der Wahl bei der Behandlung verschiedener Arrhythmien etabliert hat und hierbei mittlerweile hohe Erfolgsraten verzeichnet werden können, gibt es weiterhin einige Nachteile dieses Verfahrens. Die Prozedur ist in hohem Maße abhängig von Erfahrung und Fertigkeiten des Operateurs und erfordert hohe manuelle technische Fähigkeiten des Arztes, um die verschiedenen Regionen des linken Vorhofs mit dem Ablationskatheter zu erreichen. Die Schwierigkeit besteht insbesondere darin, eine präzise und stabile Katheterpositionierung zu gewährleisten um permanente Läsionen zu erzeugen. Außerdem sollte die Strahlenexposition für Patient und Operateur so gering wie möglich gehalten werden (DiBiase et al. 2009b, Kautzner et al. 2009).

Deshalb wird stetig an neuen technischen Hilfsmitteln gearbeitet, die durch optimierte Stabilität und verbesserte Navigationseigenschaften des Katheters die Effektivität der Methode der CPVI erhöhen, die Komplikationsrate reduzieren, und die Strahlenexposition für Patient und Untersucher minimieren sollen (Chun et al. 2008).

Um den genannten Anforderungen gerecht zu werden, wurden in den vergangenen Jahren zwei neue Katheter-Navigationssysteme entwickelt. Neben dem schon länger auf dem Markt befindlichen magnetischen Navigationssystem (NIOBE™ magnetic navigation system, Stereotaxis, USA), welches in der Regel einen aufwändigen Umbau des Katheterlabors mit sich bringt, wurde 2007 ein robotisches Navigationssystem (Sensei™ remote robotic navigation system, Hansen Medical,

CA, USA) von der Firma Hansen Medical eingeführt (Ernst 2008, Schmidt et al. 2009).

Dieses System erlaubt die ferngesteuerte Navigation des in eine Ablations-Schleuse (Artisan™-Schleuse) eingeführten Ablationskatheters. Die Schleuse ist über einen Roboterarm am Operationstisch fixiert und wird über ein elektromechanisches Seilzugsystem von einer mobilen Arbeitsstation im Kontrollraum gesteuert. Da es bei der robotischen Navigation kein manuelles taktiles Feedback für den Operateur gibt, wurde ein spezielles Kontakt-Sensor-System (Intellisense™, Hansen Medical, CA, USA) entwickelt, welches den Anpressdruck des Katheters auf das Gewebe des linken Vorhofs mittels sogenanntem „Dithering“ am proximalen Katheterende errechnet und graphisch auf der Arbeitsstation des Untersuchers darstellt. Alle Katheter mit einem Katheterdurchmesser bis 8,5 F und alle derzeit erhältlichen elektroanatomischen Mappingsysteme können mit dem Hansen System kombiniert werden (Saliba et al. 2006, Schmidt et al. 2008, Willems et. al. 2010).

In verschiedenen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass die Ergebnisse der robotisch gesteuerten Navigation nach dem Absolvieren einer entsprechenden Lernkurve vergleichbar denen der manuellen Ablation sind. Bei einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 6-15 Monaten wurden Erfolgsraten von 63-86% dokumentiert (Hlivak et al. 2011, Rillig et al. 2010a, Saliba et al. 2008, Steven et al. 2010).

1.2. Ziele der Arbeit

Auch wenn die ersten Ergebnisse nach CPVI unter Verwendung eines Navigationsroboters vielversprechend sind, ist die Erfolgsrate nach einer längeren Nachbeobachtungsphase weiter unklar.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu zeigen, dass die CPVI unter Verwendung eines Navigationsroboters (Sensei™, Hansen medical) effektiv und sicher durchzuführen ist. Anhand der Endpunkte Prozedurdauer, Durchleuchtungsdauer für Untersucher

und Patient, periprozedurale Komplikationsrate sowie Langzeit-Erfolgsrate soll diese Hypothese bestätigt werden.

Bei Patienten mit erneuten Ablationen wird zudem die Lokalisation der Lücken in den ehemals angelegten Ablationslinien erhoben.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In diese Studie eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen zwischen November 2007 und Dezember 2010 in der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, eine CPVI unter Verwendung eines Navigationsroboters durchgeführt wurde.

Bei allen Patienten lag ein therapierefraktäres, symptomatisches VHF vor, welches zuvor mit mindestens einem Antiarrhythmikum der Klassen Ic oder III erfolglos behandelt wurde. Außerdem musste bei allen Patienten eine EKG-Dokumentation mindestens einer Vorhofflimmer-Episode mit über 30 Sekunden Dauer vorliegen. Patienten unter 18 Jahren wurden von der Studie ausgeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Pulmonalvenenisolation erstmalig durchgeführt.

Nach einer ausführlichen Aufklärung über Nutzen und Risiken des Eingriffs gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis für die geplante Prozedur.

2.2. Robotische Ablation

2.2.1. Das robotische Sensei™- Navigationssystem

Das robotische Sensei™ -Navigationssystem (Hansen Medical, Mountain View, CA, USA) basiert auf einem elektromechanischen Prinzip und ermöglicht es dem Arzt, einen in der Artisan™-Schleuse befindlichen Ablationskatheter von einer mobilen Arbeitsstation aus ferngesteuert zu navigieren.

Das System besteht im Wesentlichen aus einem am Patiententisch fixierten Roboterarm (RCM), auf welchem die Artisan™-Schleuse (Artisan™, Hansen Medical, Mountain View, CA, USA), bestehend aus einer inneren (11,5 F) und einer äußeren Schleuse (14 F), positioniert wird. Dieser Roboterarm wird über einen Joystick (Instinctive motion controller™ (IMC), Hansen Medical, USA) gesteuert, welcher in die im Kontrollraum positionierte Arbeitsstation integriert ist. Über den IMC

kann die auf dem Roboterarm aufgesetzte Artisan™-Schleuse über ein elektromechanisches Seilzug-System in drei Dimensionen gesteuert werden.

Über die Monitore der Arbeitsstation hat der Untersucher Zugriff auf alle untersuchungsrelevanten Informationen. Zum einen ist die Darstellung des Durchleuchtungsbildes und eines entsprechenden virtuellen Katheters, welcher die vektorielle Ausrichtung des Katheters simuliert, verfügbar. Das Bild des dreidimensionalen Mappingsystems (NavX/Ensite, Carto), ist ebenso auf einem Monitor verfügbar wie die EKG-Signale (Oberflächen- und intrakardiale-EKGs).

Eine Herausforderung beim Wechsel von manueller auf robotische Ablation ist das fehlende taktile Feedback für den Druck, welcher durch die Katheterspitze auf die Herzwand ausgeübt wird. Ungenügender Kontakt könnte zu ineffektiven Läsionen führen und zu starker Kontakt könnte das Risiko für Komplikationen, wie z.B. Perforationen, erhöhen (Di Biase et al. 2009a). Um den Operateur mit diesen Informationen zu versorgen, wurde von Hansen Medical ein Kontakt-Sensor-System (IntelliSense™, Hansen Medical, Mountain View, CA, USA) entwickelt. Dabei misst der Katheter mit einer unaufhörlichen geringen Vor- und Rückwärtsbewegung den Anpressdruck und sendet dem Operateur sowohl mittels graphischer Darstellung auf dem Bildschirm der Arbeitsstation, als auch über einen Vibrationsalarm, Informationen über einen steigenden Anpressdruck des Katheters auf die Vorhofwand.

2.2.2. Durchführung der robotisch gesteuerten Ablation

2.2.2.1. Prozedurvorbereitung

Vor der Durchführung der Ablationsbehandlung wurden die Patienten stationär aufgenommen und ein 12-Kanal-EKG sowie ein Routinelabor durchgeführt. Mittels transösophagealer Echokardiographie vor dem Eingriff wurden intrakardiale Thromben ausgeschlossen, die Ejektionsfraktion sowie der linksatriale Diameter bestimmt, und das Vorliegen eines relevanten Klappenvitiums ausgeschlossen.

Eine orale Antikoagulation mit Phenprocoumon wurde bereits 5 Tage vor der Prozedur abgesetzt, so dass ein INR unter Zwei erreicht wurde. Es erfolgte ein „bridging“ mit niedermolekularem Heparin.

Nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch erfolgte die schriftliche Einwilligung zur Ablation.

Vor der Prozedur blieben alle Patienten mindestens 6 Stunden nüchtern.

2.2.2.2. Prozedureinleitung

Die Patienten wurden mit fraktionierten Gaben von Midazolam, Sufentanil und einer kontinuierlichen Infusion von 1%igem Propofol sediert. Während der Prozedur wurden die Vitalparameter der Patienten kontinuierlich überwacht.

Vor dem Einbringen der Artisan™-Schleuse wurden die innere und die äußere Schleuse mit heparinisierter Kochsalzlösung gespült und der Ablationskatheter in die innere Schleuse eingebracht.

Vor Beginn der Prozedur wurde eine Temperatursonde (SensiTherm™, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA) unter flouroskopischer Kontrolle in den Ösophagus eingebracht. Über diese Sonde erfolgte während der Ablation ein kontinuierliches endoluminales Temperaturmonitoring im Ösophagus.

Bei allen Patienten wurde zunächst ein 6 F Katheter über die linke V. subclavia im Koronarsinus platziert. Zudem wurde nach Ermessen des Untersuchers gegebenenfalls über die V. femoralis ein His-Katheter (Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA) in den rechten Vorhof eingebracht.

Anschließend erfolgte eine einfache transeptale Punktion unter Anwendung einer modifizierten Brockenbrough-Technik und eine einzelne konventionelle 8 F SL1 Schleuse (SL1; St. Jude Medical, Daig Division, Minnetonka, MN, USA) wurde im linken Atrium positioniert. Nach erfolgreicher einfacher transeptaler Punktion wurde ein Heparin-Bolus von 5000 IE appliziert.

Ein Führungsdraht wurde in der linken superioren Pulmonalvene platziert und die Punktionsstelle im interatrialen Septum durch wiederholtes Vor- und Zurückschieben der konventionellen Schleuse dilatiert. Anschließend wurde die konventionelle Schleuse in den rechten Vorhof zurückgezogen. Die Artisan™-Schleuse wurde durch eine in die linke V. femoralis eingebrachte 14 F Schleuse manuell in den rechten Vorhof vorgeschoben, bis die äußere Schleuse der Artisan™-Schleuse die Höhe des Koronarsinus-Ostiums erreichte.

Dann wurde die Artisan™-Schleuse am Roboterarm befestigt und der innere Führungskatheter entlang dem vorher positionierten Führungsdraht durch das interatriale Septum zur linken oberen Pulmonalvene navigiert.

Nach der erfolgreichen transseptalen Passage des Ablationskatheters sowie der inneren Schleuse wurde die äußere Schleuse der Artisan™-Schleuse dicht an das interatriale Septum vorgeschoben um die Stabilität zu erhöhen, verblieb aber im rechten Atrium.

Anschließend wurde die konventionelle transseptale Schleuse durch die gleiche Punktionsstelle ins linke Atrium eingeführt und der Führungsdraht entfernt. Nach Platzierung beider Schleusen (konventionelle und Artisan™-Schleuse) im linken Vorhof wurde ein weiterer Heparin-Bolus appliziert um einen Heparin-Bolus von insgesamt 100IE pro Kilogramm Körpergewicht Heparin nach erfolgreicher transseptaler Punktion zu gewährleisten.

Während der Prozedur wurde eine Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin mit einer Ziel-ACT von 200-300 s durchgeführt. Außerdem wurden sowohl die transseptale Schleuse, als auch die Artisan™-Schleuse kontinuierlich mit heparinisierte NaCl-Lösung gespült, um eine Thrombusbildung oder Luftembolisation zu verhindern.

Der linke Vorhof wurde unter Verwendung eines elektroanatomischen Mapping-Systems (NavX™, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA oder CARTO™, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) dreidimensional rekonstruiert. Anschließend

erfolgte die angiographische Darstellung der Pulmonalvenen in zwei Ebenen (RAO 30° und LAO 40°) zur Identifizierung der Pulmonalvenenostien, welche anschließend im 3D-Bild des linken Vorhofs markiert wurden.

2.2.2.3. Energiesettings

Bei den ersten Prozeduren wurde eine maximale Energie von 40 Watt an der anterioren Wand und 30 Watt an der posterioren Wand des linken Atriums appliziert. Auf Grund einer bei einem Patienten aufgetretenen Ösophagusperforation wurde die maximale Energie an der Hinterwand bei allen nachfolgenden Patienten auf 20 Watt reduziert und die maximale Temperatur im Ösophagus auf 41°C begrenzt. Wurde das Temperaturlimit von 41°C erreicht, wurde die Energieabgabe sofort gestoppt, um eine thermische Schädigung des Ösophagus zu vermeiden.

Der Anpressdruck, ermittelt über Intellisense™, betrug 20-40 g. Eine Radiofrequenzapplikation wurde an jeder Ablationsstelle für mindestens 30 s vorgenommen bzw. bis zur Reduktion der lokalen maximalen Elektrogramm-Amplitude um 70%.

2.2.2.4. Ablation

Die Ablation erfolgte durch Applikation von Radiofrequenzenergie. Dabei wurde Punkt für Punkt eine zirkumferentielle Ablationslinie um die jeweils ipsilateralen Pulmonalvenen kreiert, welche in einer elektrischen Isolation der Pulmonalvenen resultierte. Die Ablationspunkte wurden im 3D-Bild des linken Vorhofs markiert.

Die zirkumferentiellen Ablationslinien wurden im Abstand von 5-10 mm um die ipsilateralen Pulmonalvenenostien angelegt. Zunächst wurden die septalen Pulmonalvenen isoliert, dann die lateralen Pulmonalvenen. Die elektrische Isolation der Pulmonalvenen mit konsekutivem Entrance-Block wurde für alle Pulmonalvenen mittels eines am Ostium platzierten zirkulären Mappingkatheters (Lasso Katheter Biosense Webster™) verifiziert.

Die primäre Ablationsstrategie war alleinig die Pulmonalvenenisolation. Links- oder rechtsatriale lineare Läsionen wurden nur zur Behandlung von Reentry-Tachykardien ablatiert. Die Ablation komplexer fraktionierter atrialer Elektrogramme (CFAE) wurde nur bei Patienten durchgeführt, die nach erfolgreicher Isolation der Pulmonalvenen mittels elektrischer Kardioversion nicht in den Sinusrhythmus überführt werden konnten.

Endpunkt der Ablation war die elektrische Isolation der Pulmonalvenen mit Entrance-Block nach einer 30-minütigen Wartezeit.

Am Ende der Prozedur wurden die innere und äußere Artisan-Schleuse in Null-Position gebracht. Dann wurde die Artisan-Schleuse aus dem Patienten entfernt und vom Roboterarm gelöst. Sämtliche Schleusen wurden im Katheterlabor entfernt und die Punktionsstellen komprimiert bis die Blutung sistierte.

2.2.3. Stationäre Nachsorge

Nach dem Eingriff wurden alle Patienten für 18 Stunden mit einem Druckverband versorgt und mussten in dieser Zeit absolute Bettruhe einhalten.

Postinterventionell wurden ein Perikarderguss und Pneumothorax echokardiographisch bzw. radiologisch ausgeschlossen.

Die orale Antikoagulation wurde ab dem zweiten Tag nach Ablation wieder aufgenommen, davor erfolgte ein „bridging“ mit niedermolekularem Heparin (Enoxaparin oder Fraxiparin), beginnend 6 Stunden nach Prozedurende. Zudem wurden für 6 Wochen Protonenpumpeninhibitoren verabreicht.

Zum Ausschluss thermischer Läsionen im Ösophagus erhielten seit März 2009 alle Patienten eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD), welche innerhalb von zwei Tagen nach dem Eingriff vorgenommen wurde. Das Ergebnis der ÖGD wurde klassifiziert in keine Läsion, minimale Läsion (Erythem mit intakter Mukosa), Ulzeration oder Perforation. War eine thermische Läsion nachweisbar, erfolgte eine

Nahrungskarenz für mindestens 3 Tage sowie die intravenöse Gabe von Protonenpumpeninhibitoren in therapeutischer Dosierung, bis in einer Kontroll-Endoskopie eine Abheilung der Läsion nachgewiesen werden konnte.

Vor der Entlassung wurden bei jedem Patienten ein 12-Kanal-EKG und ein 24-Stunden-Langzeit-EKG durchgeführt, um ein Früh-Rezidiv von VHF auszuschließen.

Regelhaft wurden die Patienten zwei Tage nach dem Eingriff aus dem Krankenhaus entlassen. Eine Fortsetzung der antiarrhythmischen Therapie und die systemische Antikoagulation wurden für mindestens drei Monate empfohlen. Die anschließende Fortführung der oralen Antikoagulation ergab sich aus dem individuellen Risiko ein thrombembolisches Ereignis zu erleiden, berechnet nach dem CHA₂DS₂-VASc-Score. Die Durchführung eines erneuten 12-Kanal EKGs, einer Echokardiographie und eines Langzeit-EKGs wurde in einem zeitlichen Abstand von 1, 3 und 6 Monaten nach Ablation empfohlen.

2.2.4. Erneute Ablationen bei Rezidiv einer atrialen Tachyarrhythmie

Patienten mit symptomatischem Arrhythmie rezidiv wurde eine erneute Ablationsprozedur empfohlen. Bei einer erneuten Ablation wurden die Pulmonalvenen auf eine Rekonnektion untersucht und gegebenenfalls Lücken in den vormals angelegten Ablationslinien um die Pulmonalvenen aufgesucht und erneuert geschlossen. Das Aufsuchen und Schließen der Lücken in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen erfolgte dabei unabhängig davon, ob die Patienten mit VHF oder einer anderen Herzrhythmusstörung (z.B. typischem rechtsatrialen Vorhofflattern) zur Wiederaufnahme kamen.

Bei der Lokalisation der Lücken wurde zwischen superior, anterior-superior, anterior-inferior, inferior, posterior-inferior und posterior-superior unterschieden.

Lineare Läsionen wurden nur zur Behandlung von Reentry-Tachykardien ablatiert. CFAEs wurden ablatiert, wenn ein Patient entweder isolierte Pulmonalvenen bei der erneuten Ablation hatte oder er nach Isolation der Pulmonalvenen nicht mittels elektrischer Kardioversion in den Sinusrhythmus überführbar war.

Die Durchführung einer erneuten Ablation wurde jeweils manuell vorgenommen. Das vorher beschriebene Prinzip der Pulmonalvenenisolation wurde dabei analog angewendet.

2.3. Datenerhebung

2.3.1. Patientendaten und Prozedurdaten

Die Basisdaten der Patienten und die Prozedurparameter wurden prospektiv erhoben, die Komplikationen nach Katheterablation wurden aus den vorliegenden Entlassungsberichten erhoben. Bei erneuten Ablationen wurde die Lokalisation der Lücken in den ehemals angelegten Ablationslinien anhand der Prozedurdokumentationen erhoben.

Die Prozedurdauer umfasste den gesamten Zeitraum von der Punktion, über die elektrophysiologische Untersuchung mit anschließender Ablation, bis zum Entfernen der Schleusen.

Signifikante Komplikationen wurden definiert als Ereignisse, die zu anhaltenden Schäden oder zum Tod führten, eine ärztliche Intervention erforderten, oder den Krankenhausaufenthalt um mehr als 48 Stunden verlängern (Calkins et al. 2012).

2.3.2. Nachbeobachtung

Ein 12-Kanal-EKG wurde nach 1, 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt. Im Anschluss wurden zweimal jährliche kardiologische Kontrollen inklusive 24-Stunden-Langzeit-EKG empfohlen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle Patienten telefonisch zu erneuten Herzrhythmusstörungen, aktueller Medikation, Komplikationen und weiteren Ablationsbehandlungen befragt. Zudem wurden der aktuellste kardiologische Arztbrief sowie das aktuelle 24-Stunden-Langzeit-EKG angefordert. Sofern innerhalb der letzten 6 Monate kein Langzeit-EKG durchgeführt wurde, wurden die

Patienten gebeten ein aktuelles Langzeit-EKG bei ihrem behandelnden Kardiologen oder alternativ in unserer Abteilung durchführen zu lassen.

Konnten die Patienten telefonisch nicht erreicht werden, wurde ein Fragebogen mit o.g. Fragen an Hausarzt und Patient geschickt.

Als Rezidiv wurde jede im EKG, Langzeit-EKG, Event Rekorder oder Herzschrittmacher dokumentierte, über 30 s andauernde Vorhofflimmerepisode, atriale Tachykardie oder linksatriales Vorhofflattern gewertet. Typisches rechtsatriales Vorhofflattern wurde nicht als Rezidiv gewertet.

2.4. Statistische Methodik

Metrische Variablen wurden mit Median, unterem und oberem Quartil dargestellt. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Mann Whitney Test und Unterschiede zwischen drei Gruppen mit dem Kruskal Wallis Test geprüft.

Kategorielle Daten wurden mit absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Unterschiede zwischen zwei bzw. drei Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat Test bzw. mit Fisher's exaktem Test bei geringen Zellenbesetzungen getestet.

Das rezidivfreie Überleben wurde mit der Kaplan-Meier Methode errechnet. Unterschiede im rezidivfreien Überleben zwischen zwei oder drei Gruppen wurden mit dem Log-Rank Test geprüft. Der Zusammenhang zwischen den Variablen wurde mit p-Wert und Hazard Ratio inklusive 95% Konfidenzintervall dargestellt.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig berechnet. Unterschiede zwischen mehreren Gruppen wurden auf einem Signifikanzniveau von 0.05 getestet; für multiple Vergleiche zwischen Gruppen wurden Bonferroni adjustierte Signifikanzniveaus verwendet. Alle Berechnungen wurden mit der statistischen Software SAS (SAS Institute Inc., Version 9.2, Cary, NC, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientencharakteristika

Im Zeitraum November 2007 bis Dezember 2010 wurden in der Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg, 161 Patienten mittels robotisch gesteuerter zirkumferentieller Pulmonalvenenisolation behandelt.

Hiervon waren 119 Patienten (73,9%) männlich. Das mittlere Alter betrug im Median 63,2 (54,4-68) Jahre. 108 Patienten (67,1%) wiesen paroxysmales VHF auf, 38 (23,6%) persistierendes VHF und 15 Patienten (9,3%) langanhaltend-persistierendes VHF. Das VHF bestand anamnestisch seit 60 (24-118) Monaten. Vor der ersten Ablation wurden die Patienten mit 2 (1-2) Antiarrhythmika der Klassen I, II und III behandelt, darunter 23% der Patienten (38/161) mit Amiodaron.

50 Patienten (31,1%) wiesen einen CHADS₂-Score von 0 auf, bei 81 Patienten (50,3%) betrug der CHADS₂-Score 1 und 30 Patienten (18,6%) hatten einen CHADS₂-Score von ≥ 2 . Im Median lag der CHADS₂-Score bei 1.

Die Größe des linken Vorhofs betrug im Median 43 (40-46) mm. Bei Patienten mit paroxysmalem VHF zeigte sich ein signifikant niedrigerer medianer linksatrialer Durchmesser im Vergleich zu Patienten mit persistierendem VHF (41 (39-45) mm vs 43,5 (41-50) mm, $p \leq 0,01$). Die Basisdaten der Gesamtpopulation sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 2 gibt eine Gegenüberstellung der Basisdaten der unterschiedlichen Patientengruppen entsprechend dem vorherrschenden Vorhofflimmertyp wieder.

	CPVI mit robotisch gesteuerter Navigation (n=161)
Männer, n (%)	119 (73,9)
Alter (Jahre)	63,2 (54,4-68)
Paroxysmales VHF, n (%)	108 (67,1)
Persistierendes VHF, n (%)	38 (23,6)
Langanhaltend-persistierendes VHF, n (%)	15 (9,3)
Dauer der VHF-Anamnese (Monate)	60 (24-118)
Anzahl ineffektiver Antiarrhythmika (n)	2 (1-2)
Linksatrialer Durchmesser (mm)	43 (40-46)
CHADS₂-Score	1 (0-1)
Arterieller Hypertonus, n (%)	104 (64,6)
Diabetes mellitus, n (%)	11 (6,8)
Koronare Herzerkrankung, n (%)	24 (14,9)
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	3 (1,9)
Klappenvitium, n (%)	10 (6,2)
Vorangegangener TIA/Schlaganfall, n (%)	18 (11,2)

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Vorerkrankungen der Gesamtpopulation. VHF, Vorhofflimmern; TIA, transitorisch ischämische Attacke

	parox. VHF (n=108)	pers. VHF (n=38)	I-pers. VHF (n=15)	parox. VHF vs. pers. VHF p-Wert	pers. VHF vs. I-pers. VHF p-Wert
Frauen, n (%)	32 (29,6)	10 (26,3)	0 (0)	0,70	0,046
Alter (Jahre)	61,4 (53,5-68,0)	64,7 (55,0-69,0)	64,2 (50,1-66,2)	0,35	0,54
Dauer der VHF- Anamnese (Monate)	60,0 (36,0-120,0)	48,0 (12,0-120,0)	48,0 (16,0-84,0)	0,07	0,73
Anzahl ineffektiver AA (n)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	0,61	1
Linksatrialer Diameter (mm)	41,0 (39,0-45,0)	43,5 (41,0-50,0)	48,0 (45,0-52,0)	< 0,01	0,10
CHADS₂-Score	1 (0-1)	1 (0-1)	1 (1-2)	0,49	0,52
Arterieller Hypertonus, n (%)	66 (61,1)	28 (73,7)	10 (66,7)	0,16	0,74
Diabetes mellitus, n (%)	6 (5,6)	4 (10,5)	1 (6,7)	0,29	1,0
KHK, n (%)	14 (13)	7 (18,4)	3 (20)	0,41	1
Klappenvitium, n (%)	6 (5,6)	3 (7,9)	1 (6,7)	0,7	1
Dilatative Kardiomyopathie, n (%)	1 (0,9)	0	2 (13,3)	1	0,076
TIA, n (%)	6	2	1	1	1
Schlaganfall, n (%)	4	3	2	0,38	0,61

Tabelle 2: Patientencharakteristika und Vorerkrankungen der verschiedenen Vorhofflimmertypen. VHF, Vorhofflimmern; parox. VHF, paroxysmales Vorhofflimmern; pers. VHF, persistierendes Vorhofflimmern; I-pers. VHF, langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern; AA, Antiarrhythmika, KHK, Koronare Herzkrankheit, TIA, transitorisch ischämische Attacke.

3.2. Prozedurdaten

Zur Isolation der Pulmonalvenen waren im Median 31 (25-38) RF-Applikationen nötig, davon 14 (12-19) für die LPV und 15 (12-19) für die RPV.

Die Prozedurdauer betrug 180 (152-220) Minuten und die Durchleuchtungszeit lag bei 15,3 (11,3-18,5) Minuten. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Prozedurzeiten zwischen den drei verschiedenen Vorhofflimmertypen.

	parox. VHF (n=108)	pers. VHF (n=38)	l-pers. VHF (n=15)	parox. VHF vs. pers. VHF p-Wert	pers. VHF vs. l-pers. VHF p-Wert
Prozedurdauer (Minuten)	180 (150-225)	180 (159-205)	205 (165-230)	0,76	0,14
Durchleuchtungs- dauer (Minuten)	15,5 (11,3-19,8)	14,9 (11,3-17,2)	15,3 (11,6-19,0)	0,38	0,67
Anzahl RF- Applikationen gesamt (n)	31,5 (26-42)	31 (24-35)	33 (26-40)	0,059	0,12

Tabelle 3: Prozedurdaten für die verschiedenen Vorhofflimmertypen. VHF, Vorhofflimmern; parox. VHF, paroxysmales Vorhofflimmern; pers. VHF, persistierendes Vorhofflimmern; l-pers. VHF, langanhaltend persistierendes Vorhofflimmern; RF, Radiofrequenz

Zusätzlich zur CPVI wurde bei 19 Patienten (11,8%) zur Therapie von typischem Vorhofflattern eine Blockade des rechtsatrialen Isthmus durchgeführt. Bei vier Patienten (2,5%) wurde trotz erfolgreicher Pulmonalvenenisolation aufgrund weiter anhaltendem VHF nach erfolglosem intraprozeduralem Kardioversionsversuch eine Ablation von CFAE vorgenommen, bei drei Patienten (1,9%) wurde zur Behandlung von linksatrialem perimitralem Vorhofflattern eine linksatriale Isthmuslinie abladiert. Bei zwei Patienten (1,3%) konnte intraprozedural zudem eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie nachgewiesen werden, weswegen bei diesen beiden Patienten zusätzlich der slow-pathway abladiert wurde.

3.3. Komplikationen

Bei insgesamt 7 von 161 Patienten (4,3%) traten Komplikationen auf.

Bei 3/161 Patienten (1,9%) trat eine Perikardtamponade auf. Bei zwei dieser Patienten war eine umgehende Perikardpunktion mit Einbringen eines Pigtail-Katheters ins Perikard ausreichend, um die Perikardtamponade zu drainieren; bei beiden Patienten führte dies zu einer raschen Stabilisierung der hämodynamischen Situation ohne weitere Nachblutung im Verlauf und ohne Nachweis eines erneuten Perikardergusses. Einer dieser beiden Patienten erlitt zudem einen Kleinhirninfrakt. Die neurologische Symptomatik zeigte sich jedoch rasch rückläufig und der Patient konnte beschwerdefrei entlassen werden. Bei dem dritten Patienten mit Perikardtamponade war ein kardiochirurgischer Eingriff erforderlich, welcher am gleichen Tag komplikationslos vorgenommen werden konnte.

Bei einem Patienten (1/161, 0,6%) trat 14 Tage nach Ablation eine symptomatische Ösophagusperforation auf. Diese wurde durch Einlage eines Ösophagusstents, der intravenösen Gabe von Protonenpumpenhemmern, einer Antibiose sowie parenteraler Ernährung über 4 Wochen erfolgreich behandelt. Nach Abheilung der Perforation konnte der Stent nach 67 Tagen wieder entfernt werden. Eine atrio-ösophageale Fistel oder Mediastinitis konnte mittels CT-Thorax ausgeschlossen werden.

Bei einem Patienten (1/161, 0,6%) trat postinterventionell eine Aspirationspneumonie auf, welche antibiotisch behandelt wurde. Bei einem weiteren Patienten (1/161, 0,6%) trat eine Leistenblutung mit Hämatombildung und einem Hb-Abfall von über 4 mg/dl auf, welcher die Transfusion von 2 Erythrozytenkonzentraten notwendig machte. Nach Punktion der V. subclavia entstand bei einem Patienten (1/161, 0,6%) ein Hämatothorax. Es erfolgte die Anlage einer Bülaudrainage, welche nach erfolgreicher Therapie nach sechs Tagen wieder entfernt werden konnte.

Alle Patienten konnten beschwerdefrei und ohne bleibende Residuen entlassen werden.

3.3.1. Thermische Läsionen

Bei insgesamt 69 von 161 Patienten wurde nach dem Eingriff eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD) durchgeführt. Hierbei war bei 53 Patienten (76,8%) keine thermische Läsion nachweisbar, 10 Patienten (14,5%) wiesen oberflächliche thermische Läsionen (Erythem) auf, bei fünf Patienten (7,2%) zeigte sich ein thermisches Ulcus und ein Patient (1,4%) entwickelte eine Ösophagusperforation.

Sechs der insgesamt 69 durchgeführten ÖGDs erfolgten bei Patienten, die mit 30 W an der Hinterwand ablatiert wurden. Dort zeigte sich bei 1/6 Patienten keine thermische Läsion, bei 1/6 Patienten eine minimale thermische Läsion, bei 3/6 Patienten (50%) ein thermisches Ulcus und ein Patient entwickelte eine Ösophagusperforation. Die weiteren 63 ÖGDs erfolgten bei Patienten, die mit einer reduzierten Energie von 20 W an der Hinterwand behandelt wurden. In diesen 63 ÖGDs war bei 52/63 (82,5%) Patienten keine thermische Läsion nachweisbar, bei neun Patienten (14,3%) eine oberflächliche thermische Läsion und bei zwei Patienten (3,2%) ein thermisches Ulcus. Eine Ösophagusperforation trat nicht auf.

Dies ergibt eine signifikante Reduktion ($p \leq 0,01$) der Ösophagusulcera nach Energiereduktion auf 20 W gegenüber 30 W.

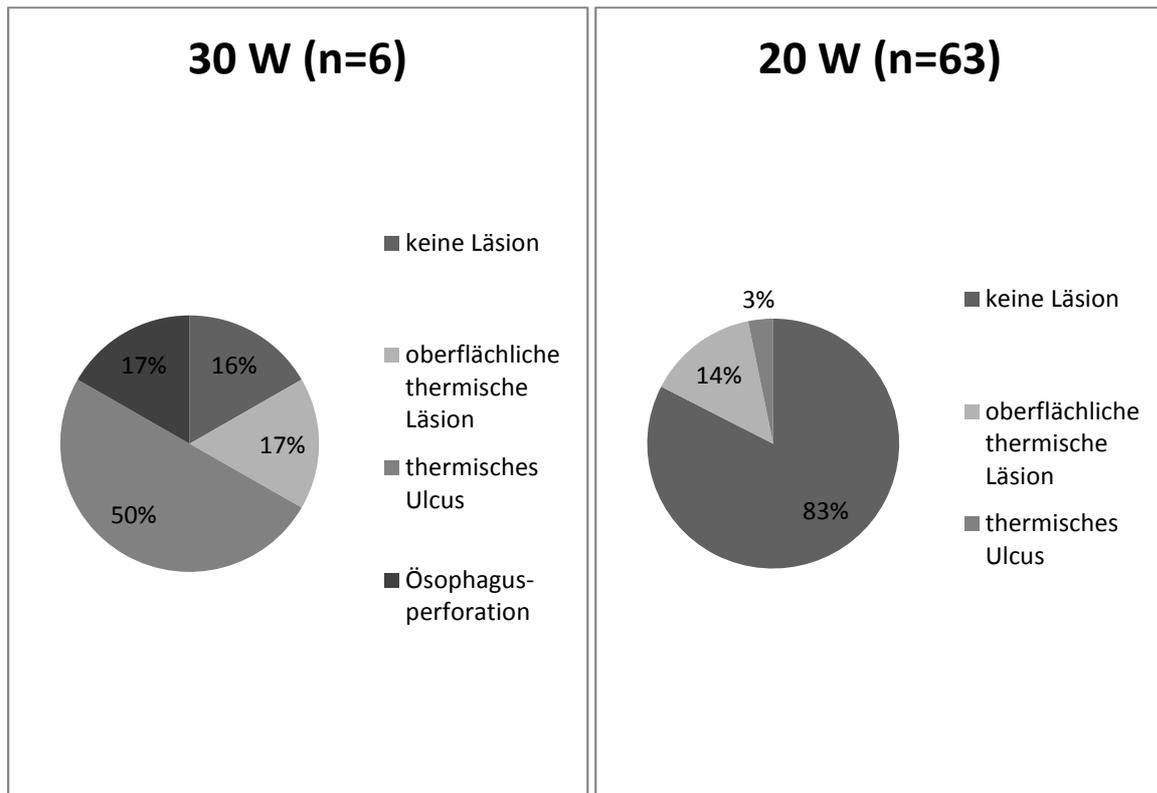


Abbildung 1: Prozentuale Verteilung von Ösophagusläsionen bei 30 und bei 20 Watt an der Hinterwand des linken Vorhofs.

3.4. Ergebnisse der Nachbeobachtung

3.4.1. Akuter Ablationserfolg

Bei allen 161 Patienten konnte eine erfolgreiche Isolation aller vier Pulmonalvenen vorgenommen werden. Damit wurde der Endpunkt einer kompletten elektrischen Isolation der Pulmonalvenen bei allen Patienten (100%) erreicht.

3.4.2. Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Median 26 (13 – 31,7) Monate. Bei 156/161 Patienten (96,9%) konnte die Nachbeobachtung durchgeführt werden, fünf Patienten konnten nicht erreicht werden und wurden somit als „lost to Follow-up“ gewertet.

3.4.3. Erfolgsrate nach dem ersten Eingriff

Nach dem ersten Eingriff waren 104/156 Patienten (66,7%) frei von Vorhofflimmer-Rezidiven. 98 Patienten (62,8%) zeigten über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum einen stabilen Sinusrhythmus, davon 21 Patienten (21,4%) mit Einnahme von antiarrhythmischer Medikation. Sechs Patienten (3,8%) entwickelten rechtsatriales typisches Vorhofflattern. Bei vier von diesen Patienten wurde eine erfolgreiche Ablation des kavotrikuspidalen Isthmus mit Erreichen eines bidirektionalen Blocks vorgenommen.

Von den 52 Patienten mit Rezidiv wurde bei 36 Patienten (23,1%) eine oder mehrere Episoden von paroxysmalem VHF dokumentiert, bei vier Patienten (2,6%) kam es zum Rezidiv eines persistierenden VHF und bei 12 Patienten (7,7%) trat eine linksatriale Tachykardie auf.

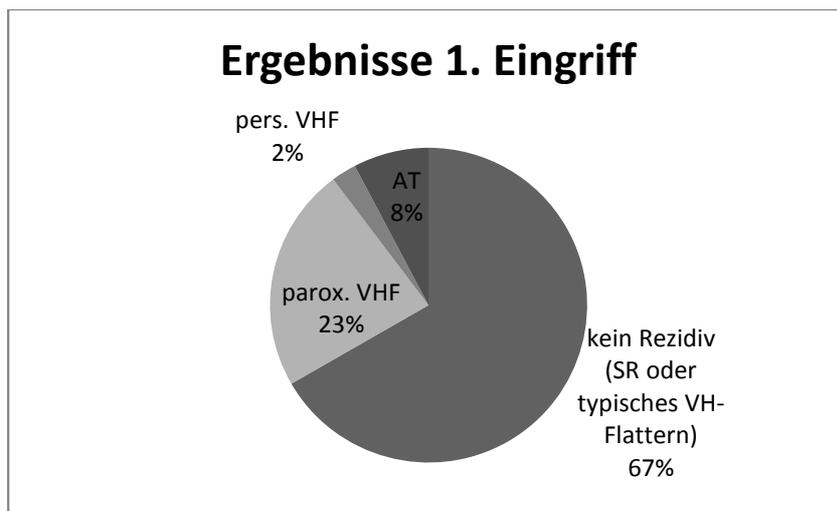


Abbildung 2: Ergebnisse nach dem 1.Eingriff. parox. VHF, paroxysmales Vorhofflimmern; pers. VHF, persistierendes Vorhofflimmern; AT, atriale Tachykardie; SR, Sinusrhythmus; VH-Flattern, Vorhofflattern

Von den 103 Patienten mit initial paroxysmalem VHF zeigten sich nach dem ersten Eingriff 75 Patienten (72,8%) frei von Rezidiven, davon 15 (20%) unter antiarrhythmischer Therapie. Bei persistierendem VHF waren es 23/38 Patienten (60,5%), darunter 5 (21,7%) mit Antiarrhythmika-Therapie und von den Patienten mit langanhaltend-persistierendem VHF waren 6/15 (40%) in stabilem Sinusrhythmus, davon 3 (50%) mit Einnahme von antiarrhythmischer Medikation.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Vorhofflimmertypen waren dabei nicht signifikant (paroxysmales VHF vs persistierendes VVHF $p=0,19$; paroxysmales VHF vs langanhaltend-persistierendes VHF $p=0,034$ (Bonferroni adjustiertes Signifikanzniveau bei Subgruppentests $0,05:3=0,0167$, d.h. nicht signifikant); persistierendes VHF vs langanhaltend-persistierendes VHF $p=0,30$).

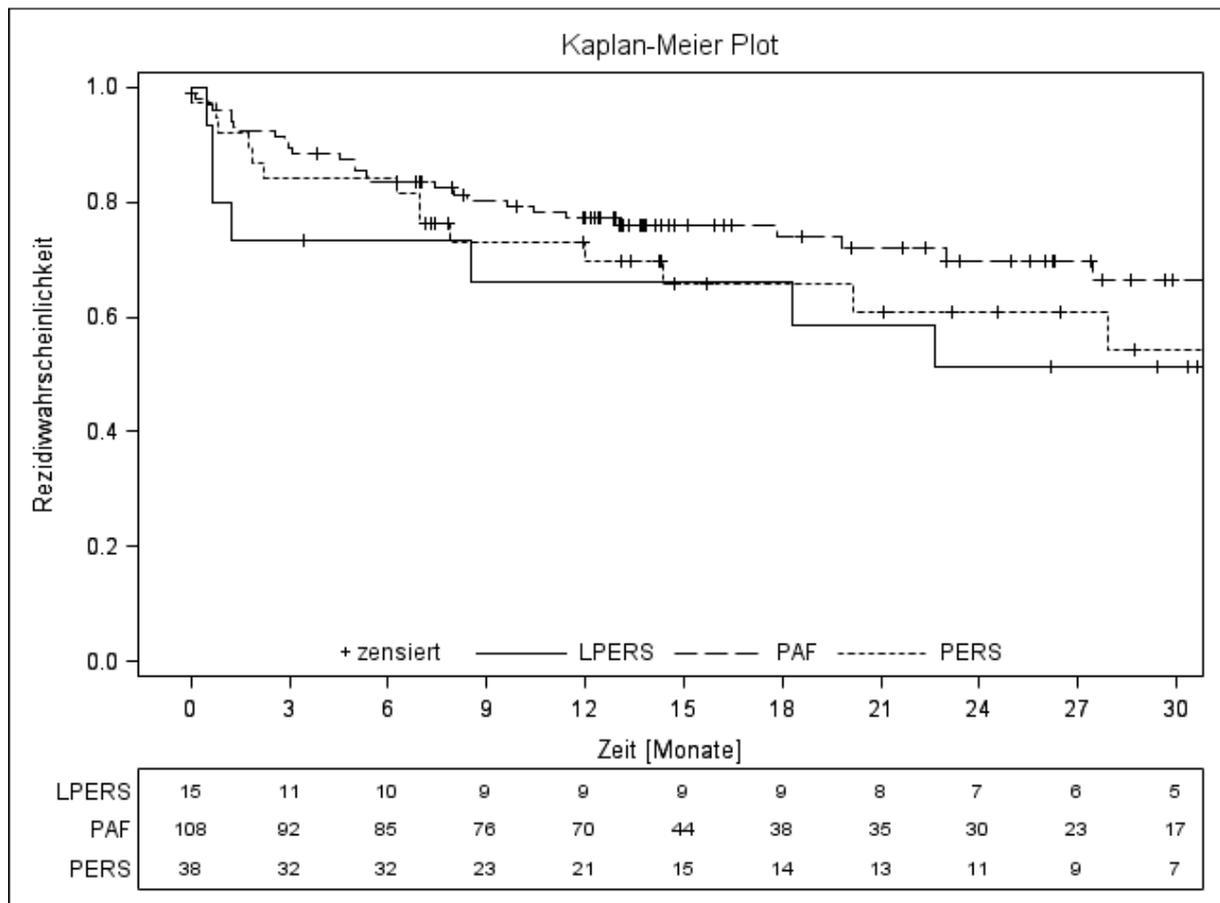


Abbildung 3: Ergebnisse der Nachbeobachtung der verschiedenen Vorhofflimmertypen: Zeit bis zum ersten Rezidiv. PAF, paroxysmales Vorhofflimmern; PERS, persistierendes Vorhofflimmern, LPERS, langanhaltend-persistierendes Vorhofflimmern

3.4.4. Erneute Eingriffe

Von 52 Patienten mit Rezidiv von VHF bzw. dem Auftreten einer atrialen Tachykardie nach der ersten Ablation stimmten 37 Patienten (71%) einem erneuten Eingriff zu.

25/37 (67,6%) Patienten waren nach dem erneuten Eingriff über die weitere Nachbeobachtungsdauer in stabilem SR, sieben Patienten (18,9%) erlitten mindestens eine erneute Episode von paroxysmalem VHF, ein Patient (2,7%) zeigte persistierendes VHF und zwei Patienten (5,4%) eine atriale Tachykardie. Zwei Patienten (5,4%) entwickelten rechtsatriales typisches Vorhofflattern, welches nicht als Rezidiv gewertet wurde.

Sieben Patienten stimmten im Verlauf einer dritten Ablation zu. Außerdem wurde bei zwei Patienten ein erneuter Eingriff aufgrund von typischem Vorhofflattern durchgeführt. 6/7 (85,7%) Patienten zeigten sich nach dem 3. Eingriff frei von Rezidiven, ein Patient erlitt weitere Episoden von paroxysmalem VHF.

3.4.5. Erfolgsrate nach multiplen Eingriffen

Zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach im Median 26 (13 – 31,7) Monaten waren 137/156 Patienten (87,8%) frei von Rezidiven. Dafür waren bei sieben Patienten drei Eingriffe notwendig, 37 Patienten erhielten zwei Eingriffe.

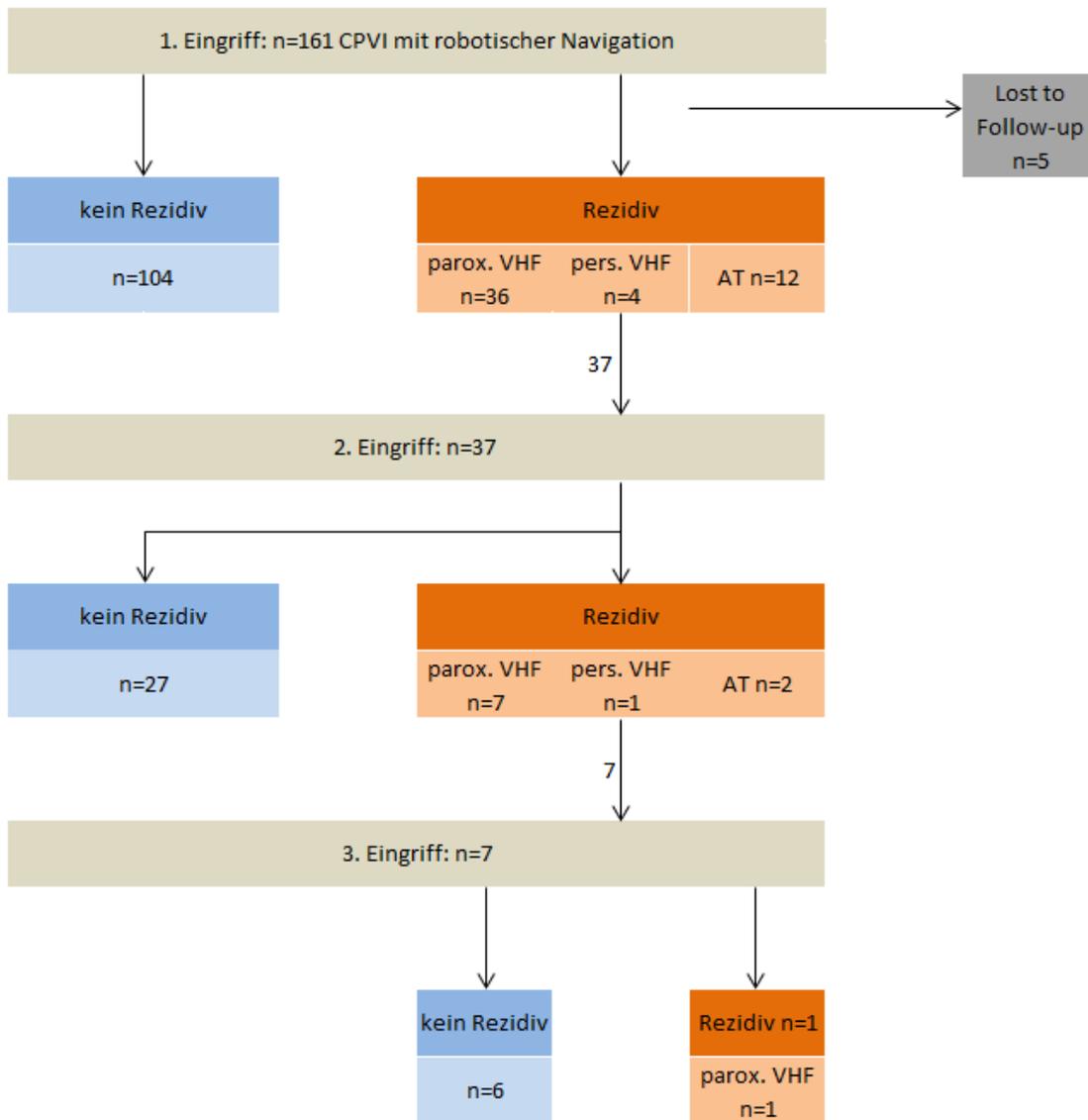


Abbildung 4: Flussdiagramm zu den Ergebnissen nach der 1., 2. und 3. Ablation. AT, atriale Tachykardie; parox. VHF, paroxysmales Vorhofflimmern; pers VHF, persistierendes Vorhofflimmern

3.5. Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien

Bei 37/161 (23%) Patienten wurde auf Grund eines Rezidivs eine erneute Ablation vorgenommen. Bei vier Patienten (2,5%) erfolgte ein weiterer Eingriff auf Grund von typischem Vorhofflattern. Im Rahmen der Vorhofflatter-Ablation wurden auch ohne erneute Symptome oder Dokumentation von VHF die Pulmonalvenen auf eventuelle Rekonnektion überprüft.

Während der insgesamt 41 erneuten Ablations-Prozeduren wurden 79 Lücken in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen identifiziert, davon 38 (48,1%) an den RPV und 41 (51,9%) an den LPV.

Alle Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv zeigten auch mindestens eine Lücke in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen. Bei drei Patienten waren alle Pulmonalvenen isoliert. Bei diesen Patienten war als Rezidiv kein VHF, sondern jeweils eine atriale Tachykardie nachweisbar, weswegen die Blockade des linksatrialen Isthmus sowie die Ablation einer Dachlinie vorgenommen wurde. Bei 23 Patienten (56,1%) war mindestens eine Lücke sowohl an den LPV als auch an den RPV nachweisbar, bei 10 Patienten (24,4%) nur an den LPV und bei 5 Patienten (12,2%) nur an den RPV. 12 Patienten (29,3%) wiesen nur eine Lücke auf, 14 Patienten (34,1%) 2 Lücken, 9 Patienten (22%) 3 Lücken und 3 Patienten (7,3%) 4 Lücken.

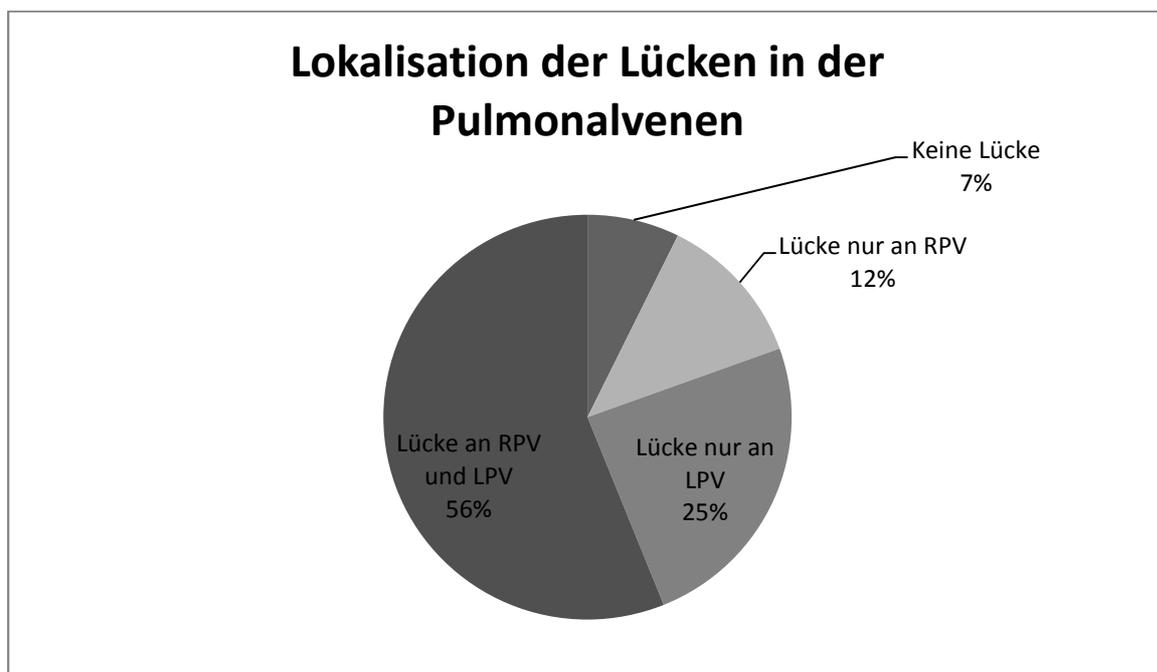


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung des Lokalisation der Lücken in den Pulmonalvenen. LPV, linke (laterale) Pulmonalvenen; RPV, rechte (septale) Pulmonalvenen

Bei den RPV waren die Lücken vornehmlich posterior lokalisiert, davon 12/38 (31,6 %) posterior-superior und 10/38 (26,3%) posterior-inferior. Bei den LPV lagen 34,1% der Lücken anterior-inferior und 26,8% (11/41) anterior-superior.

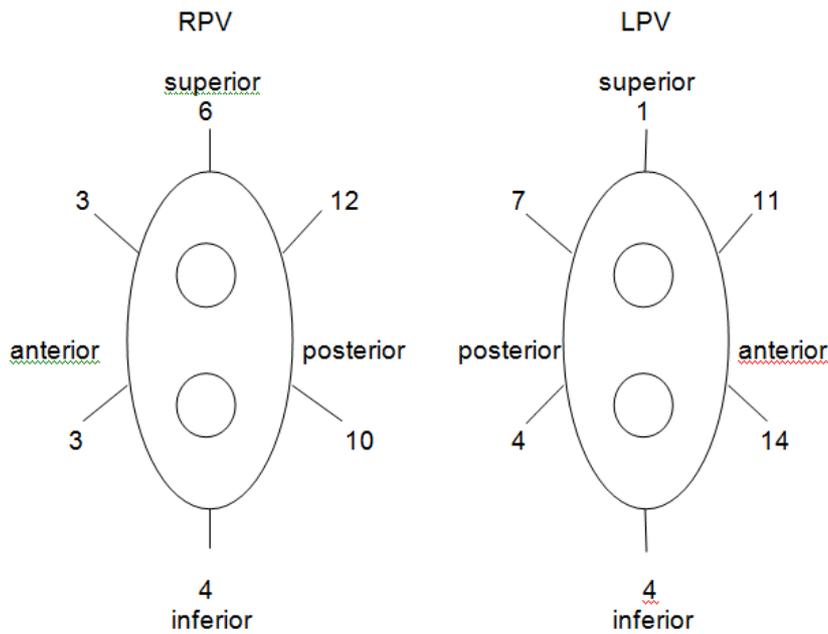


Abbildung 6: Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien beim 2. Eingriff.

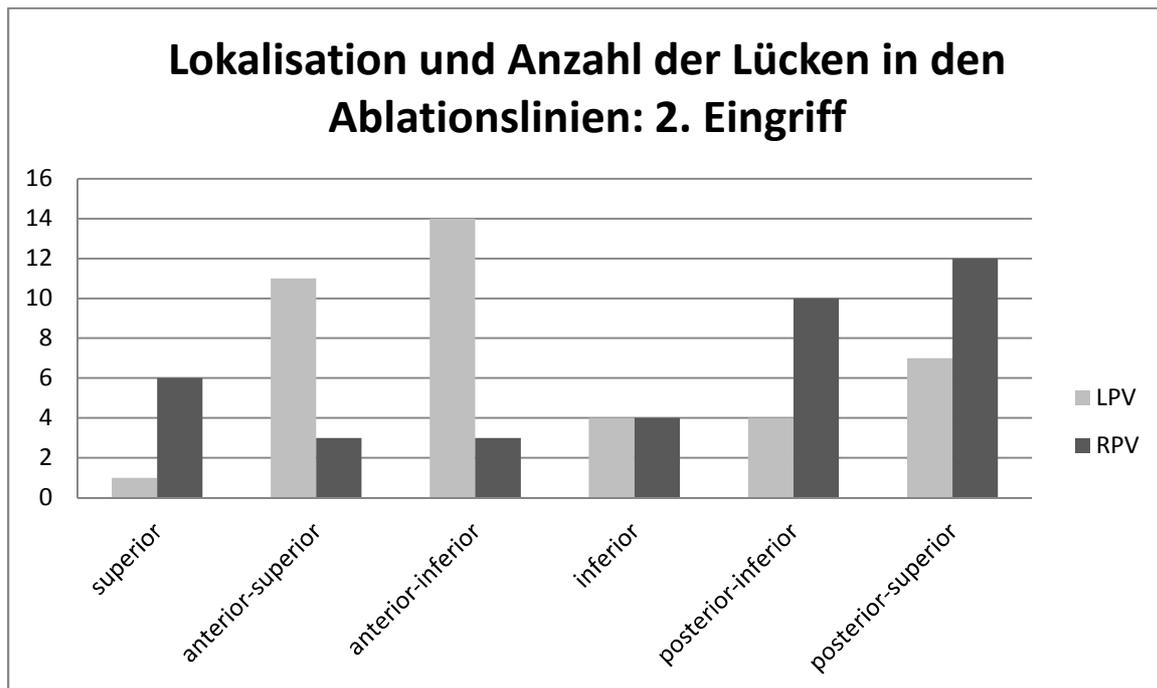


Abbildung 7: Lokalisation und Anzahl der Lücken in den Ablationslinien beim 2. Eingriff.

Bei 9 Patienten wurde ein dritter Eingriff durchgeführt, davon bei zwei Patienten auf Grund von typischem Vorhofflattern. Bei zwei Patienten waren alle Pulmonalvenen isoliert, bei ihnen erfolgte die Ablation des linksatrialen Isthmus bei atrialer Tachykardie. Bei der dritten Ablationsprozedur wurden insgesamt acht Lücken

ermittelt, davon zwei (25%) in den RPV und sechs (75%) in den LPV. 5/7 Patienten (71,4%) wiesen ausschließlich Lücken in der LPV auf, 2/7 (28,6 %) nur in den RPV.

Bei den RPV waren beide Lücken posterior-superior lokalisiert, bei den LPV lagen alle Lücken anterior (4 Lücken anterior-superior, 2 Lücken anterior-inferior).

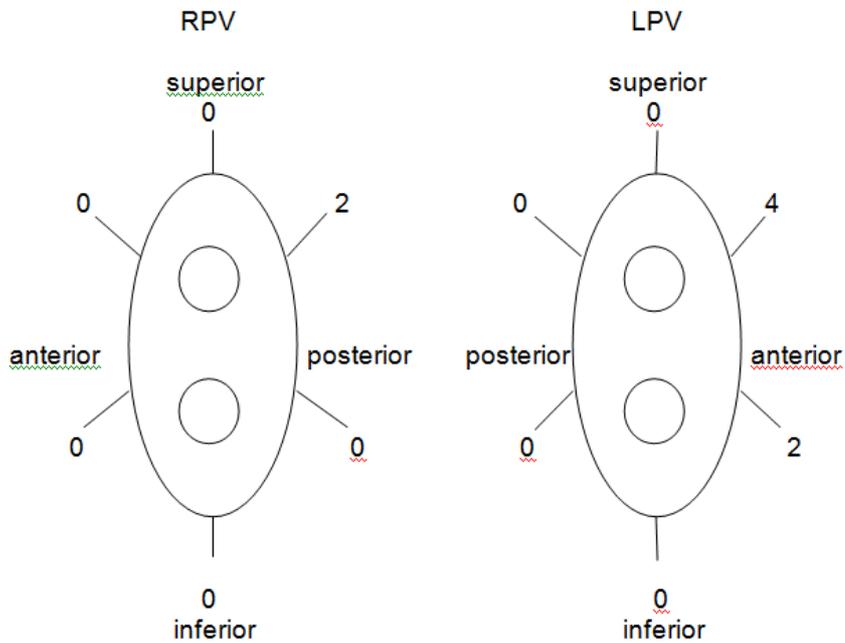


Abbildung 8: Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien beim 3. Eingriff.

Lücken	2. Eingriff		3. Eingriff	
	LPV	RPV	LPV	RPV
Superior	1	6	0	0
anterior- superior	11	3	4	0
anterior- inferior	14	3	2	0
Inferior	4	4	0	0
posterior- inferior	4	10	0	0
posterior- superior	7	12	0	2
Gesamt	41	38	6	2

Tabelle 4: Übersicht über die Lokalisation und Anzahl der Lücken in den Ablationslinien im 2. und 3. Eingriff. LPV, linke (laterale) Pulmonalvenen; RPV rechte (septale) Pulmonalvenen

4. Diskussion

4.1. Ergebnisse der Nachbeobachtung

4.1.1. Erfolgsrate nach dem ersten Eingriff

Der akute Ablationserfolg einer radiofrequenzbasierten Pulmonalvenenisolation liegt bei den meisten Studien -wie auch in dieser Studie- sowohl für die manuelle als auch die robotisch geführte Ablation bei nahezu 100% (Hlivak et al. 2011, Pokushalov et al. 2011, Rillig et al. 2010a, Tilz et al. 2010b).

Im Gegensatz dazu variieren die Langzeit-Erfolgsraten nach Pulmonalvenenisolation deutlich und sind insbesondere abhängig von der Art des Vorhofflimmerns, der Ablationstechnik und der Dauer des Nachbeobachtungszeitraums. Im Allgemeinen ist die Erfolgsrate bei paroxysmalem VHF im Vergleich zu persistierendem oder langanhaltend-persistierendem VHF am höchsten. Mit steigender Nachbeobachtungsdauer sinkt die Erfolgsquote jedoch deutlich.

In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Gesamtpopulation nach dem ersten Eingriff während eines Nachbeobachtungszeitraumes von im Median 26 Monaten eine Erfolgsrate von 66,7%. Patienten mit paroxysmalem VHF wiesen mit 72,8% eine höhere Erfolgsrate auf als Patienten anderer Vorhofflimmertypen (60,5% bei persistierendem VHF und 40% bei langanhaltend-persistierendem VHF), auch wenn sich die Unterschiede bedingt durch die teils geringe Größe der Patientengruppen als nicht signifikant erwiesen.

Pokushalov et al. publizierten Erfolgsquoten für die manuelle Pulmonalvenenisolation von 68% bei paroxysmalem VHF und 48% bei persistierendem VHF nach einjährigem Nachbeobachtungszeitraum (Pokushalov et al. 2011).

Ouyang et al. erzielten bei Patienten mit paroxysmalem VHF nach manueller CPVI bei 47% der Patienten einen anhaltenden Sinusrhythmus in einem Nachbeobachtungszeitraum von 4,8 Jahren nach einer einzigen Vorhofflimmer-Ablation (Ouyang et al. 2010). Bei langanhaltend-persistierendem VHF wurden

Erfolgsquoten von nur 33% nach einer Ablation ermittelt (Tilz et al. 2010b). In einer großen weltweiten Studie über manuelle Ablationen aller Vorhofflimmertypen waren nach 10 ± 8 Monaten Nachbeobachtungsdauer insgesamt 76,9% der Patienten im Sinusrhythmus, davon 64,3% ohne Einnahme antiarrhythmischer Medikation. Die Erfolgsraten waren signifikant niedriger bei Patienten mit persistierendem und langanhaltend-persistierendem VHF gegenüber Patienten mit paroxysmalem VHF (Cappato et al. 2010).

In einer am AK St. Georg durchgeführten Studie zur robotisch gesteuerten Ablation mit limitierter Patientenzahl waren 76% der Patienten mit initial paroxysmalem VHF und 68% der Patienten mit persistierendem VHF nach im Median 239 Tagen Nachbeobachtung frei von atrialen Tachyarrhythmien (Schmidt et al. 2009).

Rillig et al. konnten bei 100 robotisch behandelten Patienten mit paroxysmalem und persistierendem VHF nach 6 Monaten Nachbeobachtungsdauer eine Gesamterfolgsrate von 74% zeigen. Bei Patienten mit paroxysmalem VHF waren 83,9% Therapieerfolg zu verzeichnen, bei Patienten mit persistierendem VHF 61,4% (Rillig et al. 2010a). Andere Autoren erzielten im gleichen Nachbeobachtungszeitraum 73% (Steven et al. 2010) bis 76% (Wazni et al. 2009) stabilen Sinusrhythmus ohne antiarrhythmische Medikation.

In einer weiteren Studie mit 100 Patienten mit ausschließlich paroxysmalem VHF zeigten sich nach 15-monatigem Beobachtungszeitraum nach robotischer Pulmonalvenenisolation 63% der Patienten frei von atrialen Arrhythmien (Hlivak et al. 2011).

DiBiase et al. verglichen in ihrer Studie 193 robotisch behandelte Patienten mit paroxysmalem oder persistierendem VHF mit 197 Patienten in der Kontrollgruppe, die sich einer manuellen Pulmonalvenenisolation unterzogen. Nach $14,1 \pm 1,3$ Monaten Nachbeobachtungzeit lag die Erfolgsrate ohne antiarrhythmische Medikation bei 72% in der robotischen Gruppe und 70% in der Kontrollgruppe. Mit Einnahme zuvor ineffektiver Antiarrhythmika stieg die Erfolgsrate auf 85% bzw. 81% (DiBiase et al. 2009b).

Diese Vergleiche zeigen, dass die Erfolgsrate der vorliegenden Studie im Rahmen der übrigen bisher publizierten Ergebnisse der manuellen und robotisch gesteuerten Pulmonalvenenisolation liegt. Auch in dieser Studie sind die Erfolgsquoten bei Patienten mit paroxysmalem VHF am höchsten, signifikante Unterschiede im Vergleich zu Patienten mit persistierendem oder langanhaltend-persistierendem VHF zeigen sich, möglicherweise aufgrund der limitierten Patientenzahlen in den Gruppen der Patienten mit persistierendem oder langanhaltend-persistierendem VHF, jedoch nicht.

Bei einigen zum Vergleich herangezogenen Studien zeigt sich ein etwas höherer Therapieerfolg als in der vorliegenden Arbeit. Diese Studien weisen jedoch einen zum Teil deutlich kürzeren Nachbeobachtungszeitraum auf. Ein weiterer Erklärungsansatz ist die in dieser Studie fehlende „blanking period“, eine definierte Zeitspanne nach Ablation, in der erneute Rhythmusstörungen nicht als Rezidive gewertet werden, begründet durch die mangelnde Vorhersagekraft der frühen Rezidive auf langfristiges Therapieversagen (Joshi et al. 2009). Dadurch wurden in der vorliegenden Arbeit alle Patienten mit erneutem VHF kurze Zeit nach der initialen Ablation bereits als Therapieversager eingestuft und erhielten häufig eine erneute Ablation, was zu entsprechend höheren Rezidivraten als in Studien mit „blanking period“ führt.

4.1.2. Erneute Ablationen bei Rezidiv

Häufigster Grund für ein Vorhofflimmer-Rezidiv sind Lücken in der Ablationslinie und somit eine elektrische Rekonnektion zwischen Pulmonalvene und linkem Atrium. Bei freiwilligen invasiven Nachuntersuchungen unabhängig von einem Vorhofflimmerrezidiv fanden Willems et al. in 69 von 160 (43%) initial isolierten Pulmonalvenen eine Rekonnektion, wobei die lateralen Pulmonalvenen eine signifikant niedrigere Inzidenz an Rekonnektion aufwiesen als die septalen (Willems et al. 2010).

Bei Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv war bei 80-100% der Patienten eine erneute Leitfähigkeit mindestens einer Pulmonalvene nachzuweisen. Erneute Ablationen, bei

denen die Lücken in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen geschlossen werden, führen deshalb zu weiter steigenden Erfolgsraten (Ouyang et al. 2005a, Ouyang et al. 2005b, Shah et al. 2008, Pokushalov et al. 2011, Willems et al. 2010).

In dieser Arbeit erhielten 41 Patienten eine zweite Ablation. Diese wurden sämtlich mittels manueller Ablation entsprechend dem Klinikstandard durchgeführt. Auch wenn eine andere Herzrhythmusstörung, z.B. typisches Vorhofflattern, zur erneuten Ablation führte, wurde während des Eingriffs nach Lücken in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen gesucht und diese geschlossen; dies wurde vorgenommen, um spätere Vorhofflimmer-Rezidive und somit eventuelle weitere Eingriffe zu vermeiden.

Eine in der Asklepios Klinik St. Georg durchgeführte Studie über eine erneute Leitfähigkeit der Pulmonalvenen nach manueller Pulmonalvenenisolation ergab, dass bei 21 von 26 Patienten (80,8 %) in der zweiten Prozedur eine erneute Leitfähigkeit der Pulmonalvenen gefunden wurde (Ouyang et al. 2005a).

In der vorliegenden Arbeit war im Falle eines Vorhofflimmer-Rezidivs immer eine erneute Leitfähigkeit der Pulmonalvenen nachweisbar.

4.1.3. Erfolgsrate nach multiplen Eingriffen

In dieser Studie waren zum Nachbeobachtungszeitpunkt nach 26 (13 – 31,7) Monaten nach multiplen Eingriffen 87,8% der Patienten rezidivfrei. Dies zeigt eine deutliche Steigerung der Erfolgsrate durch erneute Ablationen.

In zwei weiteren Studien mit robotischer Navigation waren nach einem Nachbeobachtungszeitraum von einem Jahr 81-86% der Patienten frei von VHF mit einer Zahl von durchschnittlich 1,2 bis 1,48 robotischen Prozeduren pro Patient (Hlivak et al. 2011, Willems et al. 2010).

4.2. Lokalisation der Lücken in den Ablationslinien

In dieser Studie waren während der erneuten Ablationen in über 50% der Fälle Lücken in den Ablationslinien sowohl um die septalen als auch um die lateralen Pulmonalvenen nachweisbar. Lagen nur Lücken in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen einer Seite vor, waren diese häufiger lateral als septal lokalisiert. In den Ablationslinien um die septalen Pulmonalvenen waren die Lücken zumeist posterior lokalisiert (57,9%), um die lateralen Pulmonalvenen lagen die Lücken vornehmlich anterior (60,9%).

In einer weiteren Studie zur robotisch gesteuerten Ablation traten die Lücken ebenfalls größtenteils im anterioren Part der lateralen Pulmonalvenen auf (Hlivak et al. 2011).

Bei Willems et al. zeigten die lateralen Pulmonalvenen eine signifikant niedrigere Inzidenz von erneuter Leitfähigkeit gegenüber den septalen Pulmonalvenen (29% vs. 58%, $p=0,001$) (Willems et al. 2010).

Diese Lokalisationen korrelieren größtenteils mit der Katheterstabilität bei robotisch gesteuerter Ablation, welche in einer Studie von Schmidt et al. evaluiert wurde. Dort zeigte sich beidseits eine gute Katheterstabilität superior und inferior. An den RPV war die Stabilität posterior am schlechtesten und bei den LPV im anterioren Part. Die schlechte Stabilität im anterioren Bereich der LPV könnte dadurch erklärt werden, dass dies die am weitesten entfernte Stelle zur transseptalen Punktionsstelle ist und dadurch eine eingeschränkte Erreichbarkeit vorliegt und somit die Katheterstabilität abnimmt (Schmidt et al. 2009).

4.3. Komplikationen

Die Katheterablation von VHF wird im Allgemeinen als sicheres Verfahren angesehen. Bei der Analyse von 45115 überwiegend manuellen Ablationsprozeduren bei 32569 Patienten weltweit ermittelten Cappato et al. 32 Todesfälle, dies entspricht einer Rate von 0,98 Todesfällen pro 1000 Patienten. In

einer weiteren großen Studie meldeten 85 Zentren 741 schwere Komplikationen bei 16309 eingeschlossenen Patienten (4,5%), davon 25 Todesfälle (0,15%), 37 Schlaganfälle (0,22%), 115 TIAs (0,7%) und 213 Perikardtamponaden (1,3%) (Cappato et al. 2009, Cappato et al. 2010).

Aufgrund einer potentiell erhöhten Anpresskraft der Katheterspitze auf das Vorhof-Gewebe durch optimierten Katheter-Wand-Kontakt und fehlendes taktiles Feedback besteht möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Komplikationen bei robotisch gesteuerten Ablationen, insbesondere unter Verwendung von zur manuellen Ablation vergleichbaren Energieeinstellungen. Neben einer Perforation des Myokards mit nachfolgender Perikardtamponade ist die Entstehung einer atrio-ösophagealen Fistel, einer Verbindung zwischen dem linken Atrium und dem Ösophagus, die gefürchtetste Komplikation (DiBiase et al. 2009a, DiBiase et al. 2009b, Stevenson und Saltzman 2009).

Die Balance zwischen effektiven Läsionen und einer niedrigen Komplikationsrate ist abhängig von vielen Faktoren, wie z.B. der abgegebenen Energiemenge, der Applikationsdauer, der Elektrodengröße und dem Anpressdruck der Katheterspitze auf das Endokard. Um das Risiko von Schäden an der Ösophaguswand zu vermindern, wird bei robotisch geführten Ablationen meist eine Energiereduktion an der Vorhofhinterwand in Kombination mit einer Begrenzung der maximalen Ösophagustemperatur durchgeführt (DiBiase et al. 2009a, Tilz et al. 2010a).

Hinsichtlich des Anpressdrucks und der Energiemenge bei robotischen Ablationen wurde in einem Tierversuch die Korrelation zwischen diesen Faktoren und der Inzidenz von Komplikationen evaluiert. Diese Studie zeigte, dass ein Anpressdruck zwischen 20 und 30 g und eine maximale Energie von 40 W zu einer ausreichenden Transmuralität der Läsionen, d.h. zu effektiven Läsionen, führte und dadurch das Risiko von Rezidiven minderte bei zugleich ausreichender Sicherheit (DiBiase et al. 2009a).

Erste Erfahrungen mit dem Hansen System im klinischen Alltag zeigten, dass robotische Ablationen sicher durchzuführen sind, mit vergleichbaren

Komplikationsraten wie bei der manuellen Ablation (DiBiase et al. 2009b, Hlivak et al. 2011, Kautzner et al. 2009).

In der weltweit größten Studie über robotisch gesteuerte Ablationen, bei der 1782 robotische Prozeduren aus insgesamt 12 internationalen Zentren untersucht wurden, ergab sich eine Komplikationsrate von 4,7% (Bai et al. 2012).

In der vorliegenden Studie traten bei 7 Patienten (4,3%) schwere Komplikationen auf. Damit ist die Komplikationsrate dieser Studie mit der in der Literatur angegebenen Häufigkeit von Komplikationen sowohl bei manueller als auch robotisch gesteuerter Pulmonalvenenisolation vergleichbar.

4.3.1. Perikardtampnade

Perikardtampnaden entstehen typischerweise durch Perforation des linken Atriums, entweder durch die reine Kathetermanipulation, oder während der Ablation selbst (Wazni et al. 2009).

Im „Worldwide Survey“ zur manuellen Ablation lag die Inzidenz von Perikardtampnaden bei 1,31% (Cappato et al. 2010). Während erste Studien ein erhöhtes Risiko an Tamponaden bei robotisch gesteuerter CPVI vermuten ließen (Saliba et al. 2008, Wazni et al. 2009), zeigen weitere Studien eine mit manuellen Prozeduren vergleichbare Inzidenz (DiBiase et al. 2009b, Hlivak et al. 2011, Schmidt et al. 2009).

Eine internationale Studie von Bai et al. ergab eine Inzidenz von 1,16% an behandlungsbedürftigen Perikardtampnaden im Rahmen von robotisch durchgeführten Vorhofflimmerablationen (Bai et al. 2012) und somit ein vergleichbares Ergebnis entsprechend der Inzidenz von 1,9% in dieser Studie.

4.3.2. Pulmonalvenenstenosen

Eine weitere mögliche Komplikation der Vorhofflimmerablation ist die Entwicklung einer Pulmonalvenenstenose. Initial wurde insbesondere bei der anfänglich vielfach durchgeführten segmentalen Pulmonalvenenisolation eine hohe Rate von Pulmonalvenenstenosen (bis zu 18%) beschrieben; durch Optimierung der Ablationsstrategie konnte im Verlauf eine deutlich niedrigere Rate von unter 1% erreicht werden (Cappato et al. 2010, Ernst et al. 2003, Schneider et al. 2006).

Wazni et al. zeigten in einer ersten Studie über Pulmonalvenenstenosen bei robotischer Ablation 6 schwere Pulmonalvenenstenosen bei 71 Patienten. Die Stenosen traten alle an den LPV (3 in der LSPV, 3 in der LIPV) auf, und alle bei den ersten 23 behandelten Patienten. Als Folge einer Lernkurve sowie zusätzlich einer Energiereduktion traten bei den nachfolgenden Patienten keine Pulmonalvenenstenosen mehr auf (Wazni et al. 2009).

Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen deuten jedoch nicht auf ein erhöhtes Stenoserisiko bei robotisch gesteuerter Pulmonalvenenisolation hin (Rillig et al. 2010a, Schmidt et al. 2009, Willems et al. 2010) und auch in der vorliegenden Arbeit trat keine Pulmonalvenenstenose auf.

4.3.3. Thermische Läsionen im Ösophagus

In verschiedenen Studien wurde die Inzidenz von thermischen Schädigungen im Ösophagus bzw. die Inzidenz von ösophagealen Ulcera nach Pulmonalvenenisolation evaluiert und in Abhängigkeit des verwendeten Ablationsverfahrens variable Inzidenzen von 3% bis zu 47% beschrieben. Die Entstehung thermischer Ulcera war abhängig von der maximalen applizierten Energie an der posterioren Wand des linken Vorhofs sowie der Temperatur im Ösophagus (Martinek et al. 2009a, Schmidt M et al. 2008, Singh et al. 2008, Tilz et al. 2010).

Weitere Studienergebnisse legen außerdem die Vermutung nahe, dass die Induktion eines gastroösophagealen Reflux nach Ablation einen begünstigenden Einfluss auf die Progression einer thermischen Ösophagusläsion zu einer atrio-ösophagealen Fistel haben könnte (Martinek et al. 2009b, Stevenson und Saltzman 2009).

Bei manuell durchgeführten Ablationen scheint alleinig die Reduktion der Energie an der Hinterwand auf 30 W ausreichend, um ein akzeptables Sicherheitsprofil zu erreichen (Tilz et al. 2010). Im Gegensatz dazu haben kürzlich veröffentlichte Publikationen gezeigt, dass unter Verwendung der gleichen Energiesettings wie bei der manuellen Ablation bei der robotischen Ablation ein sehr hohes Risiko für thermische Läsionen im Ösophagus besteht. Als Grund hierfür wurde der möglicherweise erhöhte Anpressdruck bei der robotischen Ablation angegeben (Tilz et al. 2010).

Eine in der Asklepios Klinik St. Georg durchgeführte Studie ergab bei 4 robotisch abladierten Patienten eine Inzidenz von Ösophagusulcera von 100%; einer dieser Patienten entwickelte in der Folge eine Ösophagusperforation. Nach einer daraufhin vorgenommenen Reduktion der maximalen Energie von 30 W auf 20 W bei Ablation an der posterioren Wand des linken Atriums sowie Durchführung eines ösophagealen Temperaturmonitorings mit einer Begrenzung der maximalen Ösophagustemperatur auf 41°C trat bei 10 weiteren Patienten nur eine minimale thermische Läsion auf. In der manuellen Vergleichsgruppe zeigten sich bei 15 von 25 Patienten (60%) keine thermischen Läsionen, 7 von 25 (28%) Patienten zeigten minimale Läsionen und 3 von 25 (12%) Patienten hatten ein thermisches Ulcus (Tilz et al. 2010). Dieses modifizierte Energiesetting wurde seither in der Asklepios Klinik St. Georg bei allen robotisch gesteuerten Ablationen beibehalten, um das Risiko für thermische Schädigungen im Ösophagus zu minimieren.

In einer weiteren Studie zur Inzidenz von thermischen Läsionen nach einer robotisch gesteuerten Pulmonalvenenisolation unter modifizierten Energiesettings wurde bei 6 von 42 Patienten (14,3%) eine thermische Läsion im Ösophagus festgestellt. Dabei wurde ein Energielimit von 25 W an der posterioren Wand des linken Vorhofs eingehalten, welches auf 20 W reduziert wurde wenn die Temperatur im Ösophagus auf über 39°C anstieg (Rillig et al. 2010b).

Um mögliche thermische Schädigungen frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, wird seit März 2009 in der Asklepios Klinik St. Georg routinemäßig bei allen robotisch behandelten Patienten 1-2 Tage nach dem Eingriff eine Ösophago-Gastro-Duodenoskopie durchgeführt. Außerdem erhalten alle Patienten nach Ablation eine Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren für 4-6 Wochen. Wird eine ösophageale Ulzeration festgestellt, erfolgt eine Behandlung durch eine 3-tägige Nahrungskarenz sowie die Gabe von Protonenpumpeninhibitoren in doppelter Standarddosis pro Tag, bis in der Kontroll-Endoskopie, welche je nach Ausmaß der Ulzeration innerhalb einer Woche erneut durchgeführt wird, eine Abheilung der Läsion bestätigt werden kann. So soll der Induktion von gastroösophagealem Reflux und einer möglichen Progression der thermischen Läsion zur atrio-ösophagealen Fistel vorgebeugt werden (Martinek et al. 2009b).

In der vorliegenden Studie zeigte sich bei einer maximalen Energieabgabe von 20 W an der posterioren Wand des LA sowie einer maximalen Ösophagustemperatur von 41°C bei 17,5% der untersuchten Patienten (11/63) eine thermische Läsion. Bei den mit 30 W behandelten Patienten wiesen 83,3% (5/6) eine thermische Schädigung auf. Besonders bei der Inzidenz der Ösophagusulcera ergab sich eine signifikante Reduktion ($p \leq 0,01$) nach Energiereduktion auf 20 W gegenüber 30 W an der posterioren Wand des linken Atriums. Diese Ergebnisse sind damit vergleichbar den Ergebnissen anderer Studien mit diesen Energiesettings unter Verwendung eines Navigationsroboters sowie den publizierten Daten bei manueller Pulmonalvenenisolation.

4.4. Prozedurdauer

Für die Pulmonalvenenisolation mittels robotisch gesteuerter Navigation wurden aus der Asklepios Klinik St. Georg bisher lediglich die Prozedurzeiten einer kleinen Patientenpopulation berichtet. Diese betrug 195 ± 40 Minuten (Schmidt et al. 2009).

In Studien anderer Zentren wurde die Prozedurdauer bei Nutzung robotisch gesteuerter Ablation im Vergleich zur manuellen Pulmonalvenenisolation als kürzer (Kautzner et al. 2009) oder vergleichbar (DiBiase et al. 2009) beschrieben. Weitere

Studien ergaben Prozedurzeiten von 222 ± 54 Minuten (Hlivak et al. 2011) und $193,61 \pm 42,01$ Minuten bei robotisch gesteuerter Ablation (Bai et al. 2012).

Grundsätzlich erhoffte man sich von der Einführung der robotischen Navigation aufgrund einer verbesserten Katheternavigation und durch optimierten Wandkontakt eine Verkürzung der Prozedurzeiten. Aufgrund einer gewissen Vorbereitungszeit für die Schleusenspülungen zu Beginn der Prozedur und initial verlängerten Prozedurzeiten im Sinne einer Lernkurve ist dieser Effekt jedoch teilweise nicht nachweisbar (Rillig et al. 2010a, Schmidt et al. 2008).

In der vorliegenden Studie betrug die Prozedurdauer im Median 180 (152-220) Minuten. Im Vergleich zu anderen Studien über robotisch gesteuerte Ablationen zeigen sich somit etwas geringere Prozedurzeiten in dieser Studie. In der vorliegenden Studienpopulation ergaben sich etwas längere Prozedurzeiten für Patienten mit langanhaltend-persistierendem VHF im Vergleich zu den übrigen Vorhofflimmer-Gruppen (nicht signifikant). Als Erklärungsansatz für die tendenziell längeren Prozedurzeiten bei langanhaltend-persistierendem VHF könnten weitere Ablationen wie z.B. CFAE-Ablationen bzw. die Ablation zusätzlicher linearer Läsionen im linken Vorhof dienen, die in diesem Patientenkollektiv häufig zusätzlich zur CPVI durchgeführt wurden.

4.5. Strahlenbelastung

Die Vorhofflimmer-Ablation ist ein komplexer Eingriff, welcher neben teils langen Prozedurzeiten auch mit einer langen Durchleuchtungszeit und damit einer hohen Strahlenbelastung für Patient und Operateur verbunden ist. Während die Prozedur für die Patienten häufig ein einmaliges Ereignis darstellt, führt der Untersucher täglich mehrere Ablationsprozeduren durch und ist so einer erhöhten kumulativen Strahlendosis ausgesetzt (Steven et al. 2010, Chun et al. 2008).

Durch die Einführung von nicht-fluoroskopischen 3D-Mappingsystemen, die mit schwachen magnetischen oder elektrischen Feldern arbeiten, wurde die Strahlenbelastung für Patienten und Untersucher bereits deutlich reduziert. Von der

Einführung eines robotischen Navigationssystems wurde eine weitere Reduktion der Strahlenbelastung, insbesondere für den Untersucher, erwartet (Chun et al. 2008, Estner et al. 2006, Rotter et al. 2005, Schmidt et al. 2008).

In einer Studie mit 60 Patienten zeigte sich eine signifikant niedrigere Durchleuchtungsdauer bei robotisch gesteuerter Pulmonalvenenisolation gegenüber manueller Ablation ($9 \pm 3,4$ min vs. $22 \pm 6,5$ min; $p < 0,001$). Damit einhergehend war insbesondere auch die Durchleuchtungsdauer und -dosis, welcher der Operateur ausgesetzt war, bei der robotischen Ablation signifikant niedriger ($7 \pm 2,1$ min vs. $22 \pm 6,5$ min) (Steven et al. 2010).

Diese Studie ließ vermuten, dass durch Nutzung robotisch gesteuerter Ablation eine allgemeine Reduktion der Strahlenbelastung für Patient und Untersucher im Vergleich zur manuellen Ablation erreicht wird. Ein möglicher Grund hierfür ist die erhöhte Positionsstabilität des Ablationskatheters innerhalb der Artisan Schleuse. Dadurch muss die Katheterposition seltener neu bestimmt werden (Steven et al. 2010).

Die Operateure profitieren außerdem davon, dass sie durch die räumliche Distanz zur Strahlungsquelle während der Ablationsphase, bei der der Ablationskatheter vom Kontrollraum aus navigiert wird, signifikant weniger Röntgenstrahlung ausgesetzt sind. Darüber hinaus kann die Bleischürze über weite Teile der Prozedur abgelegt werden, was einen protektiven Effekt bezüglich Wirbelsäulenbeschwerden bei den Operateuren hat (Steven et al. 2010, DiBiase et al. 2009b).

In einer Studie von Schmidt et al. betrug die Durchleuchtungszeit bei robotisch gesteuerter Ablation 17 ± 7 Minuten (Schmidt et al. 2009). Ähnliche Ergebnisse präsentierten Hlivak et al. mit einer Durchleuchtungsdauer von insgesamt $11,9 \pm 7,8$ Minuten bei 100 Patienten mit ausschließlich paroxysmalem VHF (Hlivak et al. 2011). In einer weltweiten Multicenterstudie über robotisch gesteuerte Ablationen wurde eine Durchleuchtungszeit von $38,04 \pm 24,31$ Minuten beschrieben (Bai et al. 2012).

Studien zur manuellen Pulmonalvenenisolation ermittelten 25 ± 16 Minuten Durchleuchtungsdauer bei Ablation von paroxysmalem und persistierendem VHF

(Pokushalov et al 2011) und 35 ± 12 Minuten bei Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem VHF (Pappone et al. 2006).

In dem Patientenkollektiv der aktuellen Studie lag die Röntgendurchleuchtungszeit im Mittel bei $16,53 \pm 9,59$ Minuten und es ergab sich eine Durchleuchtungsdosis von $2429,93 \pm 1997,54 \mu\text{Gym}^2$. Damit liegt die Durchleuchtungszeit deutlich unter den ermittelten Zeiten der manuellen Ablation sowie unter den in der weltweiten Studie über robotisch gesteuerte Ablationen ermittelten Zeiten. Die etwas geringeren Zeiten anderer Studien über robotisch gesteuerte Ablation (Hlivak et al. 2011, Steven et al. 2010) lassen sich möglicherweise durch das unterschiedliche Patientenkollektiv erklären. Während in den o.g. Studien ausschließlich Patienten mit paroxysmalem VHF eingeschlossen waren, beinhaltet die vorliegende Studie Patienten aller Vorhofflimmertypen, häufig verbunden mit längeren Prozedur- und Durchleuchtungszeiten aufgrund zusätzlicher Ablationen bei Patienten mit persistierendem und langanhaltend-persistierendem VHF.

4.6. Studienlimitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde das Vorliegen einer erneuten Vorhofflimmerepisode nach Ablation anhand wiederholter Langzeit-EKGs des Patienten bestimmt. Dies könnte dazu führen, dass die Rezidivrate unterschätzt wurde, da asymptotische Rezidive eventuell nicht erfasst wurden.

Die Inzidenz für Pulmonalvenenstenosen wurde möglicherweise unterschätzt, da bei asymptotische Patienten nicht bezüglich möglicher Pulmonalvenenstenosen evaluiert wurden.

Weiterhin ist ein Vergleich zur manuellen Ablation in Ermangelung einer Vergleichsgruppe nur anhand des Vergleichs aus vorangehenden Arbeiten möglich.

5. Zusammenfassung

Die manuelle Pulmonalvenenisolation ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von VHF. Der Wunsch nach verbesserter Katheterstabilität, reduzierter Strahlenbelastung für Operateur und Patient sowie erhöhter Sicherheit und Reproduzierbarkeit der Prozeduren hat zur Entwicklung eines robotisch gesteuerten Navigationssystems der Firma Hansen Medical geführt.

In der vorliegenden Arbeit wurden robotisch gesteuerte Ablationsprozeduren von 161 Patienten mit paroxysmale, persistierendem und langanhaltend-persistierendem VHF in der Asklepios Klinik St. Georg ausgewertet. Dabei wurde festgestellt:

- 1) Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 26 (13 – 32) Monaten zeigte sich eine Erfolgsrate nach einem Eingriff von 66,7% und nach multiplen Prozeduren von 87,8%. Diese Erfolgsrate ist vergleichbar mit der Erfolgsrate manueller Prozeduren.
- 2) Unter Verwendung von Energiesettings, die dem manuellen Prozedurstandard entsprechen, zeigte sich eine deutlich erhöhte Inzidenz von Ösophagusläsionen. Durch eine Energiereduktion während der Ablation an der posterioren Wand des linken Vorhofs sowie eine Begrenzung der maximalen Temperatur wurde die Inzidenz von Ösophagusulcera signifikant reduziert und es ließ sich eine ähnliche Inzidenz im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Publikationen nachweisen.
- 3) Die Komplikationsrate war vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien zu manuellen und robotischen Prozeduren.
- 4) Bezüglich der Prozedurparameter Durchleuchtungszeit und Prozedurdauer zeigte sich die robotische Ablation mit in der Literatur angegebenen Daten vergleichbar.
- 5) Alle Patienten mit Vorhofflimmer-Rezidiv wiesen Lücken in den Ablationslinien um die Pulmonalvenen auf. Diese Lücken waren größtenteils im posterioren Bereich der RPV sowie im anterioren Bereich der LPV lokalisiert.

Es lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Die robotisch gesteuerte Pulmonalvenenisolation ist sicher und effektiv. Sie ist mit der manuellen Pulmonalvenenisolation bezüglich der Endpunkte Prozedurdauer, Strahlenbelastung, Komplikationen und langfristigem Therapieerfolg vergleichbar. Eine Reduktion der Strahlenbelastung für den Operateur scheint möglich. Die mangelnde Katheterstabilität in einigen Bereichen führt zu Lücken in den Ablationslinien, die zu Vorhofflimmerrezidiven führen. Durch erneute Ablationen lässt sich die Erfolgsrate weiter steigern.

Literaturverzeichnis

Allessie MA, Bonke FI, Schopman FJ (1973) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ Res* 1973;33:54-62.

Bai R, DiBiase L, Valderrabano M, Lorgat F, Mlcochova H, Tilz R, Meyerfeldt U, Hranitzky PM, Wazni O, Kanagaratnam P, Doshi RN, Gibson D, Pisapia A, Mohanty P, Saliba W, Ouyang F, Kautzner J, Gallinghouse J, Natale A (2012) Worldwide Experience with the Robotic Navigation System in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: Methodology, Efficacy and Safety. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012 Aug;23(8):820-6.

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silberhatz H, Kannel WB, Levy D (1998) Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998 Sep 8; 98(10):946:952.

Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ (2007) HRS/EHRA/ECAS expert Consensus Statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2007 Jun;4(6):816-61.

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. *Europace* 2012 Apr;14(4):528-606

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; Document Reviewers, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJ, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uetoa H, Zamorano JL, Zupan I (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010 Oct;12(10):1360-420.

Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A (2009) Prevalence and Causes of Fatal Outcome in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2009 May 12;53(19):1798-803.

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 (2010) Updated Worldwide Survey on the Methods, Efficacy, and Safety of Catheter Ablation for Human Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010 Feb;3(1):32-38.

Chun KR, Schmidt B, Köktürk B, Tilz R, Fürnkranz A, Konstandindou M, Wissner E, Metzner A, Ouyang F, Kuck KH (2008) Catheter Ablation- New Development in Robotics. *Herz* 2008 Dec;33(8):586-589.

Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S (2006) Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for

atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Jun 10;367(9526):1903-12.

Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S (2009a) Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 May 14;360(20):2066-78.

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 (2009b) Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 Sep 17;361(12):1139-51.

Cox JL, Schuessler RB, Lappas DG, Boineau JP (1996) An 8 ½- Year Clinical Experience with Surgery for Atrial Fibrillation. *Ann Surg* 1996 Sep;224(3):267-73.

Di Biase L, Natale A, Barrett C, Tan C, Elayi CS, Ching CK, Wang P, Al-Ahmad A, Arruda M, Burkhardt JD, Wisnoskey BJ, Chowdhury P, De Marco S, Armaganijan L, Litwak KN, Schweikert RA, Cummings JE (2009a) Relationship between catheter forces, lesion characteristics, "popping," and char formation: experience with robotic navigation system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Apr;20(4):436-40.

Di Biase L, Wang Y, Horton R, Gallinghouse GJ, Mohanty P, Sanchez J, Patel D, Dare M, Canby R, Price LD, Zagrodzky JD, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A (2009b) Ablation of Atrial Fibrillation Utilizing Robotic Catheter Navigation in Comparison to Manual Navigation an Ablation: Single- Center Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Dec;20(12):1328-35.

Ernst S, Ouyang F, Goya M, Löber F, Schneider C, Hoffmann-Riem M, Schwarz S, Hornig K, Müller KM, Antz M, Kukulski E, Kugler C, Kuck KH (2003) Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003 Apr;14(4):366-70

Ernst S (2008) Robotic approach to catheter ablation. *Curr Opin Cardiol* 2008 Jan;23(1):28-31.

Estner HL, Deisenhofer I, Luik A, Ndrepepa G, von Bary C, Zrenner B, Schmitt C (2006) Electrical isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration by the use of a non-fluoroscopic navigation system (NavX). *Europace* 2006 Aug;8(8):583-7.

Go AS, Hylek EM, Philips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2001) Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001 May 9;285(18):2370-5.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J of Med* 1998 Sep 3;339(10):659-666.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI (2007) Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 Jun 19;146(12):857-67.

Hlivak P, Mlcochova H, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Kautzner J (2011) Robotic Navigation in Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Midterm Efficacy and Predictors of Postablation Arrhythmia Recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011 May;22(5):534-540.

Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE (2003) Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2003 Sep 11;349(11):1019-26.

Joshi S, Choi AD, Kamath GS, Raiszadeh F, Marrero D, Badheka A, Mittal S, Steinberg JS (2009) Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early

after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Oct;20(10):1089-94.

Kautzner J, Peichel P, Cihak R, Wichterle D, Mlcochova H (2009) Early Experience with Robotic Navigation for Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009 Mar;32 Suppl 1:S163-6.

Martinek M, Bencsik G, Aichinger J, Hassanein S, Schoefl R, Kuchinka P, Nesser HJ, Purerfellner H J (2009a) Esophageal damage during radiofrequency ablation of atrial fibrillation: impact of energy settings, lesion sets, and esophageal visualization. *Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Jul;20(7):726-33.

Martinek M, Hassanein S, Bencsik G, Aichinger J, Schoefl R, Bachl A, Gerstl S, Nesser HJ, Purerfellner H (2009b) Acute development of gastroesophageal reflux after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2009 Oct;6(10):1457-62.

Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA (1964) A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964;67:200-220.

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G (2009) The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11(4):423-434.

Novak PG (2008) Effectiveness of catheter ablation versus antiarrhythmic drug therapy for atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2009 Jan;24(1):9-17.

Oral H, Knight BP, Tada H, Özyaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SWK, Greenstein R, Pelosi F, Strickberger SA, Morady F (2002) Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation. *Circulation* 2002 Mar 5;105(9):1077-1081.

Ouyang F, Antz M, Ernst S, Hachiya H, Mavrakis H, Deger FT, Schaumann A, Chun J, Falk P, Hennig D, Liu X, Bänsch D, Kuck KH (2005a) Recovered Pulmonary Vein Conduction as a Dominant Factor for Recurrent Atrial Tachyarrhythmias After Complete Circular Isolation of the Pulmonary Veins. *Circulation* 2005 Jan 18;111(2):127-135.

Ouyang F, Ernst S, Chun J, Bänsch D, Li Y, Schaumann A, Mavrakis H, Liu X, Deger FT, Schmidt B, Xue Y, Cao J, Henning D, Huang H, Kuck KH, Antz M (2005b) Electrophysiological Findings During Ablation of Persistent Atrial Fibrillation With Electroanatomic Mapping and Double Lasso Catheter Technique. *Circulation* 2005 Nov 15;112(20):3038-3048.

Ouyang F, Tilz R, Chun J, Schmidt B, Wissner E, Zerm T, Neven K, Köktür B, Konstantindou M, Metzner A, Fuernkranz A, Kuck KH (2010) Long-Term Results of Catheter Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation Lessons From a 5-Year Follow-Up. *Circulation* 2010 Dec 7;122(23):2368-2377.

Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A, Manguso F, Santinelli V (2006) A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006 Dec 5;48(11):2340-7.

Pokushalov E, Romanov A, Corbucci G, Artyomenko S, Turov A, Shirokova N, Karaskov A (2011) Ablation of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: 1-Year Follow-up Through Continuous Subcutaneous Monitoring. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011 Apr;22(4):369-375.

Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Treusch F, Kunze M, Miljak T, Zvereva V, Jung W (2010a) Remote robotic catheter ablation for atrial fibrillation: how fast is it learned and what benefits can be earned?. *J Interv Card Electrophysiol* 2010 Nov;29(2):109-117.

Rillig A, Meyerfeldt U, Birkemeyer R, Wiest S, Sauer BM, Staritz M, Jung W (2010b) Oesophageal temperature monitoring and incidence of oesophageal lesions after pulmonary vein isolation using a remote robotic navigation system. *Europace*. 2010 May;12(5):655-61.

Rotter M, Takahashi Y, Sanders P, Haissaguerre M, Jais P, Hsu LF, Sacher F, Pasquie JL, Cemynty J, Hocini M (2005) Reduction of fluoroscopy exposure and procedure duration during ablation of atrial fibrillation using a novel anatomical navigation system. *European Heart Journal* 2005 Jul;26(14):1415-21.

Saliba W, Cummings JE, Oh S, Zhang Y, Mazgalev TN, Schweikert RA, Burkhardt D, Natale A (2006) Novel Robotic Catheter Remote Control System: Feasibility and Safety of Transseptal Puncture and Endocardial Catheter Navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006 Oct;17(10):1102-5.

Saliba W, Reddy VY, Wazni O, Cummings JE, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Kautzner J, Peichl P, Neuzil P, Schibgilla V, Noelker G, Brachmann J, Di Biase L, Barrett C, Jais P, Natale A (2008) Atrial Fibrillation Ablation Using a Robotic Catheter Remote Control System, Initial Human Experience and Long-Term Follow-Up Results. *J Am Coll Cardiol* 2008 Jun 24;51(25):2407-11.

Schmidt B, Chun KRJ, Tilz RR, Köktürk B, Ouyang F, Kuck KH (2008) Remote navigation systems in electrophysiology. *Europace* 2008 Nov;10 Suppl 3:iii57-61.

Schmidt B, Tilz RR, Neven K, Julian Chun KR, Fürnkranz A, Ouyang F (2009) Remote robotic navigation and electroanatomical mapping for ablation of atrial fibrillation: considerations for navigation and impact on procedural outcome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 Apr;2(2):120-8.

Schmidt M, Nölker G, Marschang H, Gutleben KJ, Schibgilla V, Rittger H, Sinha AM, Ritscher G, Mayer D, Brachmann J, Marrouche NF (2008) Incidence of oesophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2008 Feb;10(2):205-9

Schneider C, Ernst S, Bahlmann E, Malisius R, Krumdorf U, Boczor S, Lampe F, Hoffmann-Riem M, Kuck KH, Antz M Transesophageal echocardiography: a screening method for pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2006 Dec;7(6):447-56.

Shah AN, Mittal S, Sichrovsky TC, Cotiga D, Arshad A, Maleki K, Pierce WJ, Steinberg JS (2008) Long-Term Outcome Following Successful Pulmonary Vein Isolation: Pattern and Prediction of Very Late Recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Jul;19(7):661-7.

Singh SM, d'Avila A, Doshi SK, Brugge WR, Bedford RA, Mela T, Ruskin JN, Reddy VY (2008) Esophageal Injury and Temperature Monitoring During Atrial Fibrillation Ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008 Aug;1(3):162-8.

Steven D, Servatius H, Rostock T, Hoffmann B, Drewitz I, Müllerleile K, Sultan A, Aydin MA, Meinertz T, Willems S (2010) Reduced Fluoroscopy During Atrial Fibrillation Ablation: Benefits of Robotic Guided Navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Jan;21(1):6-12.

Stevenson WG, Saltzman JR (2009) Gastroesophageal reflux and atrial-esophageal fistula. *Heart Rhythm* 6(10):1463-4.

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJV (2002) A Population-Based Study of the Long-term Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year Follow-up on the Renfrew/Paisley Study. *Am J Med* 2002 Oct 1; 113(5):359-64.

Tamborero D, Mont L, Nava S, de Caralt TM, Molina I, Scalise A, Perea RJ, Bartholomay E, Berruezo A, Matiello M, Brugada J (2005) Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation. *J Interv Card Electrophysiol* 2005 Oct;14(1):21-5.

Tilz RR, Chun KRJ, Metzner A, Burchard A, Wissner E, Koektuerk B, Konstantindou M, Nuyens D, De Potter T, Neven K, Fuernkranz A, Ouyang F, Schmidt B (2010a) Unexpected High Incidence of Esophageal Injury Following Pulmonary Vein Isolation Using Robotic Navigation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Aug 1;21(8):853-8.

Tilz RR, Chun KR, Schmidt B, Fuernkranz A, Wissner E, Koester I, Baensch D, Boczor S, Koektuerk B, Metzner A, Zerm T, Ernst S, Antz M, Kuck KH, Ouyang F (2010b) Catheter ablation of long-standing persistent atrial fibrillation: a lesson from circumferential pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Oct;21(10):1085-93.

Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP (2010) Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010 Apr 15;362(15):1363-73.

Watson T, Lip GYH (2006) Management of Atrial Fibrillation. *Herz* 2006 Dec;31(9):849-56.

Watson T, Shantsila E, Lip GY (2009) Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009 Jan 10;373(9658):155-66.

Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB (2003) Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 1985 Through 1999: Implications for Primary Prevention. *Circulation* 2003 Aug 12;108(6):711-16.

Wazni OM, Barrett C, Martin DO, Shaheen M, Tarakji K, Baranowski B, Hussein A, Callahan T, Dresing T, Bhargava M, Kanj M, Tchou P, Natale A, Saliba W (2009) Experience with the hansen robotic system for atrial fibrillation ablation--lessons learned and techniques modified: Hansen in the real world. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 Nov;20(11):1193-6.

Willems S, Steven D, Servatius H, Hoffmann BA, Drewitz I, Müllerleile K, Ali Aydin M, Wegscheider K, Salukhe TV, Meinertz T, Rostock T (2010) Persistence of Pulmonary Vein Isolation After Robotic Remote-Navigated Ablation for Atrial Fibrillation and its Relation to Clinical Outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010 Oct;21(10):1079-84.

Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB (1998) Impact of Atrial Fibrillation on Mortality, Stroke, and Medical Costs. Arch Intern Med 1998 Feb 9; 158(3):229-34.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K.-H. Kuck für die freundliche Überlassung des Themas dieser Dissertation.

Mein herausragender Dank gilt Herrn Dr. med. Roland Tilz und Herrn Dr. med. Andreas Rillig für ihre freundliche, kompetente und unermüdliche Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit.

Einen herzlichen Dank schulde ich außerdem Herrn Dr. Peter Wohlmuth für die Unterstützung bei der Statistik.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Liebe und Unterstützung.

Lebenslauf

entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: