

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Steinbeck

**Katheterablation von Vorhofflattern:
Vergleich der Kryo- mit der Radiofrequenzenergie**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christina Wiesner, geb. Dreker

aus

Hof

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. Hoffmann

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. V. Klauss

Prof. Dr. med. E. Kreuzer

Prof. Dr. med. H. Mudra

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. U. Dorwarth

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2007

1	EINLEITUNG	7
1.1	Historischer Überblick der Therapie der Herzrhythmusstörungen	7
1.1.1	Medikamentöse Therapie	7
1.1.2	Chirurgische Therapie	8
1.1.3	Gleichstrom-Katheterablation	8
1.1.4	Radiofrequenzstrom-Katheterablation	9
1.2	Indikationen zur Katheterablation	9
1.3	Pathophysiologie und klinische Bedeutung des Vorhofflatterns	11
1.4	Radiofrequenz-Katheterablation	15
1.4.1	Mechanismus der Gewebeerstörung	15
1.4.2	Vorteile der Radiofrequenzenergie	16
1.4.3	Limitationen der Radiofrequenzenergie	17
1.4.4	Klinische Bedeutung	19
1.5	Alternative Energiequellen	19
1.5.1	Mikrowellen	19
1.5.2	Laser	20
1.5.3	Ultraschall	21
1.6	Kryoenergie	22
1.6.1	Mechanismus der Gewebeerstörung	22
1.6.2	Vorteile der Kryoenergie	24
1.6.3	Limitationen der Kryoenergie	27
1.6.4	Klinische Bedeutung der Kryoenergie	27
1.7	Ziel der Arbeit	28
2	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	29
2.1	Studiendesign	29
2.2	Patientenkollektiv	29

2.2.1	Einschlusskriterien	29
2.2.2	Ausschlusskriterien	29
2.3	Studienprotokoll	29
2.4	Material	30
2.4.1	Diagnostische Katheter	30
2.4.2	Kryoablations-System	31
2.4.3	Radiofrequenz-System	32
2.4.4	Röntgenkontrolle	33
2.5	Studienablauf	33
2.5.1	Voruntersuchungen	33
2.5.2	Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation	34
2.6	Untersuchte Parameter	38
2.6.1	Erfolgsrate und Komplikationen	38
2.6.2	Untersuchungsdauer	39
2.6.3	Durchleuchtungsdaten	39
2.6.4	Schmerzwahrnehmung	39
2.6.5	Katheterdislokation	40
2.6.6	Laborwerte	40
2.6.7	EKG-Signale	41
2.6.8	Follow-Up	41
2.7	Statistische Auswertung	41
3	ERGEBNISSE	43
3.1	Patientenkollektiv	43
3.2	Temperatur- und Impedanzverlauf während Kryoablation	45
3.3	Erfolgsrate und Komplikationen	46
3.4	Untersuchungsdauer	47

3.5	Durchleuchtungsdaten	48
3.6	Schmerzwahrnehmung	49
3.7	Katheterdislokation	50
3.8	Laborwerte	51
3.9	EKG-Signale	53
3.10	Follow-Up	56
3.10.1	Rezidivrate	56
3.10.2	Belastbarkeit und Lebensqualität	57
4	DISKUSSION	59
4.1	Erfolgsrate	59
4.2	Komplikationen	64
4.3	Untersuchungsdauer	65
4.4	Durchleuchtungsdaten	66
4.5	Schmerzwahrnehmung	67
4.6	Katheterdislokation	68
4.7	Laborwerte	69
4.8	EKG-Signale	71
4.9	Follow-Up	72
5	ZUSAMMENFASSUNG	73
6	AUSBLICK	75
7	LITERATURVERZEICHNIS	78
8	LEBENS LAUF	84

1 EINLEITUNG

1.1 Historischer Überblick der Therapie der Herzrhythmusstörungen

Die Katheterablation spielt in der Therapie der Herzrhythmusstörungen eine immer größer werdende Rolle. Die Vorteile bestehen zum einen, im Gegensatz zur medikamentösen Therapie, im kurativen Ansatz und zum anderen, im Vergleich zur chirurgischen Therapie, im perkutanen, komplikationsärmeren Vorgehen. Aufgrund dieser Vorteile hat die Katheterablation die Herzchirurgie nahezu vollständig verdrängt und die medikamentöse Therapie bei vielen Indikationen abgelöst. Dies spiegelt sich auch in der steigenden Zahl der Katheterablationen wieder. Allein im Jahr 2001 nahm die Anzahl um 17,2% von 12708 auf 14890 zu [50].

1.1.1 Medikamentöse Therapie

An Therapiemöglichkeiten standen bis zu den 80er Jahren vor allem die Antiarrhythmika im Vordergrund. Allerdings stellen diese keine kurative Behandlung der Rhythmusstörungen dar und häufig wird darüber hinaus ein Therapieversagen beobachtet. Weiterhin besteht bei der Therapie mit vielen Antiarrhythmika die Gefahr der Proarrhythmie, da beispielsweise die Blockade von Natriumkanälen bei Antiarrhythmika der Klasse I nicht nur die Unterdrückung pathologischer Impulse nach sich zieht, sondern, durch die gleichzeitige Senkung der Ausbreitungsgeschwindigkeit normaler Erregungen, auch die Entstehung kreisender Erregungen fördern kann. Bei den Antiarrhythmika der Klasse III ist die Zelle durch die Verlängerung der Refraktärperiode zwar vor der Fortleitung früh einfallender Extrasystolen geschützt, sie selbst kann aber dadurch zum Herd einer Arrhythmie werden. Des Weiteren können alle Antiarrhythmika eine kardiodepressive Wirkung zeigen, ebenfalls können die Klasse I Antiarrhythmika zentralnervöse Effekte wie Tremor, Ataxie oder Verwirrtheit hervorrufen [48]. Da Herzrhythmusstörungen oft auch bei jungen Patienten auftreten, ist die medikamentöse Therapie häufig mit jahrzehntelanger Tabletteneinnahme verbunden, die von den Patienten als belastend empfunden wird und mit

Einleitung

mangelnder Compliance einhergeht. Somit stellt die medikamentöse Behandlung der Arrhythmien die Akuttherapie dar, während sie für die Langzeit-Prophylaxe immer häufiger durch nicht-medikamentöse Alternativen ersetzt wird.

1.1.2 Chirurgische Therapie

Die häufig zu beobachtende Ineffektivität der medikamentösen Therapie führte insbesondere bei Hochrisikopatienten mit potentiell malignen Arrhythmien zur Entwicklung eines chirurgischen Herangehens, welches beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) 1968 eingeführt wurde [10]. Hierbei wurde nach einer elektrophysiologischen Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose in einer Operation am offenen Herzen mit Herz-Lungen-Maschine gezielt die akzessorische Leitung durchtrennt. Beim WPW-Syndrom wurde eine Erfolgsrate von 90-100% erreicht, bei einer Letalität von 1-2% [47]. Bei der rhythmuschirurgischen Therapie von ventrikulären Tachykardien gelingt das Ausschalten des arrhythmogenen Substrates nur in 70% bei einer Letalität von 15-20%. Solch eine Operation bedeutet eine große Belastung für die Patienten und ist nicht nur mit einer Komplikationsrate von bis zu 20% verbunden, sondern auch mit hohem Aufwand und Kosten [33]. Durch die Entwicklung der Katheterablation und implantierbarer Defibrillatoren hat die rhythmuschirurgische Therapie heute keine klinische Bedeutung bei der Behandlung regelmäßiger Tachykardien mehr.

1.1.3 Gleichstrom-Katheterablation

1979 entdeckte Vedel et al. [77] durch Zufall das der Katheterablation zugrunde liegende Prinzip. Bei einem Patienten, bei dem im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung eine Defibrillation nötig war, geriet die Defibrillationselektrode in Kontakt mit einem Elektrodenkatheter, der an der His-Bündel-Position lag. So wurde durch den applizierten Gleichstrom ein kompletter AV-Block hervorgerufen. Nach dieser Beobachtung untersuchten verschiedene Arbeitsgruppen die therapeutische Anwendbarkeit der intrakardialen Gleichstromapplikation und 1982 wendeten Gallagher und Scheinman [24, 68] sie erstmals klinisch im Rahmen einer Katheterablation beim Menschen an.

Einleitung

Das Prinzip der Gleichstrom-Katheterablation beruht darauf, dass mit Hilfe eines externen Defibrillators Gleichstrom von bis zu 400 Joule über den Elektrodenkatheter auf das Myokard übertragen wird, um dadurch gezielt Herzmuskelgewebe zu zerstören. Es kommt zu einer oberflächlichen Gewebeverbrennung, zu Membranschäden durch das starke elektrische Feld und zu einem Barotrauma durch Gasblasenbildung [20].

Die Gleichstrom- oder DC-Katheterablation war bei akzessorischen Bahnen in 96% erfolgreich, bei Ablation der AV-Überleitung in 75% [17]. Allerdings ist das Verfahren mit einer hohen Komplikationsrate verbunden, da die Energie schlecht titrierbar ist. So verstarben in der Multicenterstudie von Evans [17] von 552 Patienten 10 plötzlich und 2 weitere komplikationsbedingt, wobei häufig neu induzierte Arrhythmien die Ursache waren. Weitere Komplikationen waren Perforationen mit Herzbeuteltamponade und akutes Pumpversagen.

1.1.4 Radiofrequenzstrom-Katheterablation

Diese häufigen und schwerwiegenden Komplikationen der DC-Katheterablation führten dazu, dass vor allem auf dem Gebiet alternativer Energiequellen geforscht wurde. Es setzte sich rasch der Radiofrequenzstrom (RF) durch, da er sich als gewebeschonender und besser steuerbar herausstellte. Im Jahre 1987 wurde er von Borggrefe et al. [6] zum ersten Mal klinisch eingesetzt. Bis heute stellt er die Energiequelle der ersten Wahl zur Katheterablation dar. Durch Weiterentwicklungen wie die gekühlte RF-Ablation oder längere Elektroden spitzen konnte das Verfahren für bestimmte Indikationen weiter modifiziert werden [51, 72, 81].

1.2 Indikationen zur Katheterablation

Die Indikationen zur Katheterablation liegen hauptsächlich im Bereich der supraventrikulären Arrhythmien. Von Bedeutung sind im Speziellen die Ablation des „slow pathways“ bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT), die Ablation der akzessorischen Bahn beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom, der atrialen Tachykardien und die Ablation der atrioventrikulären (AV)-Überleitung bei

Einleitung

therapieresistenter Tachyarrhythmie. Ebenso stellt das Vorhofflattern eine etablierte Indikation zur Katheterablation dar, während die Ablation von Vorhofflimmern mittels Pulmonalvenenisolation noch in klinischen Studien untersucht wird [66].

Bei den ventrikulären Arrhythmien hat die Katheterablation bei den idiopathischen Tachykardien Erfolgsquoten von 85-100% [44], während bei den Patienten mit struktureller Herzerkrankung, wie zum Beispiel KHK oder dilatativer Kardiomyopathie, meist noch keine zufriedenstellende Erfolgsrate erzielt werden kann [25, 41, 52]. In der Multicenter-Studie von Morady [52] ergab sich für die Katheterablation von ventrikulären Tachykardien bei Patienten mit KHK eine Akut-Erfolgsrate von 75%, jedoch eine Rezidivrate von 56% nach einem Jahr.

Die Empfehlungen der American Heart Association zur Katheterablation werden in drei Kategorien eingeteilt, wobei folgende Indikationen der Kategorie I zugeordnet sind. Für diese Arrhythmien gibt es eine allgemeine Übereinstimmung darin, dass die Katheterablation von Nutzen und effektiv ist, im Sinne einer „evidence-based-medicine“ [66].

- AV-Knoten-Reentry: slow pathway-Ablation

Bei Patienten, bei denen eine Behandlung der AVNRT als notwendig erachtet wird, wird die Ablation als Therapie der Wahl empfohlen, besonders für solche, die Therapieresistenz gegen mindestens ein Antiarrhythmikum zeigen oder signifikante Nebenwirkungen aufweisen.

- AV-Reentry: Ablation der akzessorischen Bahn

Die Ablation der akzessorischen Bahn wird als Therapie der Wahl empfohlen. Bei Patienten mit einer anteroseptalen Bahn sollte aufgrund des erhöhten Risikos eines kompletten AV-Blocks der Nutzen einer Ablation gut abgewogen werden.

Einleitung

- AV-Knoten Ablation

Diese Ablation mit dem Ergebnis des kompletten AV-Blocks wird für Patienten mit atrialen Tachykardien, vor allem mit therapieresistentem Vorhofflimmern empfohlen, bei denen medikamentös keine ausreichende Kontrolle der Kammerfrequenz erreicht werden kann.

- fokale atriale Tachykardie

Bei diesen Patienten sollte vor der Durchführung einer Ablation mindestens ein medikamentöser Behandlungsversuch unternommen werden.

- isthmusabhängiges Vorhofflattern

Hier wird die Ablation als Therapie der Wahl betrachtet.

1.3 Pathophysiologie und klinische Bedeutung des Vorhofflatterns

Vorhofflattern ist deutlich seltener als Vorhofflimmern, aber mit einer Inzidenz von 88/100000 dennoch häufiger als bisher angenommen [26]. Es tritt bei Männern mehr als doppelt so häufig auf wie bei Frauen und hat steigende Inzidenz mit zunehmendem Alter. Vorhofflattern wird vor allem bei Patienten mit einer organischen Herzerkrankung oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung beobachtet, häufig auch bei Erwachsenen mit einem kongenitalen Herzvitium. Dabei ist der rechte Vorhof typischerweise vergrößert. Häufig ist es auch mit Vorhofflimmern vergesellschaftet, wie die Studie von Granada beweist [26], in der 58% der Patienten mit Vorhofflattern mindestens eine Episode von Vorhofflimmern aufwiesen.

Das typische Vorhofflattern stellt eine Makroreentry-Tachykardie dar, die ihren Ursprung im rechten Vorhof hat. Man unterscheidet zwei Arten von typischem Vorhofflattern, „clockwise“ und „counter-clockwise“. Die kreisende Erregung läuft entweder im Uhrzeigersinn (clockwise) oder viel häufiger gegen den Uhrzeigersinn (counter-clockwise) durch den Isthmus. Dies ist eine Region zwischen dem inferioren Trikuspidalring, Eustach´scher Klappe und V. cava inferior, in der eine langsame Erregungsleitung angenommen wird. Die Erregung des Vorhofs erfolgt

Einleitung

bei der häufigen „counter-clockwise“-Form am Septum von kaudal nach kranial und lateral von kranial nach kaudal.

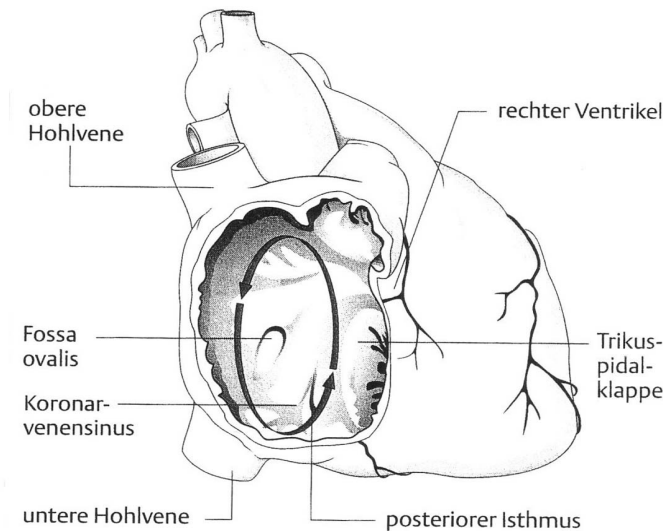


Abbildung 1: Erregungsablauf bei typischem Vorhofflattern: die kreisende Erregung verläuft gegen den Uhrzeigersinn durch den Isthmus, kaudokranial entlang dem interatrialen Septum und kraniokaudal entlang der freien rechtsatrialen Wand. Aus: Interventionelle kardiale Elektrophysiologie [33]

Dabei findet man im EKG ein komplexes Muster aus negativen P-Wellen, die wegen der Ähnlichkeit zu einem Sägeblatt auch als „sägezahnartig“ beschrieben werden. Diese Wellen sind vor allem in den inferioren Ableitungen II, III und aVF deutlich zu sehen. Dieses EKG-Muster weist in über 95% der Fälle auf typisches counter-clockwise Vorhofflattern hin, kann allerdings auch durch komplexe Reentry-Kreise nach vorangegangener herzchirurgischer Operation in ähnlicher Form auftreten [11].

Einleitung

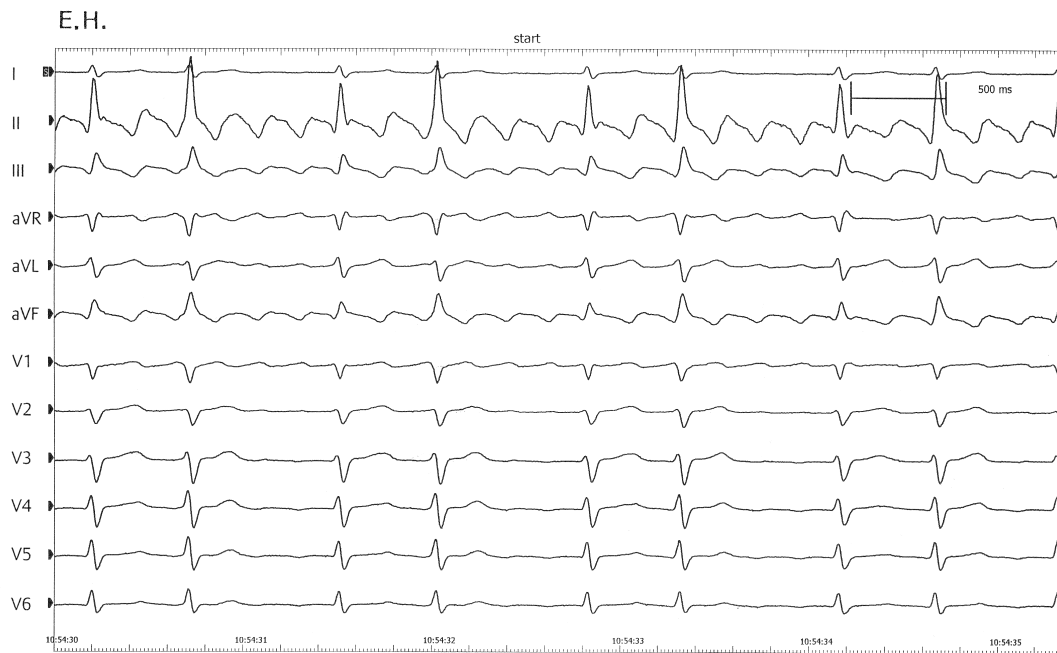


Abbildung 2: Darstellung von typischem Vorhofflattern im Oberflächen-EKG.

Bei atypischem Vorhofflattern gibt es keinen festgelegten Reentry-Kreis und die Begrenzungen desselben sind eher funktionell als anatomisch. Die Frequenz bei atypischem Vorhofflattern liegt häufig höher als beim typischen Vorhofflattern. Im EKG finden sich häufig positive Flatterwellen in II, III und aVF, wobei sie nicht die sägezahnartige Konfiguration aufweisen und im Aussehen sehr heterogen sind. Atypisches Vorhofflattern ist oftmals nicht zu unterscheiden von gewöhnlichem Vorhofflimmern.

Die Frequenz des typischen Vorhofflatterns liegt zwischen 200 und 300/min mit wechselnder Überleitung auf die Kammer (2:1 bis 5:1). Symptome wie zum Beispiel Palpitationen, Schwindel, Müdigkeit oder Brustschmerzen treten nicht so regelmäßig auf wie bei anderen supraventrikulären Arrhythmien, da dies von der resultierenden Kammerfrequenz abhängt [86]. Bei hoher Frequenz kann es allerdings zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung kommen. Das

Einleitung

Vorhofflattern kann paroxysmal auftreten, sich mit Episoden von Vorhofflimmern abwechseln oder über längere Zeit persistieren. Diese Arrhythmieform ist mit Komplikationen wie Kardiomyopathie, thromboembolischen Ereignissen, inadäquater Herzfrequenz bei Belastung und eingeschränkter Belastbarkeit verbunden [69]. Zur akuten Bedrohung kann es kommen, wenn eine 1:1 Überleitung auf die Kammer stattfindet und eine Kammertachykardie resultiert.

Als Therapieoptionen stehen zum einen die Behandlung der eventuell vorliegenden Grundkrankheit zur Verfügung, zum anderen kommen die medikamentöse oder die Ablationstherapie zum Einsatz. Auch die Überstimulation mittels Katheter kann bei ausreichender hämodynamischer Verträglichkeit versucht werden. Im Akutfall bei bedrohlicher Kammertachykardie ist die Kardioversion in Kurznarkose mit niedriger Energie die Therapie der Wahl. An Antiarrhythmika kommen zur Senkung der Kammerfrequenz Betarezeptorenblocker oder Verapamil in Frage. Hierdurch kommt es allerdings nicht zu einer Konversion in Sinusrhythmus. Zur Arrhythmie-terminierung stehen Propafenon oder Flecainid zur Verfügung. Zur Langzeit-Prophylaxe werden Betarezeptorenblocker, Propafenon in Kombination mit Digitalis, Kalziumantagonisten oder Amiodaron eingesetzt. Allerdings kann so das Vorhofflattern nur in 50-60% der Patienten kontrolliert werden [55]. Natale et al. [53] verglichen in einer prospektiven Studie Katheterablation versus Antiarrhythmika-Therapie bei Vorhofflattern. Im Follow-Up nach 2 Jahren befanden sich 80% der Patienten nach Katheterablation im Sinusrhythmus versus 36% nach medikamentöser Therapie.

Bei der Katheterablation wird im Bereich des Isthmus eine lineare Läsion erzeugt, um somit den Reentry-Kreis zu durchbrechen. Auf das Verfahren wird im Kapitel 2 - Material und Methoden - noch detaillierter eingegangen. Die Radiofrequenz-Ablation des Vorhofflatterns weist in der Literatur eine Erfolgsrate von 90-95% bei einer Rezidivrate von 5-10% auf [69]. Nach der Ablation tritt bei 30% weiterhin Vorhofflimmern auf.

1.4 Radiofrequenz-Katheterablation

1.4.1 Mechanismus der Gewebeerstörung

Bei der RF-Katheterablation kommt Wechselstrom zwischen 300-500 kHz zum Einsatz, mit einer Leistung von etwa 10-70 W und einer Zieltemperatur von 50-80°C, der über etwa 30-90 Sekunden appliziert wird. Der Hochfrequenzstrom fließt durch einen elektrischen Stromkreis, bestehend aus dem Generator, der Elektrode des Ablationskatheters mit Kontakt zum Myokard und einer indifferenten Elektrode am Rücken des Patienten. Der erzeugte Strom versetzt die gelösten Salzionen im Myokard in Schwingung, was zu Kollisionen der Teilchen führt. Die kinetische Energie des Aufeinanderprallens wird in elektrische Verlustwärme umgewandelt und führt so zu einer Erwärmung des Gewebes. Die größte Wärmemenge entsteht am Ort des größten Widerstandes, das heißt an der Kontaktstelle zwischen Elektrode und Gewebe [28, 33].

Die produzierte Wärme erzeugt im Gewebe eine erhöhte Membranpermeabilität für Kalzium und somit eine Zunahme der zytosolischen Kalzium-Konzentration. Ab einer Temperatur von $\geq 50^\circ\text{C}$ ist die Aktivität des sarkoplasmatischen Retikulums erlahmt und so die Zellfunktion stark beeinträchtigt [4]. Es kommt zu einer Denaturierung von Struktur- und Enzymproteinen, der Zelle wird durch die Hitze Wasser entzogen und es resultiert eine Koagulationsnekrose [36]. Die Erhitzung des Gewebes führt weiterhin zu einer deutlichen Reduktion der Durchblutung sowohl direkt im geschädigten Bereich, als auch in einem Umkreis von 6 mm [4]. Es wird nur ein schmaler Saum des Gewebes unmittelbar um die Katheterspitze direkt durch den Strom erwärmt. Der größte Teil der Läsion entsteht durch Fortleitung der Wärme im Gewebe. In einer experimentellen Studie von Haverkamp et al. [29] erreichte die Läsion einen Durchmesser von 5-8 mm und eine Tiefe von 4-6 mm, wobei die Größe mit der Temperatur an der Elektrodenspitze korreliert. Je nach Katheter können auch größere Läsionen erzeugt werden.

Einleitung

Die Läsion, die nach Applikation von RF-Energie entsteht, wird zum umgebenden Gewebe durch einen hämorrhagischen Randsaum abgegrenzt [60]. Makroskopisch stellt sich die Koagulationsnekrose als weißlich-gelbliche Verfärbung dar, das Gewebe sieht wie „verköcht“ aus. An der Kontaktstelle zwischen Elektrodenkatheter und Myokard ist das darunter liegende Gewebe kontrahiert und die endokardiale Oberfläche häufig zerstört [4]. Mikroskopisch findet man eine Aufhebung der Querstreifung des Myokards, das Zytoplasma ist eosinophil und die Zellkerne pyknisch. Zusätzlich findet sich eine Infiltration mit Entzündungszellen und intakten funktionsfähigen Myozyten [62]. Später kommt es zu einer fibrotischen Umwandlung der Nekrose mit Granulationsgewebe, Kollagen-, Knorpelbildung und Fettzelleinlagerung [4, 36]. Dies führt letztendlich zu einer inhomogenen kontrahierten Narbe [62].

1.4.2 Vorteile der Radiofrequenzenergie

Die Katheterablation mit Radiofrequenzstrom ist ein etabliertes und gut untersuchtes Verfahren. Es wird seit Ende der 80er Jahre erfolgreich in der Arrhythmiebehandlung eingesetzt und ist bei vielen Herzrhythmusstörungen die Therapie der Wahl. Es existieren große Studien, welche die Effektivität und die Sicherheit nachgewiesen haben, dabei liegt der Vorteil gegenüber der früheren Methode mit Gleichstrom vor allem in der niedrigeren Komplikationsrate mit 3-5% [31, 32]. Durch den Wechselstrom kommt es während der Ablation nicht zu einer Erregung der Skelett- und Herzmuskulatur wie bei der DC-Katheterablation. Insgesamt ist die RF-Ablation weniger schmerzhaft für den Patienten, wodurch auf eine Allgemeinnarkose verzichtet werden kann.

Die Methode zeichnet sich besonders durch ihre Effektivität mit hohen Erfolgsraten über 90% bei supraventrikulären Arrhythmien, allerdings nur 75% bei ventrikulären Arrhythmien aus [31, 67]. Die Erfolgs-, Komplikations- und Rezidivraten der Herzrhythmusstörungen, die der Radiofrequenz-Katheterablation zugänglich sind, sind in Tabelle 1 aufgelistet [31, 66, 67, 69, 87].

Einleitung

Arrhythmieform	Erfolgsrate	Komplikationen	Rezidivrate
AVNRT	slow pathway: 96% [67]	2,1%	4%
WPW-Syndrom	94% [66]	4,4%	4,6%
AV-Knoten- Ablation bei Vorhofflimmern	97% [66]	3,2%	3,5%
fokale atriale Tachykardie	70 - 90% [66]	1%	50%
Vorhofflattern	90% [69]	5%	10%
ventrikuläre Tachykardie	75% [66]	7,5%	56%

Tabelle 1

Die RF-Ablationskatheter sind gut steuerbar, d.h. ca. 5 cm der Katheterspitze sind über das Handstück um 180° deflektierbar [33], woraus eine gute Positionierbarkeit des Katheters resultiert. Da die Elektrode während der Ablation nicht am Gewebe haften bleibt, besteht außerdem die Möglichkeit, den Katheter während der Energieabgabe zurückzuziehen, um so kontinuierliche Läsionen zu erzeugen. Dies ist zum Beispiel bei der Ablation des Vorhofflatterns von Bedeutung, da so auch Positionen erreicht werden können, an denen der Katheter nicht stabil gehalten werden kann.

1.4.3 Limitationen der Radiofrequenzenergie

Trotz ihrer mehrfach nachgewiesenen Effektivität wurden bei einigen Indikationen auch die Grenzen dieser Methode aufgezeigt.

Einleitung

Vor allem in der Nähe des AV-Knotens, im Bereich der Pulmonalvenen oder in der Nähe des Koronarsinus besteht eine erhöhte Komplikationsrate bei RF-Ablationen [71]. Zu diesen Komplikationen gehören zum Beispiel der totale AV-Block oder die Stenosenbildung. So ermittelten Sun et al. [73] ein Risiko von 64%, dass die Koronarien während Katheterablation einer akzessorischen Bahn im Koronarsinus beschädigt werden.

Die Ablation der Pulmonalvenen, ein neues Verfahren zur kurativen Therapie von Vorhofflimmern, wird zur Zeit in vielen klinischen Studien untersucht. Es wurde gezeigt, dass das Vorhofflimmern sehr häufig durch eine fokale Aktivität aus den Pulmonalvenen ausgelöst wird und versucht, dies durch eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen zu unterbinden. Erste Versuche mit Radiofrequenzstrom zeigten, dass hierbei die Bildung von Stenosen nach der Ablation eine schwerwiegende Komplikation darstellt, die in bis zu 28% der Fälle auftritt [3].

Aus der Heterogenität der Narbe und der zerstörten endokardialen Oberfläche, die nach RF-Ablation entsteht, resultiert eine erhöhte Thrombogenität und somit ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse, welches zwischen 0,6% und 2% liegt [4, 27, 40]. Hierzu gehören zerebrovaskuläre Insulte (0,43%), Lungenembolien (0,13%), periphere Embolien (0,06%) und arterielle Embolien (0,09%) [1].

Ein weiterer Nachteil, welcher aus der Art der Gewebeerstörung hervorgeht, ist die Gefahr der Perforation mit konsekutiver Herzbeuteltamponade oder eine Verletzung der Herzklappen [31]. Weiterhin kann es zu Verletzungen kardialer Reizbildungs- oder Reizleitungsstrukturen kommen, wie zum Beispiel der komplette AV-Block, der bei der Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie in bis zu 2% der Fälle auftritt [32, 67].

Der oben genannte Vorteil der Beweglichkeit des Katheters unter Ablation mit RF-Energie, stellt gleichzeitig auch einen Nachteil dieser Methode dar. Es besteht damit die Gefahr, dass der Katheter während der Energieabgabe aus der gewünschten Position disloziert. Des Weiteren ist es schwierig, an sehr

Einleitung

inhomogenen Oberflächen, wie zum Beispiel im Bereich des cavotrikuspidalen Isthmus, den nötigen Kontakt zum Gewebe herzustellen [76]. Daher ist während der Ablation eine permanente Kontrolle der Katheterposition mittels Röntgendurchleuchtung erforderlich.

1.4.4 Klinische Bedeutung

Nach der Einführung der Radiofrequenz-Katheterablation in den späten 80er Jahren hat sie sich als sicheres und effizientes Verfahren vor allem in der Therapie von supraventrikulären Herzrhythmusstörungen etabliert. Hierzu gehören die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, das Wolf-Parkinson-White-Syndrom, die Ablation der AV-Überleitung, das Vorhofflattern und die atriale Tachykardie. Die Ablation von Vorhofflimmern und ventrikulären Tachykardien ist mit einer noch unbefriedigenden Erfolgsrate und einem signifikant erhöhtem Komplikationsrisiko verbunden [32] und gehört somit nicht zu den Standardindikationen.

1.5 Alternative Energiequellen

1.5.1 Mikrowellen

Das Mikrowellen-System besteht aus einem Mikrowellengenerator mit einer Frequenz von 915-2450 MHz, einem Kabel zur Energieübertragung und einer Antenne, die sich am Ende eines Katheters befindet und die Mikrowellen aussendet. Die Antenne kann unterschiedlich geformt sein, es gibt sie in helikaler, Dipol- und peitschenartiger Form. Die Form ist maßgeblich an der abgegebenen Energiemenge beteiligt [79]. Die produzierten elektromagnetischen Strahlen regen Dipole wie H₂O-Moleküle zur Schwingung an, welche in kinetischer Energie und somit in Wärme resultiert. Das elektromagnetische Feld ist in der Lage, sich über Blut und Narbengewebe auszubreiten [85].

Der Vorteil der Mikrowellen liegt darin, dass die Energieübertragung auf das Gewebe nicht vom Kontakt des Katheters zum Myokard abhängt. Diese ist optimal, wenn die Antenne parallel zum Endokard liegt [39]. Mehrere Studien wiesen außerdem eine relativ große Läsionstiefe bis zu 1 cm nach [39, 85]. Diese

Einleitung

kann sich aber auch als nachteilig auswirken, da von einer größeren Läsion ein höheres Komplikationsrisiko ausgehen kann. Zum anderen scheint die Temperaturkontrolle problematisch zu sein, so dass zum Teil zu hohe Temperaturen erreicht werden [16]. Bei der Ablation mit Mikrowellen ergibt sich außerdem das gleiche Problem wie bei der RF-Ablation, dass die Narbe sehr heterogen ist, da bei beiden Energien die Gewebeerstörung durch Hitzeentwicklung entsteht.

Mikrowellen finden in der Medizin Verwendung zum Erwärmen von Blut oder Flüssigkeit, zur Behandlung von Tumoren oder der Prostatahypertrophie [79]. In der Kardiologie wurde es bisher nur zur herzchirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns mittels Maze-Prozedur eingesetzt [85]. Bei der Verwendung zur Katheterablation gibt es vor allem experimentelle Studien und nur wenig klinische Erfahrung. Es gibt lediglich Einzelberichte über die Erprobung der Mikrowellen-Ablation bei Patienten mit Vorhofflattern [39] und die in vivo Ablation des AV-Leitungssystems bei Hunden [45].

Insgesamt weist die Verwendung von Mikrowellen gewisse Vorteile gegenüber der Radiofrequenzenergie auf, allerdings ist die experimentelle und klinische Erfahrung zu gering, um definitive Aussagen zu treffen.

1.5.2 Laser

Laser steht für **L**ight **A**mplification by **S**timulated **E**mission of **R**adiation. Dabei wird eine Substanz, zum Beispiel Argon oder Nd-YAG (neodymium-yttrium-aluminium-garnet), stimuliert, wodurch ein monochromatischer Strahl einer spezifischen Wellenlänge (Argon 630 nm, Nd-YAG 1064nm) entsteht. Passiert der Laserstrahl das Gewebe, kommt es zu zwei Effekten, Absorption und Streuung. Ersteres führt zur Erhitzung des Gewebes, während die Streuung zu einer Vergrößerung der Läsion führt [39, 79]. Größe und Tiefe der Gewebeschädigung hängt unter anderem vom Lasertyp, Dauer der Applikation, Energiedichte und Gewebeeigenschaften ab.

Einleitung

Die Läsionen entstehen, wie bei RF auch, durch eine Koagulationsnekrose. In der Studie von Wagshall et al. [78] sind die Läsionen transmural mit einer Fläche von 12 x 12 mm und einer Tiefe von 9 mm. Weber et al. [83] untersuchten Läsionen nach RF-Ablation und Laser-Ablation im Hinblick auf das Volumen und fanden ein signifikant größeres Volumen der Laser-Läsion mit $996 \pm 73 \text{ mm}^3$ versus $111 \pm 38 \text{ mm}^3$ bei der RF-Läsion. Da die Läsionen bei Laser-Ablation ebenfalls durch Hitzeentwicklung entstehen, bietet sich bezüglich der Inhomogenität der Läsionen nach RF-Ablation kein Vorteil des Lasers. Da es bislang noch keine Untersuchungen an strukturell geschädigtem Herz gibt, bleibt die Frage offen, wie sich die optischen Eigenschaften und die Streuung in vorgeschädigtem Gewebe darstellen.

Die Laser-Energie findet in anderen Bereichen, wie der Dermatologie oder Ophthalmologie schon lange als etabliertes Verfahren Verwendung. In der Kardiologie liegen im Wesentlichen nur experimentelle Erfahrungen vor.

In experimentellen Studien sowie im Tierversuch wurde beschrieben, dass mit Laserenergie transmurale Läsionen erzeugt werden können. Auch die Sicherheit und geringe Komplikationsrate wurden dargestellt [21, 78, 80, 83]. Weiterhin liegen Einzelberichte über die erfolgreiche Isolation von Pulmonalvenen an Hunden vor [38, 58].

Die geringe klinische Erfahrung beschränkt sich auf die chirurgische Arrhythmiebehandlung bei ventrikulären Tachykardien [57, 64]. Außerdem gibt es Fallbeschreibungen über die perkutane Laserablation bei Vorhofflattern und AVNRT [63, 79, 82]. Insgesamt sind die klinischen Erfahrungen jedoch zu gering, um eine Aussage darüber zu machen, ob sich die experimentellen Ergebnisse auf die Klinik übertragen lassen.

1.5.3 Ultraschall

Als weitere Energiequelle zur Katheterablation von Herzrhythmusstörungen ist der Ultraschall denkbar. Dabei entstehen Schallwellen mit einer Frequenz von 2-20

Einleitung

MHz, wobei sich eine Frequenz von 10 MHz als am günstigsten im Hinblick auf die Läsionstiefe erwiesen hat [30].

Bei Stromzufuhr vibriert ein piezoelektrischer Kristall mit konstanter Frequenz. Diese Wellen versetzen die Teilchen im Gewebe in Bewegung, somit entsteht kinetische Energie und Wärme. Ultraschallwellen können auch Zellmembranen zerstören und physikalische Eigenschaften des Mediums verändern [39].

Ultraschallenergie kann transmurale Läsionen erzeugen, mit einer Tiefe von bis zu 10 mm [56]. Außerdem besteht ein Vorteil darin, dass kein direkter Kontakt zwischen Katheterspitze und Myokard bestehen muss, um eine ausreichende Energieübertragung zu erreichen.

Zur Zeit beschränkt sich die Anwendung von Ultraschall-Ablationen auf experimentelle Studien, in denen belegt wurde, dass transmurale Läsionen mit dieser Methode möglich sind [30, 56]. Außerdem gibt es Fallbeschreibungen von Ultraschall-Energie, bei denen eine Isolation von Pulmonalvenen erfolgreich durchgeführt wurde [54, 65].

Ähnlich wie bei den anderen alternativen Energiequellen sind allerdings noch mehr klinische Untersuchungen notwendig, um die Möglichkeiten genauer abschätzen zu können.

1.6 Kryoenergie

„Kryo“ leitet sich vom griechischen „kryos“ ab und bedeutet „Frost, Kälte“.

1.6.1 Mechanismus der Gewebeerstörung

Bei der Gewebeerstörung durch Kryoenergie kommen zwei Mechanismen zum Tragen. Zum einen eine Sofortreaktion, die durch das Abkühlen, Gefrieren und Wiederaufwärmen des Gewebes entsteht und zum anderen eine Spätreaktion, die durch den Zusammenbruch der Mikrozirkulation zustande kommt [23].

Schon beim Abkühlen des Gewebes wird mit abnehmender Temperatur die Zellfunktion und -struktur gestört und der Stoffwechsel beeinträchtigt. Diese

Einleitung

reversiblen Veränderungen macht man sich beim sogenannten Mapping zunutze [23, 71]. Ab einer Temperatur von -20°C bildet sich an der Katheterspitze ein Eisball aus, so dass sie am Endokard festfriert und nicht mehr dislozieren kann (siehe Abbildung 3). Durch die Eisballbildung entsteht ein optimaler Kontakt zwischen Elektrode und Gewebe. Dies ist vor allem bei Ablation unter laufender Tachykardie oder an solchen Stellen von Vorteil, an denen der Katheter schwierig zu positionieren ist.

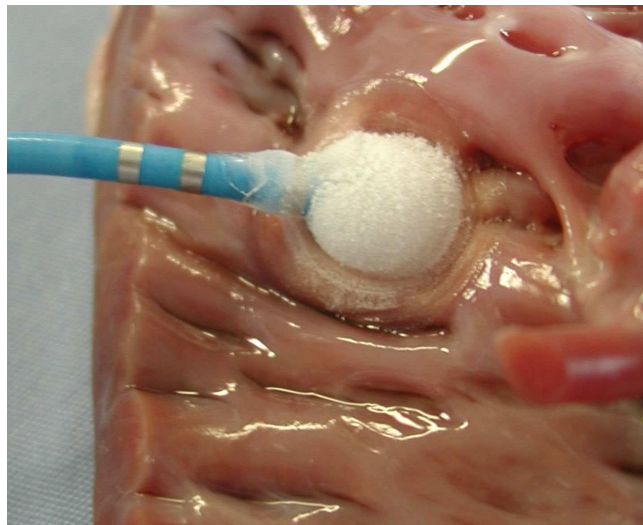


Abbildung 3: Eisballbildung an der Spitze eines Kryokatheters, dargestellt am Herzpräparat

Zeitgleich mit der Eisballbildung beginnt das Wasser im Extrazellularraum zu kristallisieren. [59] Das hieraus resultierende hyperosmolare Milieu verursacht einen Wasserentzug der Zelle. Die Zelle schrumpft, Membranen werden zerstört und die ansteigende Elektrolytkonzentration intrazellulär führt zur Schädigung der Zelle durch Störung der Enzym-Maschinerie. Dieser Effekt wird als „solution effect“ bezeichnet [71].

Fällt die Temperatur unter -40°C , kommt es auch intrazellulär zur Eiskristallbildung, welche durch eine Zerstörung der Organellen und Membranen für die Zelle letal ist [34]. Diese Kristallisierung ist um so stärker, je schneller das Gewebe abgekühlt wird, da so keine großen Wasserverschiebungen zwischen intra- und extrazellulär stattfinden können [23].

Einleitung

Beim Wiedererwärmen des Gewebes fusionieren die Kristalle zu größeren Gebilden, was wiederum zur einer Zellzerstörung führt. Zu einer weiteren Destruktion kommt es durch das Auftauen der Kristalle im Extrazellularraum, da durch das so entstandene hypotone Milieu Wasser in die Zelle strömt und diese zum Platzen bringt [23].

Die Spätreaktion des Gewebes auf das Gefrieren spielt sich in den Gefäßen ab. Beim Abkühlen findet zuerst eine Vasokonstriktion statt, die dann ab tieferen Temperaturen in eine Stase der Mikrozirkulation übergeht. Beim Auftauen kommt es zur hyperämischen Vasodilatation [34] und einer erhöhten Permeabilität der Gefäße mit konsekutivem lokalem Ödem, welches für etwa 24 Stunden anhält. Durch die Endothelschädigung während des Gefriervorgangs kommt es nach 30-45 Minuten zur Mikrothrombenbildung und Stase in dem geschädigten Gewebe [34]. Nach etwa vier Stunden findet man einen Verschluss kleiner Venolen, welcher letztendlich in einer ischämischen Nekrose resultiert, die nach 2 Stunden makroskopisch sichtbar ist [71].

Die Läsion, die nach Applikation von Kryoenergie entsteht, besteht aus dichtem, homogenem fibrosiertem Gewebe und ist scharf zum umliegenden vitalen Gewebe abgegrenzt. Im Gegensatz zur RF-Läsion findet sich hier keine chronische Entzündungsreaktion [62]. Der Rand der Narbe ist gekennzeichnet durch einen schmalen Saum (2-5 mm), der gleichermaßen aus nekrotischen und intakten Zellen besteht. Im Inneren der Läsion dagegen finden sich keine funktionsfähigen Zellen mehr [62]. Wie bei einer Läsion nach RF-Ablation entsteht auch hier eine transmurale Läsion, allerdings findet keine Zerstörung des Endokards statt und die darunter liegende extrazelluläre Matrix wird geschont, so dass keine Kontraktion des Gewebes entsteht.

1.6.2 Vorteile der Kryoenergie

Ein großer Vorteil der Ablation mit Kryoenergie besteht in einer geringeren Thrombogenität der Läsion, welche sich in der Homogenität der Narbe, entstanden durch die schonendere Gewebedestruktion, und der erhaltenen

Einleitung

endokardialen Oberfläche begründet [40, 71]. Khairy et al. [40] untersuchten in ihrer Studie die Inzidenz der Thrombenbildung nach RF- respektive Kryoablation bei 22 Hunden. Dabei betrug die Inzidenz von Thromben bei RF-Ablation 75,8%, wohingegen die Inzidenz bei Kryoablation mit 30,1% signifikant kleiner war. Bei der Untersuchung des Thrombusvolumens zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied, das mittlere Volumen nach RF-Ablation lag bei 5,4 mm², nach Kryoablation nur bei 2,8 mm².

Des Weiteren konnte nach Induktion von Kryoläsionen bisher keine arrhythmogene Potenz nachgewiesen werden. Vielmehr verhält sie sich wie ein inaktives Areal, das die umgebende Erregungsleitung nicht beeinflusst [37, 43, 49]. Wetstein et al. [84] verglichen in ihrer Studie 2 Gruppen von je 12 Hunden hinsichtlich der Auslösbarkeit von ventrikulären Tachykardien. In der Gruppe A wurde für 7 Minuten eine Kryoprobe (Temperatur -70°C) auf die epikardiale Oberfläche des linken Ventrikels appliziert. Die Hunde der Gruppe B wurden einer zweistündigen Unterbindung der LAD (left anterior descending coronary artery) unterzogen, um so eine transmurale infarktähnliche Läsion zu erzeugen. 10-14 Tage postoperativ wurden die Tiere elektrophysiologisch untersucht. In Gruppe A konnte bei keinem Hund eine ventrikuläre Tachykardie induziert werden, während in der Gruppe B bei 8 Hunden (67%) eine ventrikuläre Tachykardie induzierbar war. Klein et al. [43] untersuchten in ihrer Studie das kurz- und langfristige arrhythmogene Potential von Kryoläsionen bei 6 Hunden. Ventrikuläre Extrasystolen waren zwar während der ersten 4 Tage nach dem kryochirurgischen Eingriff nachweisbar, welche allerdings eine Woche nach dem Eingriff nur noch bei einem von 6 Hunden registriert werden konnten. Klein et al. [43] führen dies auf die primär vulnerable Randzone der frischen Kryoläsion zurück, die sich innerhalb einer Woche zunehmend demarkiert. Gleiches fanden Hunt et al. [37] in ihrer Untersuchung an 8 Hunden heraus, die 1-2 Wochen nach kryochirurgischem Eingriff elektrophysiologisch kontrolliert wurden. Bei keinem der 8 Hunde konnte eine ventrikuläre Tachykardie induziert werden.

Einleitung

Ein weiterer Vorteil der Kryoenergie ergibt sich daraus, dass die Gewebematrix weitestgehend geschont wird und somit die Struktur des Gewebes erhalten bleibt. Dadurch ist die Perforationsgefahr oder die Gefahr der Klappenbeschädigung erheblich geringer als bei Läsionen nach RF-Ablation [4, 62]. In der Studie von Avitall et al. [4] gibt es erste Hinweise darauf, dass bei Kryoablation der Pulmonalvenen durch die Art der Läsionsbildung weniger häufig Stenosen auftreten. Diese stellen eine wichtige Komplikation der RF-Energie dar. Somit könnte die Kryoenergie vor allem durch eine geringere Komplikationsrate und eine höhere Sicherheit vorteilhaft sein.

Als vorteilhaft hat sich auch erwiesen, dass der Katheter nach der Eisballbildung nicht mehr dislozieren kann, da er fest am Gewebe haftet [59]. Diese Eisballbildung ist außerdem günstig an Stellen wie zum Beispiel dem Isthmus zwischen V.cava inferior und dem Trikuspidalklappenanulus, wo die endokardiale Oberfläche inhomogen sein kann [76]. Das entstehende Eis passt sich dem Myokardrelief an und stellt so eine größtmögliche Kontaktfläche her. Daraus resultiert eine Adhäsion der Elektrode und eine Stabilität des Katheters, wovon man sich eine verkürzte Röntgendurchleuchtungszeit verspricht. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass eine Ablation mit Kryoenergie weniger Schmerzen als mit Radiofrequenzstrom verursacht [46, 75].

Durch die Erkenntnis, dass der endgültigen Zerstörung des Gewebes eine reversible Funktionsstörung der Zelle vorausgeht, besteht mit der Kryoenergie die Möglichkeit des sogenannten „Mappings“. Hierbei kann vor der Ablation an der geplanten Position bis auf max. -30°C gekühlt werden, was zu einer Abnahme der Leitungsfähigkeit der Zelle mit der Folge der Terminierung der Arrhythmie führen kann. Somit kann vor der Gewebszerstörung unter Umständen geprüft werden, ob die Ablationsposition die Richtige ist, wodurch unnötige Ablationen reduziert werden könnten. Keine andere Energiequelle bietet solch eine Möglichkeit [13-15, 59, 62, 71].

Einleitung

1.6.3 Limitationen der Kryoenergie

Die lange Einzelapplikationsdauer von bis zu vier Minuten ist sicherlich ein Nachteil der Kryoablation, da es zu längeren Untersuchungszeiten im Vergleich zur RF-Ablation kommen könnte.

Die gute Haftung des Katheters am Myokard während der Eisballbildung kann sich bei manchen Indikationen auch als nachteilig erweisen, wenn der Katheter während der Ablation bei einem ausgedehnten Substrat gezogen werden soll. Die Läsion ist zwar sehr präzise, die Oberfläche der Läsion kann durch die gute Anhaftung aber limitiert sein. Dahingegen können durch leichte Bewegungen während RF-Applikation Läsionen mit größerer Ausdehnung entstehen und so mit höherer Wahrscheinlichkeit das arrhythmogene Substrat erreicht werden [59].

1.6.4 Klinische Bedeutung der Kryoenergie

Die Verwendung der Kryoenergie hat ihren Anfang in der Kryochirurgie, wo schon im 19. Jahrhundert die Kryoenergie in der Behandlung vor allem von oberflächlichen Tumoren eingesetzt wurde. Später wurde sie auch in anderen Gebieten verwendet, zum Beispiel bei der Therapie von Prostata-Tumoren, Nieren-Tumoren, oder in der Dermatologie [34]. Seit den 70er Jahren findet die Kryoenergie auch Verwendung in der Herzchirurgie zur Behandlung von Arrhythmien. Vor allem in der Therapie von AVNRT zeigte sich die Kryoenergie gegenüber dem herkömmlichen Verfahren als vorteilhaft, da es hiermit möglich war, nur den „slow pathway“ zu zerstören und somit die normale atrioventrikuläre Überleitung zu erhalten [12]. Weiterhin wurde es beim WPW-Syndrom eingesetzt, hier konnte durch den parietalen Zugang auf den kardiopulmonalen Bypass mit temporärem Herzstillstand verzichtet werden [42]. Auch in der herzchirurgischen Therapie des Vorhofflimmerns, der sogenannten MAZE-Prozedur kam die Kryoenergie zum Einsatz [12]. Insgesamt stellte sich die Kryoenergie als sehr effektiv und sicher heraus, was zu der Überlegung führte, sich diese Energiequelle auch in der Katheterablation zunutze zu machen. Über den transvenösen Einsatz

Einleitung

der Kryoablation im Bereich der supraventrikulären Arrhythmien gibt es allerdings nur erste Erfahrungen.

1.7 Ziel der Arbeit

Die Radiofrequenz-Ablation weist trotz ihrer hohen Erfolgsraten und vielen Einsatzmöglichkeiten bei bestimmten Indikationen Limitationen auf. Daher wird die Forderung nach einer alternativen Energiequelle laut, wobei sich die Kryoenergie als sehr erfolgversprechende Methode darstellt. Ziel der Arbeit ist es, durch die Anwendung der Kryo-Ablation beim Vorhofflattern, folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Wie ist die Erfolgsrate und Sicherheit der Kryoablation von typischem Vorhofflattern bei Verwendung einer großen Elektrode (6 mm) gegenüber der Standardelektrode (4 mm)? Ist sie vergleichbar mit den Ergebnissen der RF-Ablation?
2. Unterscheiden sich Kryo- und RF-Ablation von typischem Vorhofflattern hinsichtlich der folgenden Parameter:
 - Schmerzwahrnehmung
 - Katheterdislokation
 - Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten
 - Freisetzung von Myokardmarkern
 - Reduktion der endokardialen Signalamplitude
 - Rezidivrate und Lebensqualität

2 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektiv angelegte klinische Studie.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten beiderlei Geschlechts, die zu einer elektiven Katheterablation von typischem Vorhofflattern stationär aufgenommen wurden. Als Einschluss wurde elektrokardiographisch dokumentiertes Vorhofflattern gefordert.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien galten:

- behandelbare Grunderkrankung wie zum Beispiel Hyperthyreose als Ursache des Vorhofflatterns
- Vorhofflattern im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts
- Vorhofflatter-Rezidiv nach vorangegangener Ablation
- aktuelle allgemeine Infektion
- Alter jünger als 18 Jahre

2.3 Studienprotokoll

Im Fokus der Studie standen zwei Gruppen, die beide eine Kryoablation erhielten. In der ersten Gruppe wurde sie mit einer 4 mm Spitzenelektrode durchgeführt, bei der zweiten mit einer 6 mm Spitze. Die Ergebnisse wurden untereinander und mit denen der Kontrollgruppe, die eine RF-Ablation erhielt, verglichen. Ziel der Ablation war in allen drei Gruppen der bidirektionale Isthmusblock. Wurde dieser nach maximal 25 Kryoapplikationen nicht erreicht, wurde auf RF-Energie gewechselt.

Patienten, Material und Methoden

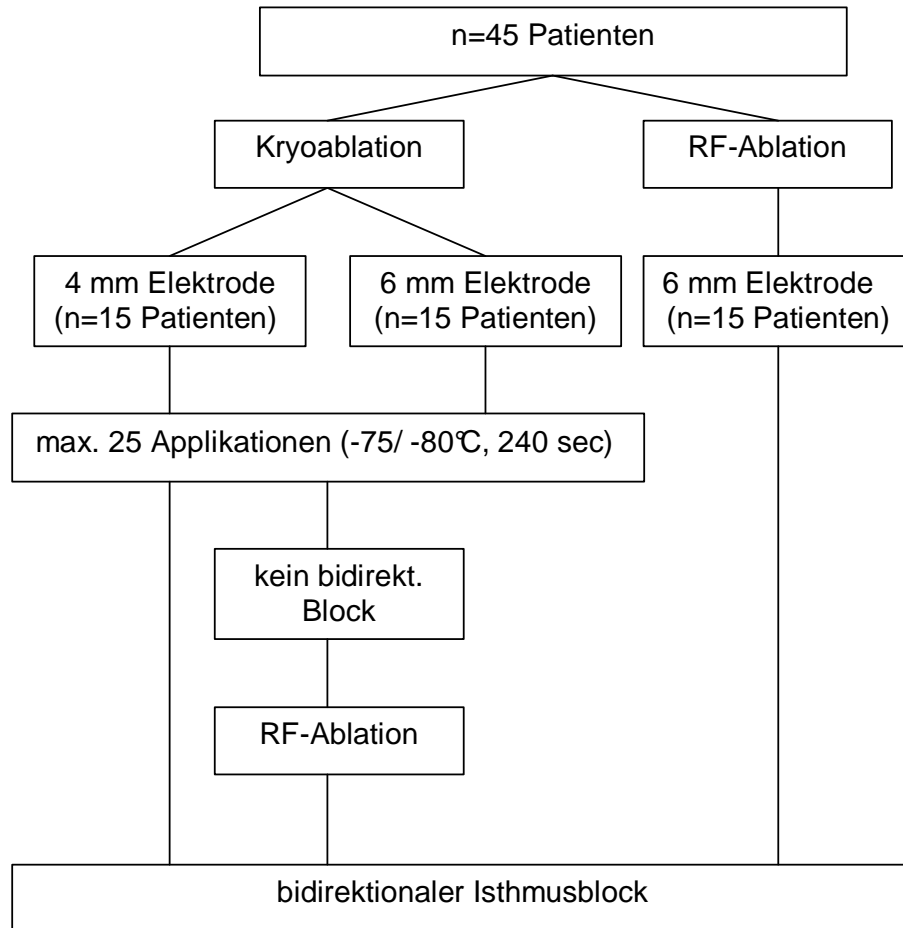


Abbildung 4: Studienprotokoll

2.4 Material

2.4.1 Diagnostische Katheter

Zur elektrophysiologischen Diagnostik wurden drei Elektrodenkatheter verwendet. Es kamen ein 20 poliger Halo-Katheter der Größe 7F (Biosense Webster) zum Einsatz, eine 7F D-Kurve (Biosense Webster) für den Koronarsinus und ein 6F Supreme-Katheter (St Jude Medical) für den rechten Ventrikel bzw. His-Position.

2.4.2 Kryoablations-System

Das Kryoablations-System besteht aus dem Ablationskatheter und einer Konsole, die über ein Koaxial-Kabel verbunden sind. Als Kühlmittel wird Di-Stickstoffoxid (N_2O) verwendet, auch bekannt als Lachgas. Der Siedepunkt des N_2O liegt bei $-88,5\text{ °C}$.

Als Kryokatheter wurde ein Katheter mit einer 4 mm Spitze (Freezor™) und ein Katheter mit einer 6 mm Spitze (Freezor™ Xtra, beide der Firma CryoCath Technologies Inc., Montreal, Quebec, Canada) verwendet. Beide Katheter hatten eine CE-Zulassung. Der steuerbare 7F-Kryokatheter hat zwei Lumen für das Kühlmittel (Zu- und Abstrom) und eine Elektrodenspitze, an der sich vier Elektroden befinden. An der distal gelegenen Elektrode findet neben der Signalregistrierung der Temperatureaustausch zwischen Katheter und Gewebe statt, während die weiteren drei proximalen Elektroden nur zur intrakardialen Ableitung verwendet werden.

Die Konsole, an die der Katheter angeschlossen ist, (CryoConsole, CryoCath Technologies, Inc.), gibt das Kühlmittel Di-Stickstoffoxid (N_2O) unter Hochdruck durch das Koaxial-Kabel in das innere Lumen des Katheters ab. Durch den Wechsel vom flüssigen zum gasförmigen Zustand (Verdampfung), der an der Elektrodenspitze stattfindet, kommt es zu einem starken Abfall der Temperatur, welcher durch ein Thermoelement an der distalen Elektrode überwacht wird. Das Gas wird dann durch ein Vakuum zurück zur Konsole transportiert. Somit wird dem Gewebe Wärme entzogen und heruntergekühlt.

Patienten, Material und Methoden

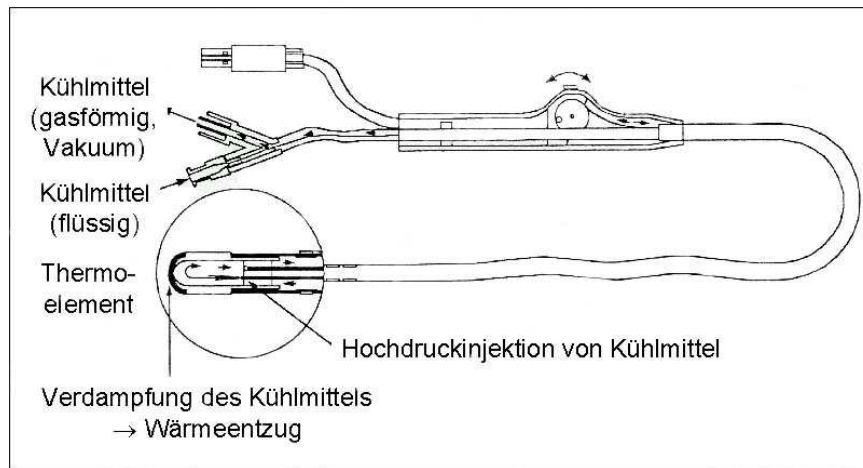


Abbildung 5: Kryokatheter

Die Konsole hat zwei verschiedene Betriebsmodi zur Auswahl, einen zur Ablation mit einer Zieltemperatur von $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ bzw. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ und einer maximalen Applikationsdauer von 240 Sekunden. Der Mapping-Modus hat eine Zieltemperatur von $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ und eine vorgegebene Dauer von 60 Sekunden.

An der Konsole werden vor Beginn der Untersuchung die Patientendaten, Name des untersuchenden Arztes und die Diagnose eingegeben. Während der Energieabgabe wird kontinuierlich die Flussgeschwindigkeit und der Druck des Kühlmittels angegeben. Außerdem wird der Temperaturverlauf während der Applikation graphisch dargestellt, wodurch schnell eine Störung, wie z.B. mangelnder Wandkontakt oder zu geringer Druck zu erkennen ist.

Alle Daten, sowohl die administrativen, als auch die Untersuchungsdaten werden im System gespeichert und können bei Bedarf auf externe Datenträger kopiert werden.

2.4.3 Radiofrequenz-System

Die Radiofrequenz-Ablationen wurden mit einem steuerbaren Standard-Ablationskatheter (Firma Cordis Webster) durchgeführt. Der Katheter hat einen Schaftdurchmesser von 8F und eine Elektrodenspitze von 4 mm Länge. Er ist an

Patienten, Material und Methoden

einen 500 kHz Radiofrequenzgenerator (Stockert EP Shuttle™, Firma Biosense Webster) angeschlossen.

Bei der Ablation wurde der Radiofrequenzstrom im unipolaren Modus von der Elektrodenspitze des Katheters zu einer Neutralelektrode am Rücken des Patienten abgegeben. Die Energie wurde maximal über einen Zeitraum von 60-80 Sekunden abgegeben, dabei wurde die Leistung schrittweise auf eine maximal Leistung von 30-50 W gesteigert. Während der gesamten Energieabgabe wurde der Impedanzverlauf beobachtet, um die Leistung entsprechend dem Impedanzabfall zu titrieren und um bei einem Impedanzanstieg die Applikation abubrechen.

2.4.4 Röntgenkontrolle

Sowohl bei der Kryoablation als auch bei der RF-Ablation erfolgte die Kontrolle der Katheterlage mittels Röntgendurchleuchtung. Die Energieabgabe wurde abgebrochen, wenn eine Katheterdislokation oder mangelnder Wandkontakt beobachtet wurde.

2.5 Studienablauf

2.5.1 Voruntersuchungen

Nach Aufnahme der Patienten wurde zunächst eine ausführliche Anamnese durchgeführt. Es wurde die bisherige Medikation und die Häufigkeit und Dauer der Vorhofflatter- und Vorhofflimmerepisoden dokumentiert. Mögliche Begleiterkrankungen wurden ebenfalls festgehalten. Es wurde eine körperliche Untersuchung der Patienten vorgenommen und ein 12-Kanal-EKG registriert. Zur Bestimmung der Vorhofgröße, der Pumpfunktion sowie zur Feststellung bzw. Ausschluss von Klappenvitien wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Bei denjenigen Patienten, die aktuell Vorhofflattern bzw. Vorhofflimmern zeigten und bei denen keine ausreichende Markumarisierung für eine Regularisierung stattgefunden hatte, wurde zum Ausschluss intrakardialer Thromben eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Folgende

Patienten, Material und Methoden

Laborparameter wurden für den späteren Vergleich bestimmt: Kreatinkinase gesamt, Kreatinkinase-MB, Myoglobin und Troponin.

Die Einwilligungserklärung wurde am Vortag nach ausführlicher Aufklärung und Information eingeholt und mittels Unterschrift dokumentiert.

2.5.2 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

Die transkutane Einführung der Schleusen und Katheter erfolgte in Seldinger-Technik über die V.femoralis. Zur intrakardialen Registrierung der Erregungsausbreitung wurden drei Elektrodenkatheter an folgenden Positionen verwendet: 20poliger Halo-Katheter entlang der Crista terminalis im rechten Vorhof. Weitere Katheter wurden im Koronarsinus und in His-Position platziert. Die Kontrolle der Katheterpositionen erfolgte mittels Röntgendurchleuchtung. Zusätzlich zu den intrakardialen Ableitungen wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet.

Die Darstellung und Speicherung der Elektrokardiogramme erfolgte mit dem CardioLab™ der Firma Prucka Engineering Inc.

Zur Infektionsprophylaxe wurde den Patienten Vancomycin 1 g per infusionem zugeführt, ebenso eine Glukose- und Ringer-Lösung zur ausreichenden Hydrierung und zur Prophylaxe einer Thrombenbildung in den Katheterschleusen während der Untersuchung. Nach Legen der Schleusen wurden zur Thromboembolieprophylaxe 5000 Einheiten Heparin verabreicht. Da im Rahmen dieser Arbeit auch die Schmerzwahrnehmung während der Ablation registriert werden sollte, verzichtete man zunächst auf eine prophylaktische Analgosedierung, wobei aber nach Angabe von Schmerzen und deren Dokumentation eine adäquate Therapie mit Piretramid (Dipidolor) und Diazepam durchgeführt wurde.

Die Untersuchung gliedert sich in vier Schritte:

1. Bestimmung des Reentry-Kreises

Beim sogenannten Aktivierungs-Mapping liegt der multipolare Elektrodenkatheter entlang der Crista terminalis. Es wird überprüft, ob die zirkulierende Erregungsfront der von typischem Vorhofflattern entspricht.

2. Entrainment-Mapping während Vorhofflatterns zur Überprüfung, ob der Isthmus Teil des Reentry-Kreises ist

Zuerst wird das Herz mit einer Zykluslänge stimuliert, die 20-40 msec kürzer ist als die Tachykardiezykluslänge. Wenn sich die Erregungsausbreitung während der Stimulation mit der während Tachykardie deckt und wenn nach Terminierung der Stimulation das Intervall zwischen letztem Stimulus und nächster spontanen Aktivierung der Vorhofflatterzykluslänge entspricht, ist der Isthmus nachweislich Bestandteil des Reentry-Kreises.

3. Verbinden der Isthmus-Barrieren mit einer linearen Läsion

Bei der eigentlichen Ablation gibt es zwei unterschiedliche Zugangswege, zum einen den eher selten gewählten septalen Zugang und zum anderen den inferioren Zugang, bei dem die Läsion zwischen mittlerem Trikuspidalklappenannulus und V.cava inf. gesetzt wird (siehe Abbildung 6). In dieser Studie wurde der inferiore Zugang bevorzugt.

Dabei wird der Ablationskatheter am inferioren Trikuspidalklappenannulus positioniert und schrittweise zur Mündung der V.cava inf. zurückgezogen, um durch einzelne fokale Energieabgaben eine lineare Läsion zu erzeugen.

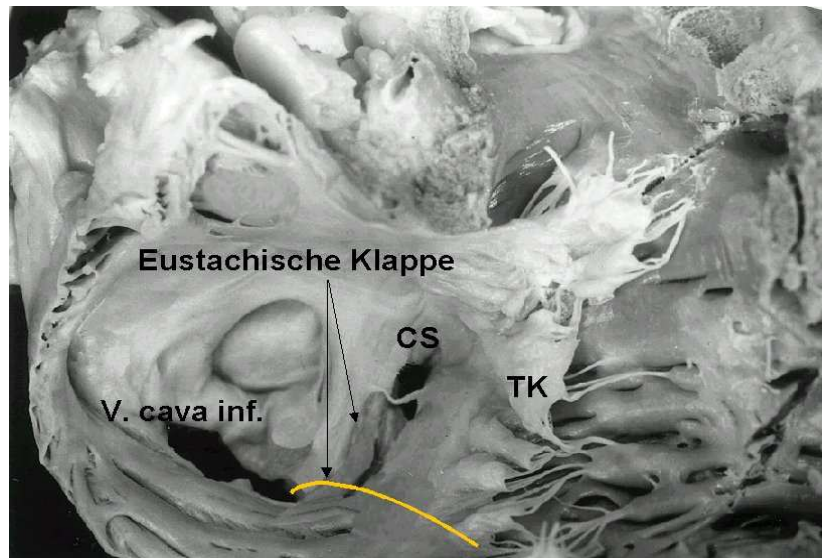


Abbildung 6: Darstellung der Ablationslinie am anatomischen Präparat

Die einzelne Kryo-Applikation dauerte vier Minuten bei einer Zieltemperatur von $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ (4 mm Elektrode) bzw. $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (6 mm Elektrode). Bestand nach 25 Applikationen kein bidirektionaler Leitungsblock, erfolgte ein Wechsel auf Radiofrequenzenergie, um damit den Isthmusblock zu komplettieren.

In der RF-Kontrollgruppe wurde keine Obergrenze für die Applikationsanzahl festgelegt, es wurden so viele Energieabgaben verwendet, wie für einen Isthmusblock nötig waren.

4. Bestätigung des kompletten Leitungsblocks

Bei kontinuierlicher PCS (proximaler Koronarsinus) -Stimulation ist ein Erkennen des Leitungsblocks anhand folgender Kriterien möglich:

Patienten, Material und Methoden

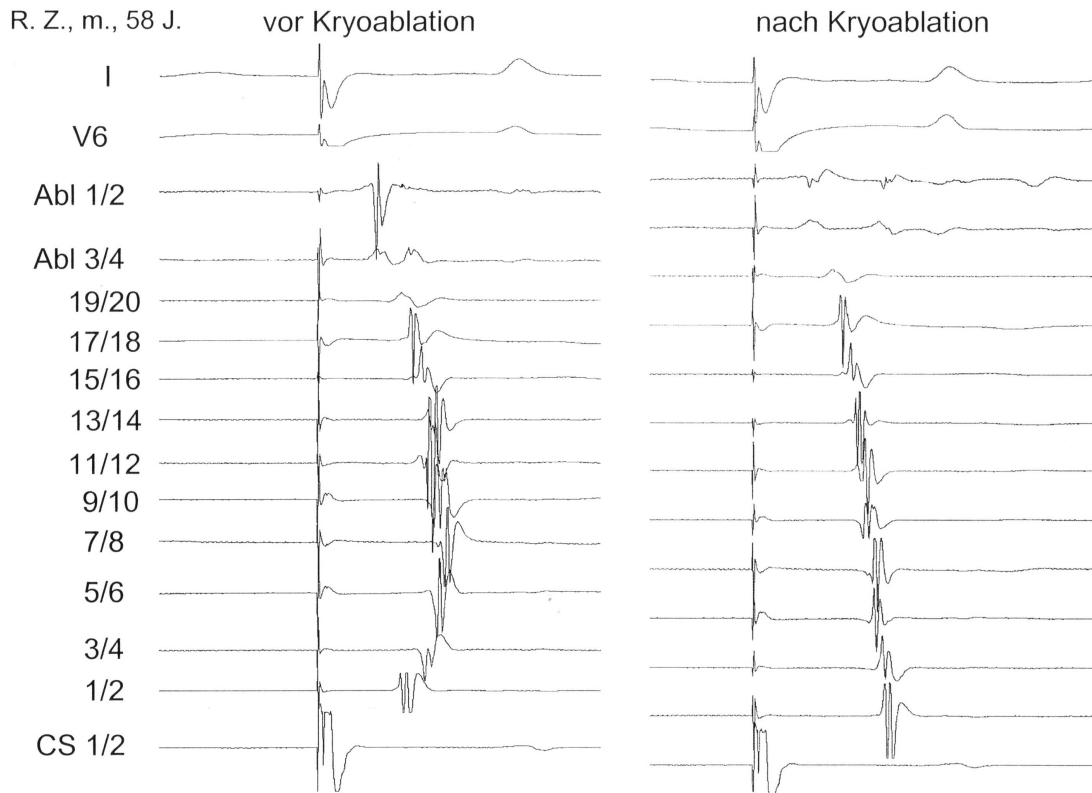


Abbildung 7: Darstellung des Leitungsblocks nach erfolgreicher Kryoablation

a) Änderung der Aktivierungssequenz im rechten Vorhof während CS- bzw. LRA-Stimulation

Beim Aktivierungs-Mapping wird von beiden Seiten der Läsion stimuliert, zum einen vom proximalen Koronarsinus (PCS) und zum anderen vom tiefen lateralen rechten Vorhof (LRA). Gleichzeitig werden über den Halo-Katheter die Potentiale vom hohen rechten Vorhof (HRA) registriert. Nach Isthmusblockade zeigt sich eine deutliche Zunahme der Leitungszeiten, da die Erregungsleitung nur noch in einer Richtung möglich ist. So kommt es bei der PCS-Stimulation zu einer Leitungsumkehr zwischen LRA und HRA und bei der LRA-Stimulation zu einer Leitungsumkehr zwischen PCS und His.

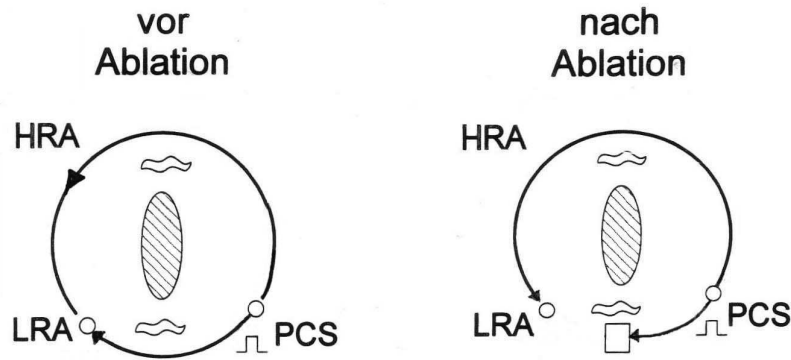


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Veränderung der Leitungszeiten vor und nach Ablation bei PCS-Stimulation: vor der Ablation kommt es zu einer Aktivierung des LRA im Uhrzeigersinn. Nach Ablation wird der LRA im Gegenuhrzeigersinn aktiviert, woraus längere Leitungszeiten resultieren.

b) Doppelpotentiale

Der Nachweis von Doppelpotentialen entlang der gesamten Breite der Isthmuslinie ist ebenso ein Kriterium für einen kompletten bidirektionalen Isthmusblock.

c) hochfrequente Vorhofstimulation

Mittels hochfrequenter Vorhofstimulation wird versucht, ein Vorhofflattern zu induzieren. Ist dies nicht möglich, gilt dies als weiterer Hinweis auf einen kompletten bidirektionalen Isthmusblock.

2.6 Untersuchte Parameter

2.6.1 Erfolgsrate und Komplikationen

Als erfolgreich wurde eine Kryo-Ablation gewertet, wenn nach maximal 25 Kryo-Applikationen ein bidirektionaler Leitungsblock induziert werden konnte. In der RF-Kontrollgruppe wurde ebenfalls das Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks

Patienten, Material und Methoden

für eine erfolgreiche Ablation gefordert. Es gab im Gegensatz zu den Kryogruppen keine Obergrenze für die Anzahl der Applikationen.

Die gegebenenfalls auftretenden, durch die Untersuchung verursachten, Komplikationen wurden untersucht und dokumentiert. Mögliche Komplikationen wären beispielsweise Verursachen eines AV-Block, Perforationen, Gefäßverletzungen oder Thrombosen.

2.6.2 Untersuchungsdauer

Hier wurde die Dauer von der ersten bis zur letzten Abgabe der primär eingesetzten Energieform gemessen.

2.6.3 Durchleuchtungsdaten

Sowohl die Durchleuchtungszeit in Minuten, als auch das Flächendosisprodukt in $\text{cGy}\cdot\text{cm}^2$ wurden vom Zeitpunkt der ersten bis zur letzten Applikation der primär eingesetzten Energieform registriert.

2.6.4 Schmerzwahrnehmung

Dieser Parameter wurde bei der Patientengruppe mit dem Katheter mit der 4 mm Kryo-Elektrode und bei der Kontrollgruppe systematisch untersucht. Zum einen wurden die Patienten aufgefordert, bei stärkerer Schmerzwahrnehmung sofort zu berichten und zum anderen wurden sie nach jeder Applikation gezielt gefragt, ob und in welchem Maße sie Schmerzen wahrnahmen. Den wahrgenommenen Schmerzen wurde anhand einer Numerischen Rangskala ein Wert zwischen 0 und 10 zugeordnet, wobei 0 keine Schmerzen und 10 stärkste vorstellbare Schmerzen bedeutet [5]. In der RF-Kontrollgruppe wurden noch drei Untergruppen gebildet. Die Gruppe 3a, die keine Analgosedierung erhielt, 3b, die 5 mg Diazepam und 11 mg Piretramid (Dipidolor) erhielt, und 3c, die mit 10 mg Diazepam und 22 mg Piretramid analgosediert wurde.

2.6.5 Katheterdislokation

Hierbei wurde die Rate der Katheterdislokationen während der Untersuchung bei Kryo-Ablation und bei RF-Ablation dokumentiert. Kriterium für eine Katheterdislokation war einerseits eine sichtbare Lageveränderung des Katheters in der Röntgendurchleuchtung. Weiterhin können Veränderungen im intrakardialen EKG oder bei den Impedanz-Messungen, bzw. Veränderungen im Temperaturverlauf auf eine Dislokation des Katheters hinweisen.

2.6.6 Laborwerte

Gemessen wurden folgende Laborparameter, die unter dem Oberbegriff „Myokardläsion“ zusammengefasst sind:

- Kreatinkinase (CK) gesamt und Kreatinkinase-MB (CK-MB)

Dieses Enzym kommt sowohl in den Mitochondrien als auch im Zytosol vor und katalysiert in den Mitochondrien die Synthese von Kreatinphosphat aus ATP und im Zytosol die Rückverwandlung von Kreatinphosphat in ATP. Es gibt verschiedene Untergruppen, wobei das CK-MB hauptsächlich im Myokard vorkommt. Beide Parameter sind nicht herzspezifisch [74].

- Myoglobin

Dieses zytoplasmatische Protein ist ebenfalls nicht herzspezifisch, da es außer in der Herzmuskulatur auch in der Skelettmuskulatur vorkommt. Seine Funktion ist der Transport und die Speicherung von Sauerstoff in der quergestreiften Muskulatur [74].

- Troponin

Dieses myofibrilläre Protein kommt nur in der Herzmuskulatur vor und ist somit herzspezifisch. Der Anstieg ist ausgeprägter als bei Myoglobin und CK-MB, womit auch kleine Myokardnekrosen sichtbar sind [74].

Diese Werte wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten bestimmt: Vor der Ablation, 6 Stunden und 24 Stunden nach der Ablation.

2.6.7 EKG-Signale

Hierbei wurde untersucht, inwieweit sich die Amplitude des Vorhofsignals nach jeder Energieabgabe im Vergleich zu vorher verändert. Anhand von Veränderungen der Signalamplitude, verursacht durch einen Myokardschaden, der mit einer veränderten Leitungsfähigkeit einhergeht, sollten Hinweise auf die Läsionsbildung gewonnen werden. Die Elektrogramme der einzelnen Energieabgaben wurden während der Ablation, kurz vor und nach der Applikation so lange gespeichert, bis an der Katheterspitze wieder Körpertemperatur gemessen wurde, um auszuschließen, dass Veränderungen auf dem Temperaturunterschied beruhen. Später wurde anhand der gespeicherten Daten für jede einzelne Energieabgabe das Signal vor und nach der Applikation ausgemessen.

2.6.8 Follow-Up

Im Rahmen des Follow-Up nach ca. 6 Monaten wurden vier Kriterien untersucht. Mittels eines Langzeit-EKG's, welches vom Hausarzt durchgeführt wurde, wurde das Auftreten eines Vorhofflatter- oder Vorhofflimmer-Rezidivs untersucht. Weiterhin wurde ein Fragebogen erstellt bezüglich des Auftretens eines Arrhythmie-Rezidivs und bezüglich der Lebensqualität und Belastbarkeit. Die Patienten sollten beurteilen, ob die Parameter im Vergleich zu vorher besser geworden sind, gleich geblieben oder schlechter geworden sind.

2.7 Statistische Auswertung

In der beschreibenden Statistik wurde für die Darstellung des Patientenkollektivs und der Untersuchungsdaten die Standardmaßzahlen Mittelwert (MW) und Standardabweichung (STABW) herangezogen. Die Häufigkeitsverteilungen wurden in Absolutwerten und Prozentangaben wiedergegeben.

Für die statistische Analyse der untersuchten Gruppen wurde bei Häufigkeitsverteilungen der Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei normalverteilten Variablen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben herangezogen, während

Patienten, Material und Methoden

die nichtnormalverteilten Variablen mittels des Kruskal&Wallis-Tests oder des U-Tests von Mann-Whitney ausgewertet wurden. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von Juni 2001 bis Oktober 2002 wurde bei 30 Patienten der Medizinischen Klinik I, Klinikum Großhadern München, eine Kryoablation des Vorhofflatterns vorgenommen. Da im Rahmen dieser Studie zwei Katheter mit verschiedenen großen Elektrodenspitzen verglichen werden sollten, wurden zwei Gruppen gebildet. Die Ergebnisse wurden dann mit denen einer Kontrollgruppe, bestehend aus 15 Patienten, die eine RF-Ablation erhalten hat, verglichen.

- Gruppe 1: Kryo-Ablation mit einem Katheter mit einer 4 mm Elektrode (Freezor™)
- Gruppe 2: Kryo-Ablation mit einem Katheter mit einer 6 mm Elektrode (Freezor™ Xtra)
- Gruppe 3: RF-Ablation

Geschlecht und Alter

Die Gruppe 1 setzte sich zusammen aus 12 Männern und 3 Frauen, der Altersdurchschnitt lag bei 63 ± 8 Jahren. Gruppe 2 bestand aus 13 Männern und 2 Frauen, die im Durchschnitt 67 ± 9 Jahre alt waren. In der Gruppe 3 fanden sich 14 Männer und 1 Frau bei einem Altersdurchschnitt von 57 ± 12 Jahren. Hinsichtlich der Parameter Geschlecht und Alter besteht zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Kardiovaskuläre Grunderkrankungen

Kardiovaskuläre Grunderkrankungen wie arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung oder dilatative Kardiomyopathie wurden bei 9 Patienten der Gruppe 1 (60%), 10 Patienten der Gruppe 2 (67%) und 11 Patienten der Gruppe 3

Ergebnisse

festgestellt (73%), wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Begleitarrhythmien

Typisch für Vorhofflattern ist das gleichzeitige Auftreten von Vorhofflimmern, welches in der Gruppe 1 bei 11 Patienten (73%) registriert wurde, in Gruppe 2 und 3 bei 9 (60%) bzw. 8 (53%) Patienten (siehe Abbildung 10). Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Andere Arrhythmien wurden nicht festgestellt.

Vorhofgröße

In der transthorakalen Echokardiographie wurde der Durchmesser des linken Vorhofs in mm ausgemessen [9]. Die Messungen ergaben in der Gruppe 1 einen Wert von 46 ± 9 mm Durchmesser, in der Gruppe 2 44 ± 6 mm und in der Gruppe 3 betrug der Durchmesser des linken Vorhofs im Durchschnitt 44 ± 7 mm. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied.

Antiarrhythmika

Die Anzahl der Antiarrhythmika, mit denen die Patienten behandelt wurden, lag bei den Patienten der Gruppe 1 bei $1,5 \pm 0,5$, während sie in der Gruppe 2 mit $1,1 \pm 0,4$ und in der Gruppe 3 mit $1,2 \pm 0,5$ nur geringfügig kleiner war. Zwischen den Gruppen besteht kein signifikanter Unterschied. Am häufigsten wurden die Patienten mit Metoprolol oder Sotalol behandelt.

3.2 Temperatur- und Impedanzverlauf während Kryoablation

Nach Beginn der Ablation fällt die Temperatur rasch auf -60 °C ab, um dann nach ca. 80 Sekunden die Zieltemperatur zu erreichen. Während des Temperaturabfalls lässt sich ein Anstieg der Impedanz beobachten, die mit Unterschreiten des Gefrierpunktes plötzlich auf über 2000 Ohm ansteigt. Dies spiegelt die Ausbildung eines isolierten Eisballs an der Ablationselektrode wider.

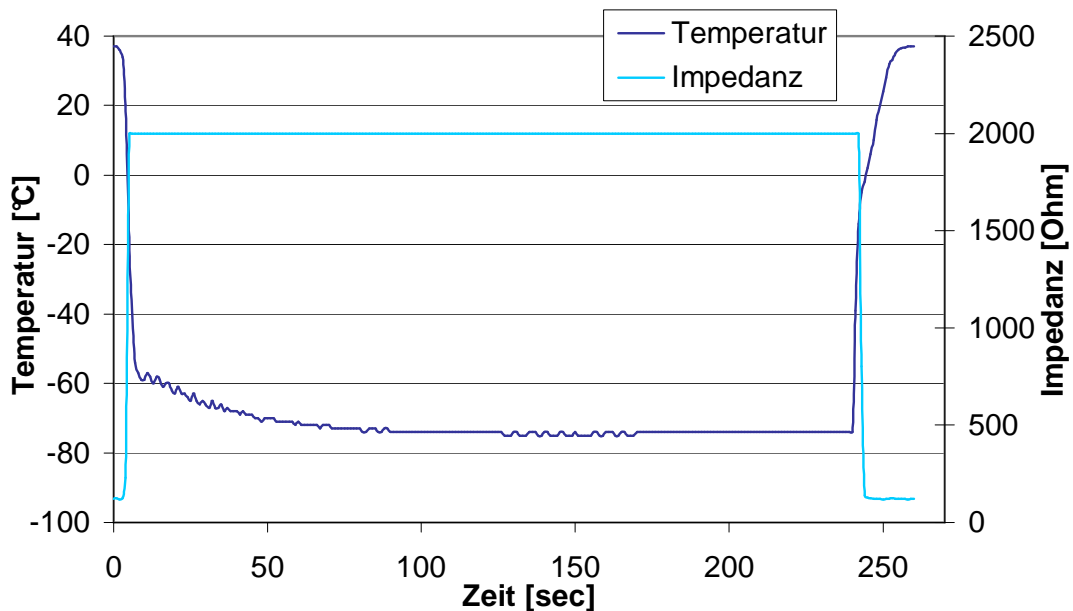


Abbildung 9: Temperatur- und Impedanzverlauf während einer Energieabgabe

Durch dieses Anfrieren des Katheters kann der Katheter ab ca. 5 Sekunden nach Ablationsbeginn nicht mehr dislozieren und die Katheterlage muss während der gesamten Applikationszeit von 240 Sekunden nicht mittels Röntgendurchleuchtung kontrolliert werden.

Ebenfalls ab dem Zeitpunkt der Eisballbildung bei etwa -20 °C kann während der Kryoablation ein Verzerren der Elektrogramme am Ablationsort beobachtet werden (siehe Abb.10).

Ergebnisse

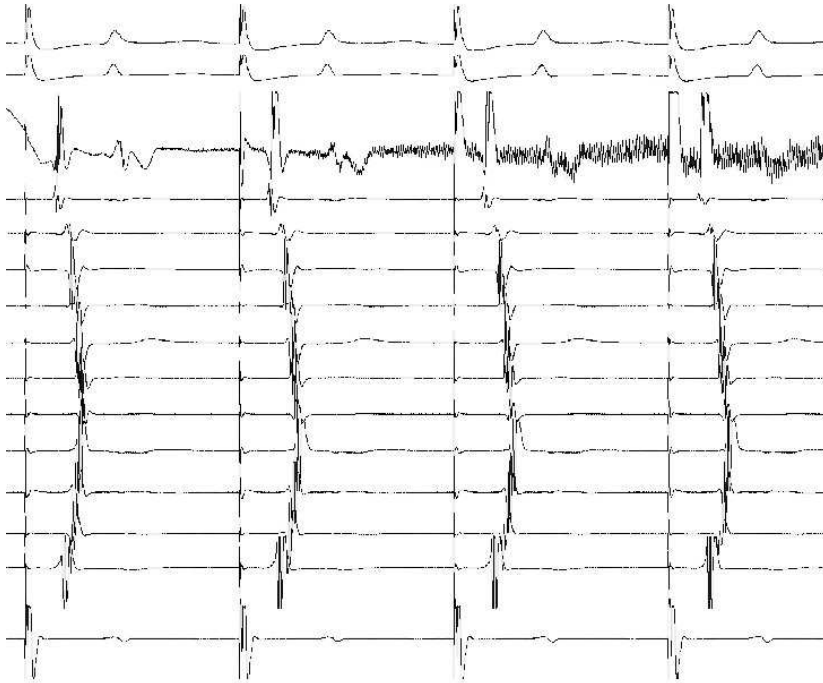


Abbildung 10: Darstellung des Verzerrten des Signals des Ablationskatheters nach Eisballbildung

3.3 Erfolgsrate und Komplikationen

Die Kriterien für einen Erfolg waren der Nachweis eines bidirektionalen Isthmusblocks sowie in den Gruppen 1 und 2 maximal 25 Kryoenergie-Applikationen zum Erreichen eines solchen.

In der Gruppe 1 mit der 4 mm Spitze konnte eine erfolgreiche Kryo-Ablation in 6 von 15 Patienten, entspricht 40%, erzielt werden. Für den bidirektionalen Leitungsblock waren durchschnittlich 19 ± 7 Energieabgaben erforderlich. Bei den restlichen 9 Patienten konnte mit zusätzlichen RF-Applikationen in allen Fällen eine erfolgreiche Ablation erreicht werden. Dazu waren im Durchschnitt 11 ± 9 RF-Energieabgaben notwendig.

In der Gruppe 2 mit der 6 mm Elektrode wurde bei 12 von 15 Patienten (80%) das Vorhofflattern mit durchschnittlich 14 ± 6 Kryo-Applikationen erfolgreich ablatiert. Bei den drei Patienten, bei denen kein Erfolg mit Kryoenergie erzielt werden

Ergebnisse

konnte, wurde wie in Gruppe 1 auf RF-Energie gewechselt und auch hier konnte bei allen drei das Vorhofflattern mit durchschnittlich 9 ± 12 Energieabgaben erfolgreich ablatiert werden. Somit konnte die Erfolgsrate im Vergleich zur Gruppe 1 signifikant gesteigert werden ($p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe konnte durch primäre RF-Ablation 93% - entspricht 14 von 15 Patienten – eine erfolgreiche Ablation des Vorhofflatterns durchgeführt werden. Es wurden durchschnittlich 21 ± 11 Applikationen zum Erreichen des bidirektionalen Isthmusblocks benötigt. Bei 5 der 15 Patienten waren mehr als 25 Energieabgaben erforderlich.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 11 noch einmal graphisch dargestellt.

Komplikationen traten weder in den beiden Kryo-Gruppen noch in der RF-Kontrollgruppe auf.

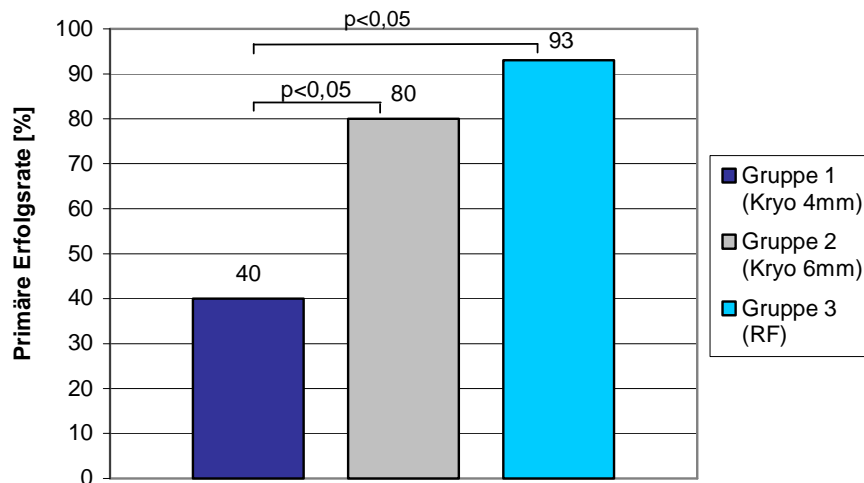


Abbildung 11: Darstellung der Erfolgsrate in den 3 Gruppen

3.4 Untersuchungsdauer

Die Untersuchungsdauer wurde von der ersten bis zur letzten Applikation der primär eingesetzten Energieform gerechnet. In der Gruppe 1 dauerte die Untersuchung im Durchschnitt 150 ± 53 min. In der zweiten Gruppe mit der

Ergebnisse

größeren Elektrode betrug die Untersuchungsdauer 111 ± 36 min. In der RF-Kontrollgruppe wurden mit durchschnittlich 101 ± 62 min die kürzesten Zeiten gemessen (siehe Abbildung 12). Bei den Patienten, die nach erfolgloser Kryoablation noch RF-Applikationen erhielten, dauerte die Untersuchung insgesamt in der Gruppe 1 durchschnittlich 201 ± 81 min und in der Gruppe 2 167 ± 43 min. Somit dauerte die Ablation in der Gruppe 1 signifikant länger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,05$), wohingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe 2 und der RF-Gruppe feststellbar war.

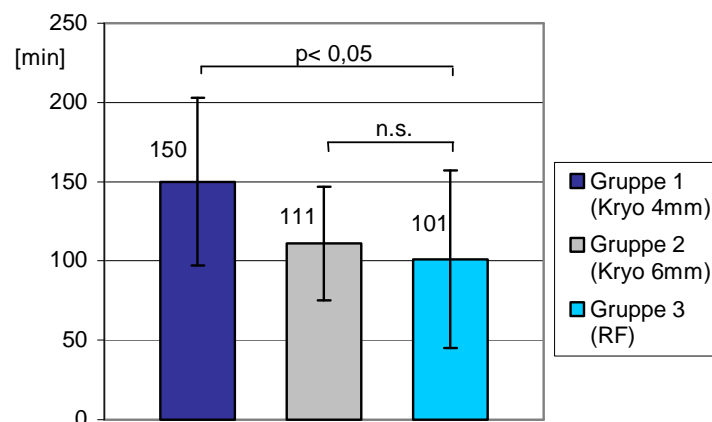


Abbildung 12: Untersuchungsdauer der 3 Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)

3.5 Durchleuchtungsdaten

Wie auch bei der Untersuchungsdauer, wurden die Durchleuchtungsdaten, bestehend aus Dauer der Röntgenbelastung und Dosismenge, vom Beginn der ersten bis zur letzten Abgabe der primär eingesetzten Energieform gewertet. In der Gruppe 1 wurde 31 ± 15 min durchleuchtet mit einem Flächendosisprodukt von 3131 ± 2028 cGy·cm². Kürzer bzw. niedriger waren die Durchleuchtungsdaten in der Gruppe 2 mit 27 ± 14 min. Dauer und 2886 ± 1542 cGy·cm² Flächendosisprodukt. Die Ergebnisse der Gruppe 3 unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kryo-Gruppen. Die Durchleuchtungszeit betrug hier 26 ± 18 min und das Flächendosisprodukt 2574 ± 1433 cGy·cm². (siehe Abbildung 13 a,b)

Ergebnisse

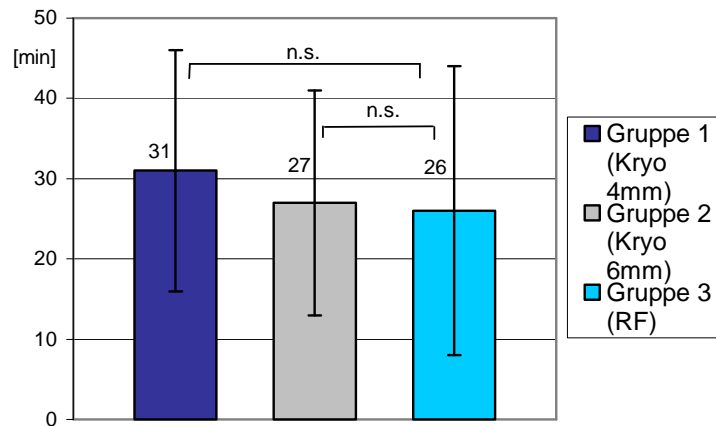


Abbildung 13a: Durchleuchtungsdauer (Mittelwert und Standardabweichung)

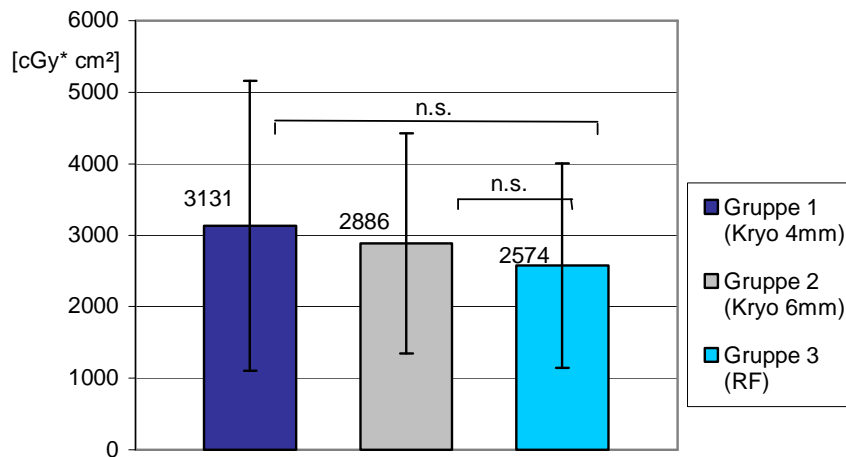


Abbildung 13b: Durchleuchtungsdosis (Mittelwert und Standardabweichung)

3.6 Schmerzwahrnehmung

Die Quantifizierung der Schmerzen erfolgte mit der Numerischen Rangskala. Hierbei wird den Schmerzen ein Wert zwischen 0 und 10 zugeordnet, wobei 0 keine Schmerzen und 10 stärkste vorstellbare Schmerzen bedeutet.

In der Gruppe 1 wurden keinerlei Schmerzen wahrgenommen (entspricht dem Wert 0 auf der Numerischen Rangskala), so dass auf eine Analgosedierung

Ergebnisse

verzichtet werden konnte. Dieses Ergebnis unterscheidet sich signifikant von dem der RF-Gruppe ($p < 0,001$). In der Gruppe 3a (kein Diazepam, kein Piretramid) wurde durchschnittlich ein Wert von 4 ± 3 angegeben. In der Gruppe 3b (5 mg Diazepam und 11 mg Piretramid) gaben die Patienten einen Schmerzwert von $3,5 \pm 2,5$ an und in der Gruppe 3c (10 mg Diazepam und 22 mg Piretramid) $2,5 \pm 2$ (siehe Abbildung 14).

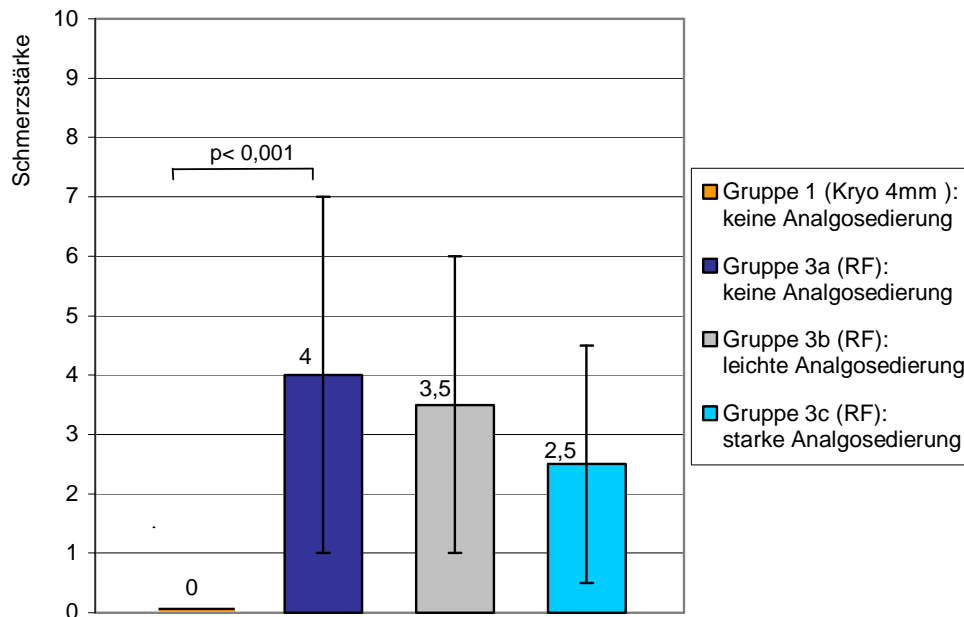


Abbildung 14: Schmerzwahrnehmung in den 3 Gruppen (Mittelwert und Standardabweichung)

3.7 Katheterdislokation

In der Gruppe 1 wurden insgesamt 321 Kryo-Applikationen hinsichtlich der Dislokationsrate analysiert, wobei in 6% aller Energieabgaben (entspricht 19 Applikationen) der Katheter von der gewünschten Position dislozierte. Bei 227 Applikationen der Gruppe 2 wurde bei 14 Energieabgaben (5%) eine Dislokation festgestellt. In diesen beiden Gruppen dislozierte der Katheter allerdings nur innerhalb der ersten 5 Sekunden, bis die Elektrodenspitze durch die Eisballbildung am Myokard angefroren war.

Ergebnisse

Bei den 326 Radiofrequenz-Abgaben in der Gruppe 3 wurde mit 31% (entspricht 101 Applikationen) signifikant häufiger eine Katheterdislokation beobachtet als in den Kryo-Gruppen ($p < 0,001$). Außerdem wurden hier Dislokationen während der gesamten Applikationszeit beobachtet (siehe Abbildung 15).

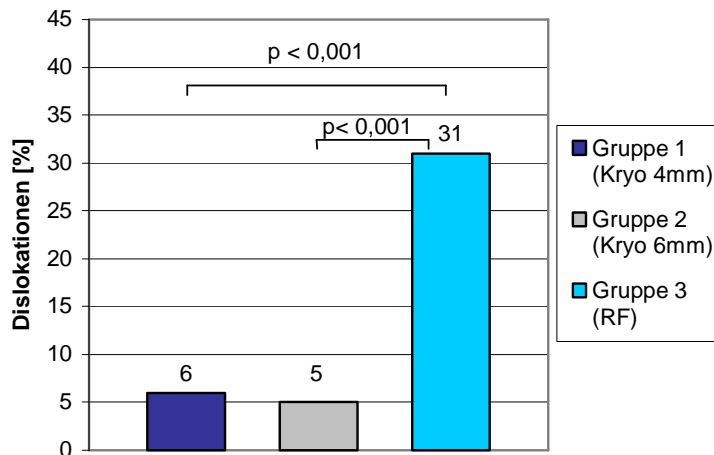


Abbildung 15: Darstellung der Katheterdislokationen in den 3 Gruppen

3.8 Laborwerte

Bei den Laborwerten wurden vor der Ablation, 6 Stunden und 24 Stunden nach der Untersuchung folgende Parameter gemessen: Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB, Myoglobin und Troponin.

Die Ergebnisse der einzelnen Gruppe sind in Tabelle 2 und Abbildung 20 zusammengefasst.

Der Troponinanstieg nach sechs Stunden war nach Kryoablation sowohl bei Gruppe 1 ($p < 0,05$) als auch bei Gruppe 2 ($p < 0,001$) signifikant höher als nach RF-Ablation. Auch nach 24 Stunden war der Troponinwert der Gruppe 2 noch signifikant höher als in der RF-Gruppe ($p < 0,05$). Der Anstieg des MB-Anteils der Kreatinkinase war in der Gruppe 2 zu beiden Zeitpunkten nach Ablation ebenfalls signifikant höher als in der RF-Gruppe ($p < 0,05$). Die CK-MB-Werte der Gruppe 1 zeigten nur sechs Stunden nach Ablation einen signifikant höheren Wert als in

Ergebnisse

Gruppe 3. Bei den Gesamtwerten der Kreatinkinase und dem Myoglobin fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

			Cryo 4 mm	Cryo 6 mm	RF
CK gesamt (normal < 180 U/l)	vor Ablation		20 ± 7	22 ± 11	39 ± 16
	nach Ablation	6 h	47 ± 18	70 ± 23	52 ± 21
		24 h	35 ± 14	68 ± 30	62 ± 28
CK-MB (normal < 5 ng/ml)	vor Ablation		2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1
	nach Ablation	6 h	15 ± 11	16 ± 6	3 ± 2
		24 h	6 ± 4	7 ± 3	3 ± 1
Myoglobin (normal < 70 ng/ml)	vor Ablation		83 ± 53	38 ± 7	55 ± 12
	nach Ablation	6 h	87 ± 57	50 ± 23	58 ± 18
		24 h	73 ± 26	55 ± 29	48 ± 11
Troponin (normal < 0,5 ng/ml)	vor Ablation		< 0,5	< 0,5	< 0,5
	nach Ablation	6 h	9 ± 5	12 ± 4	3 ± 2
		24 h	5 ± 3	6 ± 2	3 ± 2

Tabelle 2: Darstellung der Laborwerte der 3 Gruppen zu 3 verschiedenen Zeitpunkten

Ergebnisse

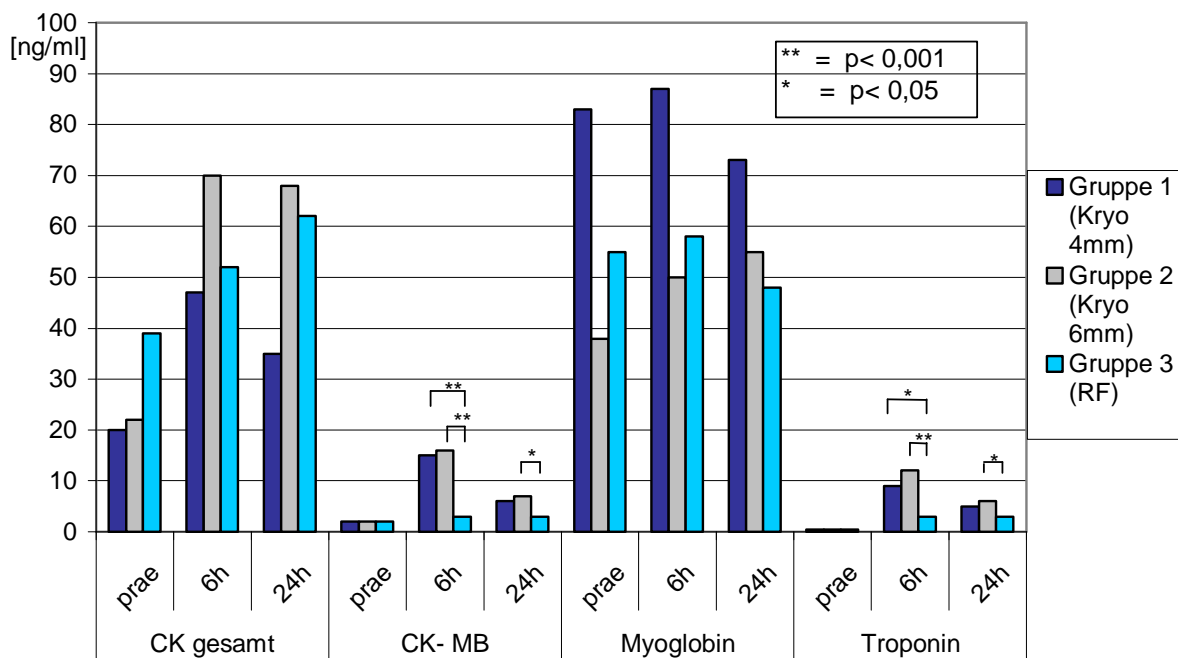


Abbildung 16: Darstellung der Laborveränderungen in den 3 Gruppen

3.9 EKG-Signale

Durch die Kryo-/RF-Ablation fand sich charakteristischerweise eine deutliche Reduktion der Signalamplitude im Ablationskatheter. Abbildung 17 stellt ein Beispiel eines typischen Vorhofsignals vor und nach Energieabgabe dar.

Ergebnisse

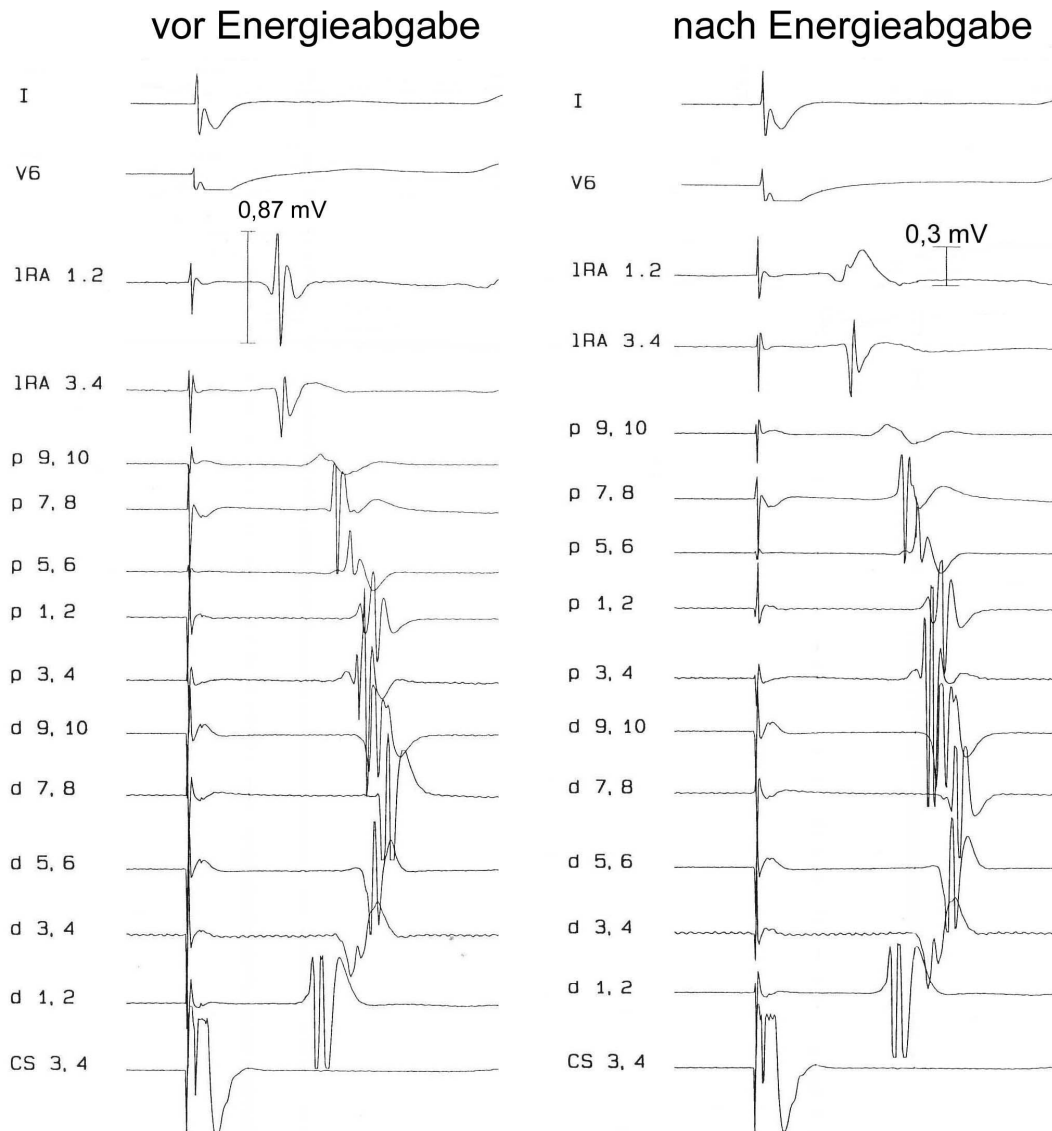


Abbildung 17: Darstellung der Veränderungen eines Vorhofsignals vor und nach einer Kryoablation mit einem Katheter mit 4mm-Elektroden spitze. In der Ableitung LRA 1,2 ist eine Reduktion der Amplitude um 0,57 mV als Ausdruck der verminderten Leitungsfähigkeit im Läsionsareal zu erkennen.

Die Amplitudengröße des Vorhofsignals wurde zuerst innerhalb der einzelnen Gruppen vor und nach Ablation verglichen. Später wurde untersucht, ob sich die drei Gruppen hinsichtlich der Abnahme der Amplitude signifikant unterscheiden. In

Ergebnisse

der Gruppe 1 hatte die Amplitude vor Energieabgabe eine durchschnittliche Größe von $0,51 \pm 0,23$ mV, nach Ende der Energieabgabe $0,31 \pm 0,15$ mV, womit die Abnahme der Amplitude des Vorhofsignals $38 \pm 23\%$ im Vergleich zum Ausgangssignal betrug und somit einen signifikanten Unterschied darstellt ($p < 0,05$). Allerdings konnte kein signifikanter Unterschied im Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Gruppen festgestellt werden.

Bei den Messungen in der Gruppe 2 konnte ebenfalls eine signifikante Abnahme der Amplitude des Vorhofsignals um $36 \pm 32\%$ festgestellt werden ($p < 0,05$). Hier betrug die Größe vor Energieabgabe $0,46 \pm 0,34$ mV und danach $0,24 \pm 0,15$ mV. Das Ergebnis der Amplitudenmessung stellt keinen signifikanten Unterschied zu den Ergebnissen der Gruppe 1 oder Gruppe 3 dar.

In der Gruppe 3 hatte die Amplitude vor der Energieabgabe im Durchschnitt eine Größe von $0,38 \pm 0,22$ mV, nach Energieabgabe $0,19 \pm 0,10$ mV. Hieraus errechnete sich eine Abnahme der Amplitude um $44 \pm 26\%$. Die Ergebnisse der Amplitudenmessung sind ebenfalls signifikant ($p < 0,05$), während wiederum im Vergleich zu den Ergebnissen der beiden anderen Gruppen kein signifikanter Unterschied besteht.

Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse noch einmal in Abbildung 18 dargestellt.

Ergebnisse

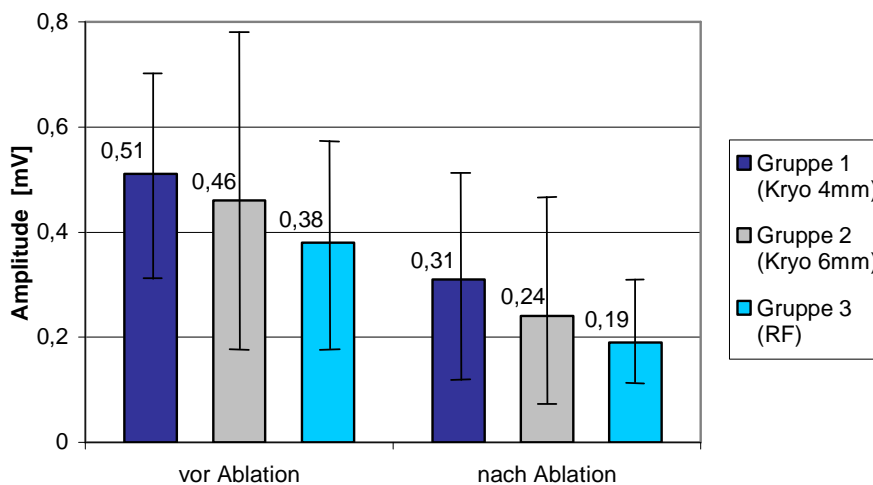


Abbildung 18: Reduktion der Amplitude des Vorhofsignals in den 3 Gruppen durch Kryo- bzw. RF-Ablation (Mittelwerte und Standardabweichungen)

3.10 Follow-Up

Die Patienten der drei Gruppen wurden hinsichtlich vier Kriterien nachuntersucht. Das Auftreten eines Rezidivs von Vorhofflattern, das Auftreten von Vorhofflimmern, körperliche Belastbarkeit und Lebensqualität.

Das durchschnittliche Intervall zwischen Untersuchung und Follow-up betrug $6 \pm 2,5$ Monate.

3.10.1 Rezidivrate

In der Gruppe 1 konnte bei 2 von 15 Patienten (13%) ein Vorhofflatter-Rezidiv festgestellt werden.

Unter den Patienten der Gruppe 2, die eine Kryo-Ablation mit der 6 mm Elektrode erhalten haben, trat nur bei einem der 15 Patienten (7%) erneut Vorhofflattern auf.

In der RF-Kontrollgruppe kam es ebenfalls bei einem der 15 Patienten (7%) zu einem Rezidiv des Vorhofflatterns.

Ergebnisse

Vorhofflimmern trat in der Gruppe 1 bei 4 von 15 Patienten (27%) auf, während in der Gruppe 2 es nur bei 2 der 15 Patienten (13%) auftrat. In der Kontrollgruppe wurde Vorhofflimmern bei 3 der 15 Patienten (20%) registriert.

Das Vorhofflimmern trat nur bei Patienten auf, die bereits vor der Ablation Episoden von Vorhofflimmern hatten, somit gab es kein Neuauftreten von Vorhofflimmern.

3.10.2 Belastbarkeit und Lebensqualität

Hierbei wurden die Patienten aufgefordert, ihre momentane Belastbarkeit und Lebensqualität mit der vor der Untersuchung zu vergleichen und zu beurteilen, ob sie gleich, besser oder schlechter sind als vorher. Es stellte sich heraus, dass die körperliche Belastbarkeit eng mit der Lebensqualität der Patienten verbunden ist.

11 Patienten der Gruppe 1 (73,3%) fanden sich besser belastbar und mit einer höheren Lebensqualität als vor der Untersuchung. Dagegen konnten 3 Patienten (20%) keinen Unterschied zwischen vorher und nachher feststellen, und bei einem Patienten (6,7%) hatte sich die Belastbarkeit und Lebensqualität im Vergleich zu vorher verschlechtert. Allerdings ist dies auf mehrfache Operationen aufgrund eines epiduralen Hämatoms zurückzuführen und nicht auf das therapierte Vorhofflattern.

Die Ergebnisse der Gruppe 2 sind ähnlich wie die der Gruppe 1, die Mehrheit der Patienten - 10 von 15 Patienten (66,7%) - schätzten ihre jetzige Belastbarkeit und Lebensqualität höher ein als vor der Ablation. 5 Patienten (33,3%) beurteilten ihre Belastbarkeit und Lebensqualität als unverändert und kein Patient beklagte eine schlechtere Belastbarkeit und dadurch geringere Lebensqualität als vor der Untersuchung.

In der Gruppe 3 beurteilten ebenfalls 10 der 15 Patienten (66,7%) ihre Belastbarkeit und Lebensqualität nach der Ablation höher als vor der Ablation. Wiederum 5 Patienten (33,3%) konnten keinen Unterschied - bezogen auf die Lebensqualität und Belastbarkeit - feststellen.

Ergebnisse

Zur Veranschaulichung sind die Ergebnisse des Follow-up in Abbildung 19 dargestellt.

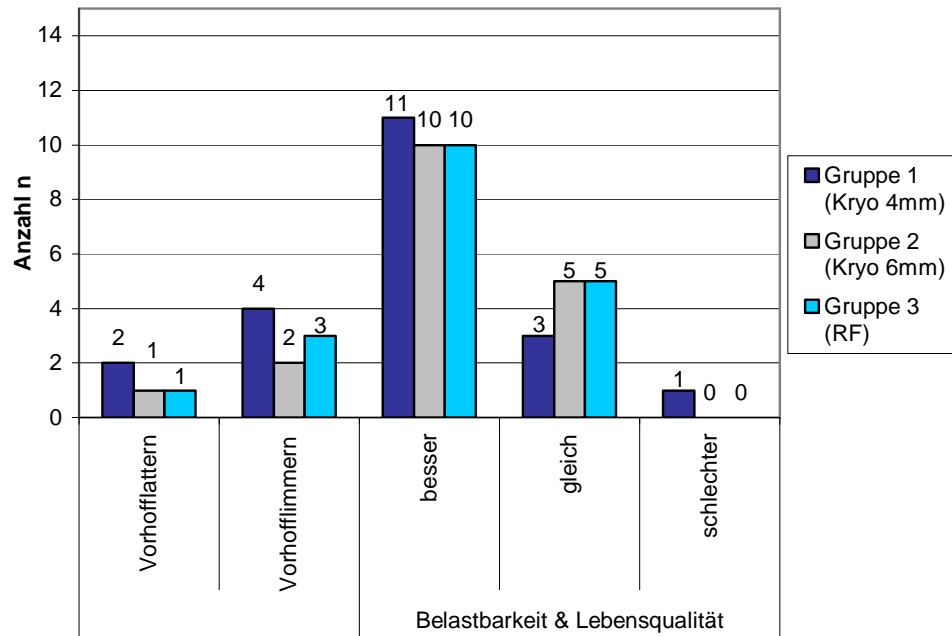


Abbildung 19: Ergebnisse des Follow-up

4 DISKUSSION

4.1 Erfolgsrate

In dieser Studie konnte mit dem Kryo-Katheter mit der 4 mm Spitze bei 40% der Patienten eine erfolgreiche Isthmus-Ablation bei Vorhofflattern durchgeführt werden. Mit dem Kryo-Katheter mit der 6 mm Elektrodenspitze konnte in 80% das Vorhofflattern erfolgreich ablatiert werden. Somit stellte sich eine signifikante Verbesserung der Erfolgsrate mit der großen Elektrode dar. Dieser Unterschied kann zum einen auf die tiefere Temperatur (-80°C versus -75°C mit dem 4 mm Katheter) zurückgeführt werden, die mit dem 6 mm Katheter durch die größere Elektrodenspitze erreicht werden kann. Untersuchungen zeigen, dass die Tiefe der Läsion mit der erreichten Temperatur korreliert [40]. Zum anderen kann durch die größere Elektrode, gleichbedeutend mit größerem Kontakt zwischen Katheter und Myokard und somit größerer Energieübertragungsfläche, ebenfalls eine tiefere und größere Läsion entstehen [37]. Ebenfalls als Hinweis auf die höhere Effizienz des Katheters mit der größeren Elektrode lässt sich die Tatsache bewerten, dass mit der 4 mm Spitze durchschnittlich 19 ± 7 Energieabgaben, mit der 6 mm Spitze nur durchschnittlich 14 ± 6 Applikationen für die Induktion eines kompletten Isthmusblocks notwendig waren.

In der RF-Kontrollgruppe wurde in unserer Studie eine Erfolgsrate von 93% erzielt. Die durchschnittliche Applikationszahl zum Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks lag hier bei 22 ± 11 , also deutlich über derjenigen der Gruppe 2 mit der großen Kryo-Elektrode. Außerdem waren bei 5 Patienten mehr als 25 Applikationen nötig. Somit bleibt offen, wie der Vergleich der Erfolgsraten ausgefallen wäre, wenn man für die Kryoablation keine Obergrenze von 25 Applikationen festgelegt hätte. Unsere Ergebnisse der Radiofrequenz-Ablation von Vorhofflattern stimmen mit Ergebnissen anderer Studien überein. So erzielte Anselme et al. [2] bei 96% seiner Patienten eine erfolgreiche Ablation und Fischer et al. [19] konnten bei 191 von 200 Patienten (95%) das Vorhofflattern ablatieren.

Diskussion

Über die Ablation von Rhythmusstörungen mittels Kryoenergie gibt es zwar bereits erste Erfahrungen, jedoch wurde in vielen Studien entweder ein sehr kleines oder ein inhomogenes Patientenkollektiv untersucht, was die Aussagekraft der Ergebnisse limitiert. Ebenfalls zu berücksichtigen ist zum einen die Verwendung eines 10F starken Katheters in diesen Studien und zum anderen die Methode des „double freeze-thaw cycle“, auf die weiter unten noch näher eingegangen wird.

Timmermans et al. [75] erzielten in ihrer Studie bei der Kryo-Ablation von Vorhofflattern eine Erfolgsrate von 100%. Dieses Ergebnis ist allerdings kritisch zu bewerten, da die Studie eine sehr kleine Patientenzahl betrachtet. In die Studie wurden nur 14 Patienten eingeschlossen, von denen je 7 eine Kryo- bzw. RF-Ablation erhielten. Ziel der Studie war der Vergleich der Erfolgsraten in den beiden Gruppen. Sie verwendeten einen Kryokatheter, der wie der von uns verwendete Katheter eine 6 mm lange Spitze hat. Allerdings verwendete Timmermans mit 10F einen Katheter mit größerem Durchmesser. Dies ist eine mögliche Erklärung für die höhere Erfolgsquote, da 10F einem Durchmesser von 3,3 mm entspricht, im Vergleich zu 2,31 mm bei 7F. Durch den größeren Durchmesser kann eine viel größere Menge an Kühlmittel pro Zeit transportiert werden. Dies resultiert in einem größeren Kühleffekt, wodurch eine größere Läsion induziert werden kann. Allerdings ist ein 10F Katheter durch den sehr großen Durchmesser für den klinischen Alltag nicht geeignet. Die Anzahl der Applikationen pro Patient ist mit 18 ± 4 mit unseren Ergebnissen (14 ± 6 bei der 6mm Elektrode) vergleichbar.

In dieser Studie von Timmermans wie auch in den nachfolgend aufgeführten Studien von Lowe und Dubuc führte man an jeder Stelle ein „double freeze-thaw cycle“ durch, d.h. dass an jeder Position zweimal eine Ablation erfolgte, wobei zwischen den einzelnen Applikationen ein Wiedererwärmen bis auf Körpertemperatur abgewartet wurde. Dies könnte eventuell einer der Gründe für die höhere Erfolgsrate sein. Dubuc [14] konnte im Tiermodell nachweisen, dass diese zweimalige Kälteapplikation zu einer Verbesserung des kurz- und langfristigen Erfolgs führt. Er untersuchte zwei Gruppen von je 6 Hunden, bei denen in der 1. Gruppe nur einmal und in der 2. Gruppe zweimal pro Position

Diskussion

Energie abgegeben wurde. In der Gruppe 1 konnte nur einer von sechs Hunden erfolgreich ablatiert werden, wohingegen in Gruppe 2 alle 6 Ablationen zum Erfolg führten. Er erklärt dies durch die Entstehung größerer Läsionen mit ausgedehnteren Nekrosen, wie er mit intrakardialer Echokardiographie und einer histologischen Untersuchung zeigen konnte. Der Nachteil dieses Vorgehens ist allerdings eine deutliche Verlängerung der Untersuchungszeit, da pro Ablationsstelle eine doppelt so lange Applikationszeit nötig ist.

Eine weitere Untersuchung, die sich mit der Kryoablation von supraventrikulären Arrhythmien beschäftigt hat, ist die Studie von Rodriguez et al. [61]. Hier wurde die Pulmonalvenen-Isolation bei Vorhofflimmern und die Ablation von unterschiedlichen supraventrikulären Tachykardien untersucht. Einen Nachteil der Studie stellt sicherlich die Inhomogenität des Patientenguts dar (Ablation unterschiedlicher supraventrikulärer Arrhythmien), da dies nur einen eingeschränkten Vergleich der Ergebnisse zulässt. Zur Ablation wurde ein Kryokatheter mit einer 6,5 mm langen Spitze verwendet. Wie auch in der Studie von Timmermans verwendete Rodriguez einen 10F Katheter. In der Gruppe mit Vorhofflattern (15 Patienten) erzielte sie eine Erfolgsrate von 100%, bei einer durchschnittlichen Applikationsanzahl von 16 ± 9 . Wie bereits oben erwähnt, lässt sich auch hier die hohe Erfolgsrate am ehesten durch die Verwendung des 10F-Katheters erklären.

Lowe et al. [46] führten ebenfalls eine Studie zur Kryoablation von supraventrikulären Tachykardien durch. Sie untersuchten 32 Patienten mit unterschiedlichen supraventrikulären Arrhythmien. Es wurden die gleichen Katheter wie in unserer Studie verwendet (Katheter mit 4 und 6mm Ablationselektroden). Bei den Patienten mit AVNRT war die Ablation in 79% und bei den Patienten mit akzessorischer Bahn in 77% erfolgreich. Bei den 3 Patienten mit Vorhofflimmern konnte in allen Fällen eine erfolgreiche AV-Knoten-Ablation durchgeführt werden. Wie bei den Studien von Timmermans und Dubuc wurde auch hier an jeder Position zweimal Kryoenergie abgegeben. Auch diese Studie

Diskussion

kann aufgrund des kleinen und inhomogenen Patientenkollektivs nur als erste Erfahrung mit Kryoenergie gewertet werden.

Die Katheterablation des AV-Knotens wurde noch in einer weiteren Studie untersucht. Dubuc et al. [13] abladierten 12 Patienten, wovon 10 (83%) erfolgreich waren. Sie verwendeten einen 9F Katheter, dessen Elektrode 4 mm lang ist. Auch hier wurde zweimal an jeder Position Energie appliziert.

Riccardi et al. [59] untersuchten 32 Patienten mit AVNRT. Sie führten die Kryoablation, wie in Gruppe 1 in unserer Studie, mit dem 4mm Katheter durch. Vor jeder Ablation testeten sie mittels Kryomapping die zu erwartende Effektivität. Sie erreichten in 31 von 32 Patienten (97%) eine erfolgreiche Ablation, nur in einem Patienten war die Ablation erfolglos.

In einer Studie von Friedman et al. [22] wurde ebenfalls die Kryoablation von AVNRT untersucht. In dieser Multicenter-Studie waren 101 Patienten eingeschlossen. Akuter Erfolg konnte in 94 der 101 Patienten (93%) beobachtet werden. Wie auch bei Riccardi wurde hier vor der eigentlichen Ablation ein Kryomapping durchgeführt.

Im Vergleich mit den oben genannten Studien lassen sich bezüglich der Erfolgsrate folgende Limitationen herausarbeiten: Die mit dem von uns verwendeten Katheter erreichten Erfolgsraten lassen vermuten, dass teilweise nur eine unzureichende Tiefe der Läsionen erreicht werden konnte. Die Ergebnisse der anderen Studien zeigen, dass man zum einen mit einem Katheter mit größerem Durchmesser (10F) und zum anderen mit einem „double freeze-thaw cycle“ tiefere Läsionen und somit eine höhere Erfolgsrate erzielen kann. Es ist allerdings anzumerken, dass zum einen der 10F-Katheter sich wegen seiner Größe nicht gut zum routinemäßigen Einsatz eignet und zum anderen, dass durch die zweimalige Energieabgabe sich eine lange Applikationszeit an jeder Stelle und somit auch eine deutlich längere Untersuchungsdauer ergibt. Die Inhomogenität der Patientenkollektive in verschiedenen Studien muss ebenfalls kritisch betrachtet werden, da sich die Ergebnisse von Ablationen unterschiedlicher

Diskussion

supraventrikulären Tachykardien nicht vergleichen lassen, wie auch anhand der RF-Ablationsergebnisse (siehe Einleitung) ersichtlich ist.

Die beim Einsatz unseres Kryo-Katheters erkennbare geringere Flektierbarkeit der Spitze stellt ebenfalls eine mögliche Limitation dar, da dadurch der Katheter an bestimmten Stellen im Vorhof, zum Beispiel an der Eustach'schen Klappe schwieriger positionierbar schien (siehe Abbildung 20). In einigen Fällen, in denen mit der Kryo-Energie kein Erfolg erzielt werden konnte, konnte mit einer einzigen RF-Applikation die Läsion komplettiert werden.

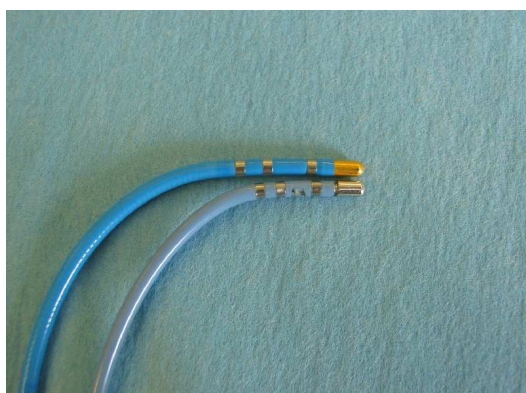


Abbildung 20: Darstellung der unterschiedlichen Flektierbarkeit der Katheter (unten im Bild der RF-Katheter, oben im Bild der Kryo-Katheter)

Die Erfolgsraten unserer und anderer Studien liegen meist unter den Erfolgsraten, die mit Radiofrequenzstrom erreicht werden können. Die Katheter-Ablation von supraventrikulären Arrhythmien mittels Kryoenergie stellt daher noch keine routinemäßige Alternative zum Radiofrequenzstrom dar. Es kann aber auch festgestellt werden, dass die Ablation sowohl von Vorhofflattern, als auch von anderen supraventrikulären Arrhythmien durch Ausbildung transmuraler Läsionen mittels Kryoenergie sicher durchführbar ist, wobei mit der größeren Elektrode eine signifikant höhere Erfolgsrate gegenüber der kleineren Elektrode erzielt werden kann. Dabei ist abzuwarten, ob durch längere bzw. größerer Elektroden und eine verbesserte Katheterbeweglichkeit die Erfolgsraten weiter positiv beeinflusst werden können.

4.2 Komplikationen

In unserer Studie traten sowohl in den beiden Gruppen mit Kryoablation, als auch in der Kontrollgruppe mit Radiofrequenz-Ablation keinerlei Komplikationen auf.

Auch in den anderen oben beschriebenen Untersuchungen [13, 46, 59, 75] traten keine Komplikationen bei der Kryoablation auf.

Rodriguez [61] dagegen berichtet von einer schweren Komplikation und zwei weniger schwerwiegenden Komplikationen die sie in ihrer Studie beobachtet hat, wobei alle weitestgehend reversibel waren. Bei einem Patienten trat nach einer Pulmonalvenen-Isolation trotz ausreichender Antikoagulation ein zerebrovaskulärer Insult auf, wobei sich das klinische Bild im Verlauf sehr verbesserte und der Patient nur eine leichte Schwäche des linken Armes zurückbehielt. In einem anderen Fall wurden vorübergehende ST-Hebungen in den inferioren Ableitungen beobachtet, die aber am ehesten auf einen Koronararterien-Spasmus zurückzuführen waren. Bei einem Patienten trat eine Parese des N. phrenicus auf, die sich 15 Minuten nach Beendigung der Kryoablation wieder zurückbildete. Hervorzuheben ist, dass es sich hierbei um reversible Komplikationen handelte.

Die möglichen Komplikationen, die bei RF-Ablation auftreten können, wie zum Beispiel kompletter AV-Block mit konsekutiver Schrittmacher-Indikation (Häufigkeit bis zu 2%) [32, 67], Perforation (Häufigkeit 0,1-0,7%) [31] oder thrombembolische Komplikationen (0,6-2%) [4, 27, 40], um die Wichtigsten zu nennen, wurden bereits erwähnt. Im Vergleich zu den Komplikationen, die bei Kryoablation beschrieben sind, ist zu bemerken, dass es sich bei RF häufig um irreversible Komplikationen handelt. Mit dem Kryomapping besteht dagegen die Möglichkeit, die Gefahr einer Komplikation wie beispielsweise eines AV-Blocks zu reduzieren oder zu vermeiden. Durch das Herunterkühlen auf max. -30°C kann man vor der eigentlichen Ablation testen, ob die geplante Ablationsstelle effektiv und sicher sein wird.

Diskussion

Bei den Patienten von Rodriguez, die sich einer Pulmonalvenen-Isolation bei Vorhofflimmern unterzogen, konnte in keinem Fall eine Stenose beobachtet werden [61]. Dies ist von großer Bedeutung, da die Pulmonalvenenstenose eine schwerwiegende Komplikation mit im Einzelfall dramatischem klinischen Bild ist. Sie trat bei RF-Ablation der Pulmonalvenen in bis zu 28% der Fälle auf und stellt somit den limitierenden Faktor dar [3]. Damit könnte die Kryoenergie bei der kurativen Therapie des Vorhofflimmerns für die Zukunft eine vielversprechende Alternative darstellen.

4.3 Untersuchungsdauer

Bei unseren Untersuchungen stellte sich eine signifikant längere Untersuchungsdauer bei der Gruppe 1 (4 mm Spitze) im Vergleich zur RF-Gruppe heraus (150 versus 101 Minuten). Die Ergebnisse der größeren 6 mm Kryoelektrode hingegen waren zwar mit 111 Minuten noch länger als die durchschnittliche Dauer in der RF-Gruppe mit 101 Minuten, der Unterschied war aber nicht signifikant. Der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 lässt sich mit der höheren Anzahl an Applikationen erklären, da in der Gruppe 1 18 ± 5 und in Gruppe 2 14 ± 6 Energieabgaben nötig waren. Dies zeigt, dass die Ablationen mit der größeren Elektrode nicht nur eine höhere Erfolgsrate erzielen, sondern auch weniger Applikationen benötigen und mit kürzeren Untersuchungszeiten einhergehen.

Die längere Untersuchungszeit bei der Kryoablation ist vor allem Folge der langen Einzelapplikationsdauer von 4 Minuten. Dies ist ein Nachteil gegenüber der Radiofrequenzablation, bei der die einzelne Energieabgabe nur ca. 60 Sekunden dauert. Da bei den Kryokathetern die Zieltemperatur von -75°C bzw. -80°C erst nach ca. 80 Sekunden an der Katheterspitze erreicht wird, und sie dann eine bestimmte Zeit auf das Gewebe einwirken muss, um auch in der Tiefe des Gewebes ausreichend tiefe Temperaturen zu erreichen, werden bei der Kryoablation Einzelapplikationszeiten von 4 Minuten für erforderlich gehalten.

Diskussion

Andere Ergebnisse wurden in den Studien von Timmermans und Rodriguez [61, 75] beschrieben. Die Dauer der Kryoablation von Vorhofflattern dauerte in der Gruppe von Timmermans mit 246 ± 84 Minuten deutlich länger als bei unseren Untersuchungen. Auch im Vergleich mit den Ergebnissen bei RF-Ablation (156 ± 90 Minuten) dauerte die Kryoablation in dieser Studie signifikant länger. Bei Rodriguez dauerten die Untersuchungen mit 360 ± 12 Minuten am längsten. Diese Unterschiede lassen sich am ehesten durch die doppelte Energieabgabe pro Ablationsstelle erklären.

Die längeren Untersuchungszeiten bei Kryoablation stellen einen Nachteil der Kryoenergie gegenüber dem Radiofrequenzstrom dar, wodurch die Etablierung im klinischen Alltag erschwert wird. Es bleibt abzuwarten, ob mit neuen Kathetertypen sowohl die Zahl der Applikationen als auch die Einzelapplikationszeit und somit auch die gesamte Untersuchungszeit verringert werden kann.

4.4 Durchleuchtungsdaten

Die Ergebnisse der drei untersuchten Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der Durchleuchtungszeit und dem Flächendosisprodukt nicht signifikant voneinander. In der Kryo-Gruppe mit der 4 mm Spitze wurde 31 ± 15 Minuten durchleuchtet mit einem Flächendosisprodukt von 3131 ± 2028 cGy·cm² und in der Gruppe mit der größeren Elektrode 27 ± 14 Minuten mit 2886 ± 1542 cGy·cm². In der RF-Gruppe wurden mit 26 ± 18 Minuten und 2574 ± 1433 cGy·cm² vergleichbare Ergebnisse erzielt.

In der Studie von Timmermans [75], in der Patienten mit Vorhofflattern kryoablatiert wurden, wurde durchschnittlich 60 ± 48 Minuten durchleuchtet, wobei das Ergebnis mit der längeren Untersuchungszeit zu erklären ist, da das Verhältnis zwischen Untersuchungs- und Durchleuchtungszeit dem unserer Studie ähnelt. Gleiches gilt für die Ergebnisse von Rodriguez (Kryoablation von unterschiedlichen supraventrikulären Arrhythmien) [61], die eine durchschnittliche Durchleuchtungszeit von 48 ± 2 Minuten registrierte.

Diskussion

In der oben genannten Studie von Anselme et al. [2], in welcher die Radiofrequenz-Ablation von Vorhofflattern untersucht wurde, zeigte sich im Durchschnitt eine Durchleuchtungszeit von 20 ± 14 Minuten, während hingegen bei Fischer et al. [19], die ebenfalls die RF-Ablation von Vorhofflattern untersuchten, durchschnittlich 38 ± 34 Minuten durchleuchtet wurde.

Somit scheint die Kryoablation bei Vorhofflattern keine längeren Durchleuchtungszeiten zu benötigen als die RF-Ablation trotz z.T. längerer Untersuchungszeiten.

4.5 Schmerzwahrnehmung

Die Schmerzwahrnehmung wurde bei Patienten der Gruppe 1 (4 mm Kryo-Elektrode) und der RF-Kontrollgruppe untersucht. Hierbei fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Patienten, die eine Kryoablation erhielten, verspürten zu keinem Zeitpunkt Schmerzen durch die Ablation, so dass dadurch keine Analgosedierung nötig war. Die RF-Gruppe wurde nochmals in 3 Untergruppen eingeteilt, je nachdem ob sie keine, eine geringe oder stärkere Analgosedierung erhielten. In allen 3 RF-Untergruppen beklagten die Patienten Schmerzen während der Ablation. Auf einer Numerischen Rangskala von 1-10 gaben die Patienten ohne Schmerzmittel einen Wert von $4 \pm 2,7$ an, diejenigen mit geringer Analgosedierung einen Wert von $3,5 \pm 2$ und die stärker analgosedierten Patienten $2,5 \pm 1,8$ an. Die Beschwerden äußerten sich häufig als Schmerzen in der rechten Schulter.

In zwei anderen Studien wurde ebenfalls die Schmerzwahrnehmung als ein Parameter im Vergleich Kryoenergie versus Radiofrequenzstrom untersucht.

Timmermans et al. [75] quantifizierten die Schmerzen mit Hilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) mit den Werten von 0 bis 100. Dies wurde nach jeder Energieabgabe durchgeführt. Keiner der Patienten erhielt eine Analgosedierung. In der Gruppe der Patienten, die eine Kryoablation erhielten (7 Patienten), waren $1,95\% \pm 5,15\%$ aller Energieabgaben schmerzvoll. In der RF-Gruppe (7 Patienten) waren dagegen $75,3\% \pm 24,4\%$ der RF-Applikationen mit Schmerzen verbunden.

Diskussion

Das untersuchte Patientenkollektiv ist allerdings sehr klein und limitiert somit die Aussagekraft dieser Studie.

In der Studie von Lowe et al. [46] wurde die Schmerzwahrnehmung wie in unserer Studie mittels einer Numerischen Rangskala (NRS) mit den Werten von 0 bis 10 quantifiziert. Unter den 32 Patienten, die eine Kryoablation erhielten, verspürte keiner Schmerzen während der Ablation, während hingegen bei der RF-Kontrollgruppe im Durchschnitt ein NRS-Wert von $7,2 \pm 2,4$ angegeben wurde. Dies stellte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar.

Rodriguez [61] erwähnt in ihrer Studie, dass ebenfalls der Eindruck entstanden ist, dass die Kryoablation schmerzfrei ist. Allerdings wurde dies nicht systematisch untersucht.

Die eigenen Ergebnisse und die Resultate anderer Untersuchungen lassen darauf schließen, dass die Kryoablation nahezu schmerzfrei ist, während die RF-Ablation häufig mit deutlichen Schmerzen verbunden ist. Dies spielt vor allem eine Rolle bei Ablation von solchen Arrhythmien, bei denen eine hohe Anzahl von Applikationen nötig ist oder bei denen eine Katheterdislokation (z.B. verursacht durch schmerzbedingte Bewegungen des Patienten) mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen kann (z.B. in der Nähe des Koronarsinus oder des AV-Knotens). Die Schmerzfreiheit spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei Ablationen, bei denen erfahrungsgemäß im Bereich schmerzempfindlicher Strukturen ablatiert wird, wie zum Beispiel im Bereich von Gefäßostien oder Strukturen, die nach epikardial reichen (Koronarsinus oder Pulmonalvenen).

4.6 Katheterdislokation

Bei insgesamt 312 Energieabgaben dislozierte der Katheter in der Gruppe 1 in 6% und in der Gruppe 2 mit der größeren Kryo-Elektrode bei 5% der 227 Applikationen. Signifikant häufiger dislozierte der Katheter in der RF-Kontrollgruppe. Bei 31% der 326 analysierten Applikationen wurde eine Dislokation festgestellt.

Diskussion

Der signifikante Unterschied erklärt sich durch die Eigenschaft des Kryo-Systems, dass der Katheter nach ca. 5 Sekunden fest am Gewebe anfriert, so dass keine Dislokation mehr möglich ist. Anders dagegen bei der RF-Applikation, hier kann der Katheter zu jedem Zeitpunkt der Ablation von der gewünschten Stelle dislozieren, da er nur durch den Anpressdruck an der gewählten Position bleibt.

Die Gefahr der Katheterdislokation besteht darin, dass die Energie an unerwünschten Stellen abgegeben wird und somit Myokardgewebe unbeabsichtigt zerstört werden kann. Kritisch ist dies vor allem, wenn die Ablation in der Nähe des AV-Knotens oder des Koronarsinus durchgeführt wird, da dort eine Katheterdislokation zu schwerwiegenden Komplikationen führen kann. Die Tatsache, dass die Spitze des Kryokatheters fest mit dem Myokard verbunden ist, ist außerdem dann vorteilhaft, wenn der Katheter während laufender Tachykardie oder Stimulation stabil an einer Position gehalten werden muss.

Dieser Parameter wurde bisher noch in keiner anderen Studie systematisch untersucht, doch wird in vielen Studien erwähnt, dass die durch die Eisballbildung resultierende Stabilität des Katheters während der Ablation ein großer Vorteil der Kryoenergie gegenüber dem Radiofrequenzstrom ist und somit zu einer höheren Sicherheit des Verfahrens beiträgt [15, 39, 70].

4.7 Laborwerte

In unseren Untersuchungen stellte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Kryo-Gruppen und der RF-Gruppe bei zwei Parametern heraus. Sechs Stunden nach Ablation stieg zum einen die Kreatinkinase-MB und zum anderen das Troponin bei beiden Kryo-Gruppen signifikant höher an als in der RF-Gruppe. Nach 24 Stunden waren in der Gruppe 2 sowohl der Troponin- als auch der Kreatinkinase-MB-Wert noch deutlich höher als in der Gruppe 3. Die anderen untersuchten Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Es gibt bislang nur Studien, die den Verlauf von Laborparametern nach RF-Ablation beobachteten. Brueckmann et al. [7] untersuchten in ihrer Studie den Anstieg myokardspezifischer Marker nach RF-Ablation von atrialen

Diskussion

Tachyarrhythmien. Einen Tag nach der Ablation waren folgende Parameter signifikant angestiegen: Interleukin-6, Troponin I, Myoglobin und die Matrix-Metalloproteinase-9, als Marker für Reparaturvorgänge im Myokard.

Carlsson et al. [8] untersuchten in ihrer Studie den unterschiedlichen Anstieg von Myokardmarkern von fokalen Läsionen und linearen Läsionen (wie beispielsweise die Isthmusablation bei Vorhofflattern) während RF-Ablation. Sie stellten fest, dass die Werte aller Parameter bei den linearen Läsionen signifikant höher waren, als bei den fokalen Läsionen. Somit kamen sie zur Schlussfolgerung, dass lineare Läsionen zu einem größeren Myokardschaden führen als fokale Läsionen. Weiterhin stellten sie fest, dass bei fokalen Läsionen nur der Parameter Troponin T mit einer Sensitivität von 50% als Hinweis für einen Myokardschaden dienen kann, während bei linearen Läsionen auch Anstiege von CK-MB und Myoglobin nachzuweisen sind.

Dieser signifikante Anstieg von myokardspezifischen Markern in unserer Studie zeigt, dass durch Kryoablation Läsionen mit Untergang von Myokardgewebe gesetzt werden können, als Hinweis auf eine dauerhafte Läsionsbildung.

Für die Tatsache, dass der Anstieg von CK-MB und Troponin nach Kryoablation signifikant höher ist als nach RF-Ablation, gibt es zwei Erklärungsmöglichkeiten. Zum einen könnte es darauf hinweisen, dass die Läsionen durch Kryoablation größer sind als durch RF-Ablation. Da mit Kryoablation allerdings keine höhere Erfolgsrate erzielt werden konnte, ist dies eher unwahrscheinlich.

Zum anderen können diese signifikanten Anstiege auf die unterschiedliche Art der Gewebeerstörung zurückgeführt werden. Beim Radiofrequenzstrom entsteht durch die Hitze einwirkung eine Koagulationsnekrose, welche charakterisiert ist durch das Ausfällen von Zell-Proteinen. Somit können diese nicht mehr in vollem Umfang in den Blutkreislauf gelangen und damit nur begrenzt nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu kommt es bei der Zerstörung durch Kryoenergie zu einem Platzen der Zellen ohne dass Eiweiß ausfällt. Da auch die intramyokardialen Gefäße und interstitiellen Abflusswege bei Kryoablation nicht

Diskussion

verödet werden, können die intrazellulären Proteine und Enzyme wie Kreatinkinase oder Troponin in die Blutbahn gelangen und in erhöhtem Maße nachgewiesen werden.

4.8 EKG-Signale

In der vorliegenden Studie wurden die Veränderungen der Amplitudengröße des Vorhofsignals vor und nach jeder Energieabgabe untersucht. In allen drei Gruppen fand sich eine signifikante Verminderung der Amplitude nach der Applikation um 38% in Gruppe 1, 36% in Gruppe 2 und 44% in Gruppe 3. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Kryo-Gruppen und der RF-Gruppe konnte nicht festgestellt werden.

Die Amplitudenreduktion, die nach der Applikation von Energie in allen drei Gruppen festgestellt werden konnte, ist Ausdruck der Myokardschädigung und somit Hinweis auf eine effektive Gewebeerstörung. Die Tatsache, dass die Reduktion der Amplitude in allen drei Gruppen vergleichbar war, zeigt, dass auch mit der Kryoablation Läsionen induziert werden, die ebenso mit einer verminderten elektrischen Aktivität im Läsionsbereich einhergehen wie bei der RF-Ablation.

Bislang wurden diese Veränderungen in keiner anderen klinischen Studie untersucht.

Holman et al. [35] untersuchten im Tiermodell die Auswirkungen von Kryoenergie auf die lokalen Elektrogramme nach Erzeugung kryochirurgischer Läsionen. Er beobachtete ebenfalls eine Verminderung der Amplitude im Bereich der Kryoläsion um mindestens 30% im Vergleich zu den Messungen vor der Energieabgabe, welches er auf einen Funktionsverlust des Gewebes zurückführt. In seinen histologischen Untersuchungen bestätigte sich in 94% der Fälle, dass die Abnahme der Amplitude auf unter 30% des Ausgangswertes mit dem Zelltod einhergeht.

Auch Klein et al. [43] untersuchten in ihrer Studie die Reaktion des Myokards auf Kryochirurgie. Bei sechs Hunden wurden im linken Ventrikel Kryoläsionen gesetzt

Diskussion

und dabei vor und nach Ablation epikardiale Elektrogramme registriert. Dabei fanden Klein et al. eine signifikante Verminderung der Amplitude im Bereich der Kryoläsion, während im angrenzenden gesunden Gewebe keine Veränderungen beobachtet werden konnten.

4.9 Follow-Up

In der Gruppe 1 unserer Studie trat bei 13% der Patienten (2/15) erneut Vorhofflattern auf, in der Gruppe 2 mit der größeren Kryo-Elektrode und in der Gruppe 3 mit der RF-Ablation dagegen nur bei einem Patienten (7%). In allen drei Gruppen konnte mit der erfolgreichen Ablation des Vorhofflatterns bei 73 und jeweils 67% der Patienten eine verbesserte Belastbarkeit und eine erhöhte Lebensqualität erzielt werden. Eine mögliche Ursache für die höhere Rezidivrate bei der 4mm-Elektrode könnten durch die kleinere Elektrodenspitze erzielten kleineren, weniger tiefen und nicht anhaltend transmuralen Läsionen sein.

In Studien, welche die Ablation des Vorhofflatterns mit Radiofrequenzstrom untersuchten, fanden sich unterschiedliche Ergebnisse. Im Patientenkollektiv von Anselme et al. [2] trat nur bei 1% eine Rezidiv auf, während in der Studie von Fischer et al. [19] bei 31 der 200 Patienten - entspricht 15% - erneut Vorhofflattern auftrat. Ursache der unterschiedlichen Rezidivraten könnte der unterschiedlich lange Zeitraum (9 ± 6 Monate bei Anselme versus 24 ± 9 Monate bei Fischer) sein, nach welchem die Nachuntersuchungen durchgeführt wurden.

Bei den Patienten in der Studie von Timmermans et al. [75], bei denen eine Kryoablation von Vorhofflattern durchgeführt wurde, trat im Rahmen eines Follow-up nach sechs Monaten kein Vorhofflatter-Rezidiv auf.

Somit liegen die Rezidivraten nach Kryoablation noch im Bereich von denen nach Radiofrequenz-Ablation.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Katheterablation mit Radiofrequenzstrom ist ein etabliertes Verfahren zur kurativen Therapie von supraventrikulären Tachyarrhythmien. Diese Energieform stößt allerdings bei bestimmten Arrhythmien an ihre Grenzen, so dass der Ruf nach alternativen Energiequellen laut wird. Hier hat sich die Kryoenergie bisher als sehr erfolgversprechend herausgestellt.

In dieser klinischen Studie wurde die Kryoablation von Vorhofflattern im Vergleich zur Radiofrequenzablation untersucht. Ziel war es zum einen, die Erfolgsrate und Sicherheit der Kryoablation zu bestimmen, zum anderen wurden biophysikalische Parameter untersucht und mit den Ergebnissen bei RF-Ablation verglichen.

Es wurden insgesamt 45 Patienten untersucht. 30 Patienten erhielten eine Kryoablation, 15 davon mit einem Katheter mit einer 4 mm Standard-Elektroden spitze, die anderen 15 Patienten wurden mit einem größeren Katheter mit 6 mm Spitze ablatiert. Weitere 15 Patienten erhielten eine konventionelle Radiofrequenzablation. Die Isthmusablation in den Kryo-Gruppen wurde als erfolgreich gewertet, wenn die Isthmusblockade mit max. 25 Applikationen erreicht wurde. Wenn nach 25 Energieabgaben kein Isthmusblock erzeugt werden konnte, wurde auf Radiofrequenzstrom gewechselt. In allen drei Gruppen war der Nachweis eines bidirektionalen Isthmusblocks das Kriterium für eine erfolgreiche Ablation.

In der Gruppe 1 (4 mm Spitze) konnte in 40% der Patienten eine erfolgreiche Kryoablation durchgeführt werden, in der Gruppe 2 mit der größeren 6 mm-Elektrode dagegen in 80%. Trotz der signifikanten Verbesserung der Erfolgsrate mit der größeren Elektrode blieben die Ergebnisse noch unter denen der RF-Gruppe (Gruppe 3), in der in 93% das Vorhofflattern erfolgreich ablatiert werden konnte. Bei nicht erfolgreicher Kryoablation wurde der Isthmusblock in allen Fällen durch RF-Ablation komplettiert. Komplikationen traten in keiner der drei Gruppen auf.

Zusammenfassung

Bei der Untersuchungsdauer konnte eine signifikant längere Zeit der Gruppe 1 mit der kleineren Kryo-Elektrode (4 mm) gegenüber der RF-Kontrollgruppe festgestellt werden, wohingegen die Dauer in der Gruppe 2 und 3 sich nicht signifikant unterschieden. Bei den Durchleuchtungsparametern (Dauer und Flächendosisprodukt) konnte zwischen keiner der drei Gruppen ein Unterschied festgestellt werden.

Signifikante Unterschiede zwischen den Kryo-Gruppen und der RF-Gruppe wurden in der Schmerzwahrnehmung gefunden, bei der die Patienten nach den Energieabgaben die von ihnen wahrgenommenen Schmerzen auf einer Numerischen Rangskala mit Werten zwischen 0 und 10 quantifizieren sollten. In der Kryo-Gruppe wurde keine Applikation als schmerzhaft empfunden, während in der RF-Gruppe ein durchschnittlicher Wert von 2,5 bis 4, je nach Stärke der Analgosedierung, angegeben wurde.

Ebenfalls signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Dokumentation der Katheterdislokationen während der Ablation. In den Kryo-Gruppen dislozierte der Katheter nur bei 5–6% der Applikationen, während in der RF-Gruppe der Katheter bei 31% der Energieabgaben dislozierte. Dies ist zurückzuführen auf die Tatsache, dass der Kryokatheter nach etwa 5 Sekunden am Myokard festfriert und dann nicht mehr disloziert.

Beim Vergleich der Laborwerte vor und nach der Ablation konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kryo-Gruppen und der RF-Gruppe festgestellt werden. Der Anstieg der Parameter Troponin und Kreatinkinase-MB sechs Stunden nach Ablation war bei den Kryo-Gruppen signifikant höher als bei der RF-Gruppe. Dies spiegelt am ehesten den unterschiedlichen Schädigungsmechanismus wider.

Als weiterer Parameter wurde das Vorhofsignal vor und nach jeder einzelnen Applikation verglichen. Dabei konnte in allen drei Gruppen eine signifikante Abnahme der Amplitudengröße nach der Energieabgabe dokumentiert werden. Es stellte sich aber kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen dar.

Ausblick

Nach einer Zeit von durchschnittlich 7 Monaten wurde die Rezidivrate bestimmt und die Patienten nach ihrer Belastbarkeit und Lebensqualität befragt. In der Gruppe 1 trat in 13% erneut Vorhofflattern auf, während in der Gruppe 2 und 3 nur in 7% der Patienten ein Rezidiv festgestellt wurde. In allen drei Gruppen stufen 73 bzw. jeweils 67% der Patienten ihre Belastbarkeit und ihre Lebensqualität höher ein als vor der Ablation, 20 bzw. jeweils 33% konnten keinen Unterschied feststellen.

Abschließend kann zusammengefasst werden, dass die Kryoablation bei Vorhofflattern sicher und effektiv durchgeführt werden kann, wobei in Hinsicht auf die Erfolgsrate die größere Elektrode von 6 mm Länge der 4 mm Elektrode überlegen ist. Damit konnte gezeigt werden, dass mit der Kryoablation permanente transmurale lineare Läsionen induziert werden können. Vorteile gegenüber der RF-Ablation sind die Schmerzfreiheit des Verfahrens und das geringere Risiko einer Katheterdislokation. Nachteile sind zum einen die noch geringere Erfolgsquote und zum anderen die mit vier Minuten relativ lange Einzelapplikationszeit, die zu einer längeren Untersuchungszeit führen kann. Bei der Ablation von Vorhofflattern stellt die Kryoenergie mit den untersuchten Kathetersystemen noch keine Alternative zur Radiofrequenz-Ablation dar. Die Zukunft wird zeigen, ob durch die Entwicklung neuer Kryosysteme mit längeren bzw. größeren Elektroden die Erfolgsraten und Untersuchungszeiten der RF-Ablation erreicht oder sogar noch verbessert werden können.

6 AUSBLICK

Aus den Ergebnissen dieser Studie und denen anderer Studien lässt sich schließen, dass die Kryoenergie bei einigen Arrhythmien wie z.B. der AVNRT vergleichbare Ergebnisse liefern kann wie der Radiofrequenzstrom, bei anderen dagegen, wie z.B. dem Vorhofflattern ist die Kryoablation der Radiofrequenzablation noch unterlegen. Somit stellt die Kryoenergie bei solchen Indikationen, bei denen die Radiofrequenzenergie bereits etabliert ist und gute Ergebnisse liefert, noch keine Alternative dar. Hier bleibt abzuwarten, ob durch größere Ablationselektroden und durch verbesserte Beweglichkeit der Katheter

Ausblick

bessere Ergebnisse erzielt werden können. Des Weiteren muss durch Weiterentwicklungen des Verfahrens versucht werden, die Einzelapplikationszeit von derzeit 4 Minuten zu reduzieren, da dies einen großen Nachteil darstellt. Allerdings könnte sich die Kryoablation bei solchen Arrhythmien als überlegen erweisen, bei denen ein erhöhtes Risiko bei der Radiofrequenzablation besteht. Dies wäre zum Beispiel bei erhöhtem Stenoserisiko bei Ablationen in der Nähe des Koronarsinus oder bei erhöhtem Thrombembolierisiko bei linksatrialen bzw. –ventrikulären Ablationen denkbar. Die Option des Kryomappings mit der Induktion von sogenannten „Testläsionen“ bei Temperaturen bis -30°C könnte das Risiko von AV-Blockierungen bei Ablationen in AV-Knoten-Nähe vermindern. Diese Funktion wurde in der vorliegenden Studie nicht weiter untersucht.

Von besonderem Interesse für die Zukunft ist der Einsatz der Kryoenergie bei der Pulmonalvenen-Isolation bei Vorhofflimmern. Hier wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass beim Einsatz des Radiofrequenzstroms in einem relativen hohen Prozentsatz mit Komplikationen, vor allem mit Pulmonalvenenstenosen (bis zu 26% [3]) zu rechnen ist. Eine Stenose der Pulmonalvene kann ein im Einzelfall dramatisches klinisches Bild verursachen, von Hämoptysen bis zum Lungenödem, welches operative Interventionen erforderlich machen kann.

Im Tiermodell [4, 18] konnte dagegen gezeigt werden, dass beim Einsatz der Kryoablation zur Pulmonalvenen-Isolation keine Stenosen entstehen, da durch den schonenderen Schädigungsmechanismus keine Kontraktion des abladierten Gewebes entsteht. In ersten klinischen Studien [61] war sowohl die Erfolgsrate (95%) als auch das Ausbleiben von Stenosen erfolgversprechend. Um die Untersuchungszeit noch weiter zu verkürzen und eine zirkuläre Läsion zu erzeugen, werden neue Kryokatheter speziell für die Pulmonalvenenisolation entwickelt, die eine ringförmige Spitze bzw. einen Ballon besitzen, die sich dem Durchmesser der Pulmonalvenen optimal anpassen. Dadurch sollen durch wenige Energieabgaben die Ostien der Pulmonalvenen komplett elektrisch isoliert werden. Somit stellt die Kryoenergie eine erfolgversprechende Energieform zur Pulmonalvenen-Isolation bei der am häufigsten zu beobachtenden Arrhythmie,

Ausblick

dem Vorhofflimmern dar, mit deutlichen potentiellen Vorteilen gegenüber der Radiofrequenzenergie.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Angkeow P, Calkins HG. Complications associated with radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias. *Cardiol Rev* 2001; 9 (3): 121-30.
2. Anselme F, Savoure A, Cribier A et al. Catheter ablation of typical atrial flutter: a randomized comparison of 2 methods for determining complete bidirectional isthmus block. *Circulation* 2001; 103 (10): 1434-9.
3. Arentz T, Jander N, von Rosenthal J et al. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24 (10): 963-9.
4. Avitall B, Urbonienė D, Rozmus G et al. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14 (3): 281-6.
5. Beck M. Schmerztherapie. 2001, Stuttgart: Thieme-Verlag.
6. Borggrefe M, Budde T, Podczeck A et al. High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10 (3): 576-82.
7. Brueckmann M, Wolpert C, Bertsch T et al. Markers of Myocardial Damage, Tissue Healing, and Inflammation After Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15 (6): 686-91.
8. Carlsson J, Erdogan A, Guettler N et al. Myocardial injury during radiofrequency catheter ablation: comparison of focal and linear lesions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24 (6): 962-8.
9. Chambers JB. Echokardiographie: Klinischer Alltag. 1996, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag.
10. Cobb FR, Blumenschein SD, Sealy WC et al. Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 1968; 38 (6): 1018-29.
11. Cosio FG. Atrial flutter update. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6 (4): 356-64.
12. Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15 (2): 250-62.
13. Dubuc M, Khairy P, Rodriguez-Santiago A et al. Catheter cryoablation of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation: a novel technology for ablation of cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12 (4): 439-44.
14. Dubuc M, Roy D, Thibault B et al. Transvenous catheter ice mapping and cryoablation of the atrioventricular node in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22 (10): 1488-98.
15. Dubuc M, Talajic M, Roy D et al. Feasibility of cardiac cryoablation using a transvenous steerable electrode catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2 (3): 285-92.
16. Erdogan A, Grumbrecht S, Neumann T et al. Microwave, irrigated, pulsed, or conventional radiofrequency energy source: which energy source for which catheter ablation? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 504-6.
17. Evans GT, Scheinman MM, Zipes DP et al. The Percutaneous Cardiac Mapping and Ablation Registry: final summary of results. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11 (11 Pt 1): 1621-6.

Literaturverzeichnis

18. Feld GK, Yao B, Reu G et al. Acute and chronic effects of cryoablation of the pulmonary veins in the dog as a potential treatment for focal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2003; 8 (2): 135-40.
19. Fischer B, Jais P, Shah D et al. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 200 patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7 (12): 1225-33.
20. Fisher JD, Brodman R, Waspe LE et al. Nonsurgical electrical ablation (fulguration) of tachycardias. *Circulation* 1987; 75 (4 Pt 2): III194-9.
21. Fried NM, Lardo AC, Berger RD et al. Linear lesions in myocardium created by Nd:YAG laser using diffusing optical fibers: in vitro and in vivo results. *Lasers Surg Med* 2000; 27 (4): 295-304.
22. Friedman PL, Dubuc M, Green M et al. Cryomapping and Cryoablation of A-V Nodal Reentrant Supraventricular Tachycardia: Results of the "Frosty" Trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (II): 979.
23. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37 (3): 171-86.
24. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982; 306 (4): 194-200.
25. Gonska BD, Cao K, Schaumann A et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24 (6): 1506-14.
26. Granada J, Uribe W, Chyou PH et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (7): 2242-6.
27. Gronefeld GC, Wegener F, Israel CW et al. Thromboembolic risk of patients referred for radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter without prior appropriate anticoagulation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 323-7.
28. Haverkamp W, Breithardt G. Referenz- Reihe Kardiologie: Moderne Herzrhythmustherapie. 2003, Stuttgart: Thieme- Verlag.
29. Haverkamp W, Hindricks G, Gulker H et al. Coagulation of ventricular myocardium using radiofrequency alternating current: bio-physical aspects and experimental findings. *Pacing Clin Electrophysiol* 1989; 12 (1 Pt 2): 187-95.
30. He DS, Zimmer JE, Hynynen K et al. Application of ultrasound energy for intracardiac ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 1995; 16 (7): 961-6.
31. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1993; 14 (12): 1644-53.
32. Hindricks G, Kottkamp H. Komplikationen und Risiken der Hochfrequenzstrom-Katheterablation tachykarder Herzrhythmusstörungen. *Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 3: 186-93.
33. Hoffmann E, Steinbeck G. Interventionelle kardiale Elektrophysiologie. 1999, Berlin Heidelberg: Springer- Verlag.
34. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology* 2002; 60 (2 Suppl 1): 40-9.

Literaturverzeichnis

35. Holman WL, Ikeshita M, Douglas JM, Jr. et al. Ventricular cryosurgery: short-term effects on intramural electrophysiology. *Ann Thorac Surg* 1983; 35 (4): 386-93.
36. Huang SK, Bharati S, Lev M et al. Electrophysiologic and histologic observations of chronic atrioventricular block induced by closed-chest catheter desiccation with radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10 (4 Pt 1): 805-16.
37. Hunt GB, Chard RB, Johnson DC et al. Comparison of early and late dimensions and arrhythmogenicity of cryolesions in the normothermic canine heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97 (2): 313-8.
38. Johnson SW, Da Salva LL, Packer DL. Powerdependence of laser energy in circumferential ablation of pulmonary vein. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 24 (Pt II): 552.
39. Keane D. New catheter ablation techniques for the treatment of cardiac arrhythmias. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6 (4): 341-8.
40. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J et al. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 2003; 107 (15): 2045-50.
41. Kim YH, Sosa-Suarez G, Trouton TG et al. Treatment of ventricular tachycardia by transcatheter radiofrequency ablation in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1994; 89 (3): 1094-102.
42. Klein GJ, Guiraudon GM, Perkins DG et al. Surgical correction of the Wolff-Parkinson-White syndrome in the closed heart using cryosurgery: a simplified approach. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3 (2 Pt 1): 405-9.
43. Klein GJ, Harrison L, Ideker RF et al. Reaction of the myocardium to cryosurgery: electrophysiology and arrhythmogenic potential. *Circulation* 1979; 59 (2): 364-72.
44. Klein LS, Shih HT, Hackett FK et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992; 85 (5): 1666-74.
45. Langberg JJ, Wonnell T, Chin MC et al. Catheter ablation of the atrioventricular junction using a helical microwave antenna: a novel means of coupling energy to the endocardium. *Pacing Clin Electrophysiol* 1991; 14 (12): 2105-13.
46. Lowe MD, Meara M, Mason J et al. Catheter cryoablation of supraventricular arrhythmias: a painless alternative to radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 500-3.
47. Lüderitz B, Manz M. Nichtpharmakologische Therapie maligner Herzrhythmusstörungen. *Internist (Berl)* 1990; 31 (10): 648-56.
48. Lüllmann H. Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen. 1999, Stuttgart: Thieme Verlag.
49. Lustgarten DL, Keane D, Ruskin J. Cryothermal ablation: mechanism of tissue injury and current experience in the treatment of tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41 (6): 481-98.
50. Mannebach H, Hamm C, Horstkotte D. 18. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse einer gemeinsamen Umfrage der Kommission für Klinische Kardiologie und der Arbeitsgruppen Interventionelle Kardiologie und Angiologie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung über das Jahr 2001. *Z Kardiol* 2002; 91 (9): 727-9.

Literaturverzeichnis

51. Matsumoto N, Kishi R, Kasugai H et al. Experimental study on the effectiveness and safety of radiofrequency catheter ablation with the cooled ablation system. *Circ J* 2003; 67 (2): 154-8.
52. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87 (2): 363-72.
53. Natale A, Newby KH, Pisano E et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (7): 1898-904.
54. Natale A, Pisano E, Shewchik J et al. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102 (16): 1879-82.
55. Niebauer MJ, Chung MK. Management of atrial flutter. *Cardiol Rev* 2001; 9 (5): 253-8.
56. Ohkubo T, Okishige K, Goseki Y et al. Experimental study of catheter ablation using ultrasound energy in canine and porcine hearts. *Jpn Heart J* 1998; 39 (3): 399-409.
57. Pfeiffer D, Moosdorf R, Svenson RH et al. Epicardial neodymium. YAG laser photocoagulation of ventricular tachycardia without ventriculotomy in patients after myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94 (12): 3221-5.
58. Reddy V HC, Fischer G, Keane D, Ruskin J. Isolation of caprine pulmonary vein using a diode laser balloon catheter. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 24 (Pt II): 552.
59. Riccardi R, Gaita F, Caponi D et al. Percutaneous catheter cryothermal ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: efficacy and safety of a new ablation technique. *Ital Heart J* 2003; 4 (1): 35-43.
60. Riede UN, Schäfer HE. *Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 1999, Stuttgart: Thieme- Verlag. 137-38.
61. Rodriguez LM, Geller JC, Tse HF et al. Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13 (11): 1082-9.
62. Rodriguez LM, Leunissen J, Hoekstra A et al. Transvenous cold mapping and cryoablation of the AV node in dogs: observations of chronic lesions and comparison to those obtained using radiofrequency ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9 (10): 1055-61.
63. Saksena S, Gielchinsky I. Argon laser ablation or modification of the atrioventricular conduction system in refractory supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1990; 66 (7): 767-70.
64. Saksena S, Gielchinsky I, Tullo NG. Argon laser ablation of malignant ventricular tachycardia associated with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64 (19): 1298-304.
65. Saliba W, Wilber D, Packer D et al. Circumferential ultrasound ablation for pulmonary vein isolation: analysis of acute and chronic failures. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13 (10): 957-61.

Literaturverzeichnis

66. Scheinman M, Calkins H, Gillette P et al. NASPE policy statement on catheter ablation: personnel, policy, procedures, and therapeutic recommendations. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (3): 789-99.
67. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23 (6): 1020-8.
68. Scheinman MM, Morady F, Hess DS et al. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *Jama* 1982; 248 (7): 851-5.
69. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J et al. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003; 24 (10): 956-62.
70. Skanes AC, Dubuc M, Klein GJ et al. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation* 2000; 102 (23): 2856-60.
71. Skanes AC, Yee R, Krahn AD et al. Cryoablation of atrial arrhythmias. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6 (4): 383-8.
72. Spitzer SG, Karolyi L, Rammner C et al. Primary closed cooled tip ablation of typical atrial flutter in comparison to conventional radiofrequency ablation. *Europace* 2002; 4 (3): 265-71.
73. Sun Y, Po SS, Arruda M et al. Risk of coronary artery stenosis with venous ablation for epicardial accessory pathways. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 605.
74. Thomas L. Labor und Diagnose. 2000, Frankfurt: TH-Books Verlagsgesellschaft.
75. Timmermans C, Ayers GM, Crijns HJ et al. Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial flutter with emphasis on pain perception. *Circulation* 2003; 107 (9): 1250-2.
76. Timmermans C, Rodriguez LM, Van Suylen RJ et al. Catheter-based cryoablation produces permanent bidirectional cavotricuspid isthmus conduction block in dogs. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 7 (2): 149-55.
77. Vedel J, Frank R, Fontaine G et al. Bloc auriculo-ventriculaire intra-hisien définitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1979; 72 (1): 107-12.
78. Wagshall A, Abela GS, Maheshwari A et al. A novel catheter design for laser photocoagulation of the myocardium to ablate ventricular tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 7 (1): 13-22.
79. Wang PJ, Homoud MK, Link MS et al. Alternate energy sources for catheter ablation. *Curr Cardiol Rep* 1999; 1 (2): 165-71.
80. Ware DL, Boor P, Yang C et al. Slow intramural heating with diffused laser light: A unique method for deep myocardial coagulation. *Circulation* 1999; 99 (12): 1630-6.
81. Watanabe I, Masaki R, Min N et al. Cooled-tip ablation results in increased radiofrequency power delivery and lesion size in the canine heart: importance of catheter-tip temperature monitoring for prevention of popping and impedance rise. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6 (1): 9-16.
82. Weber HP, Heinze A. Laser catheter ablation of atrial flutter and of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in a single session. *Eur Heart J* 1994; 15 (8): 1147-9.

Literaturverzeichnis

83. Weber HP, Heinze A, Enders S et al. Laser versus radiofrequency catheter ablation of ventricular myocardium in dogs: a comparative test. *Cardiology* 1997; 88 (4): 346-52.
84. Wetstein L, Mark R, Kaplan A et al. Nonarrhythmogenicity of therapeutic cryothermic lesions of the myocardium. *J Surg Res* 1985; 39 (6): 543-54.
85. Williams MR, Knaut M, Berube D et al. Application of microwave energy in cardiac tissue ablation: from in vitro analyses to clinical use. *Ann Thorac Surg* 2002; 74 (5): 1500-5.
86. Wood KA, Drew BJ, Scheinman MM. Frequency of disabling symptoms in supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1997; 79 (2): 145-9.
87. Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26 (2): 555-73.

Lebenslauf

8 LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Christina Wiesner, geb. Dreker
Geburtsdatum	02.01.1977
Geburtsort	Hof
Familienstand	verheiratet
Adresse	Langstr. 32, 68169 Mannheim

SCHULAU SBILDUNG

1983 – 1987	Grundschule Offenau
1987 – 1996	Hohenstaufen-Gymnasium Bad Wimpfen
	Abschluss: Abitur

HOCHSCHULSTUDIUM

10/1996 – 03/1998	Biologie und Diplom-Sportwissenschaften an der Universität bzw. Deutschen Sporthochschule Köln
04/1998 – 03/2000	Vorklinisches Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
03/2000	Ärztliche Vorprüfung
04/2000 – 10/2003	Klinisches Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
03/2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
03/2003	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Lebenslauf

10/2003 – 08/2004 Praktisches Jahr
11/2004 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2004 Approbation

PROMOTION

06/2001 – 03/2005 Thema: Katheterablation von Vorhofflattern: Vergleich der Kryo- mit der Radiofrequenzablation
Leitung: Prof. Dr. med. E. Hoffmann, 1.Medizinische Klinik der LMU München

BERUFLICHER WERDEGANG

seit 02/2005 Assistenzärztin in der 1.Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Mannheims, Leitung: Prof. Dr. med. M. Borggrefe

Danksagung

9 DANKSAGUNG

Mein Dank gilt Frau Prof. Dr. med. E. Hoffmann für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung der Dissertation.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Dr. med. G. Steinbeck, Direktor der 1. Medizinischen Klinik bedanken, dass ich aus seiner Klinik Patienten für die Datenerhebung rekrutieren durfte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. med. U. Dorwarth für die sehr gute Betreuung und seine konstruktive und hilfreiche Kritik während der letzten Jahre.

Weiterhin möchte ich den Mitarbeitern der 1. Medizinischen Klinik, vor allem auch des Herzkatheterlabors für ihre Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle insbesondere auch meiner Familie, die mich immer in jeglicher Hinsicht unterstützt. Ohne sie wäre all dies nicht möglich gewesen.