Aus der I. Medizinischen Klinik
Vorstand: Prof. Dr. med. A. Schömig
und
aus dem Institut für Experimentelle
Onkologie und Therapieforschung
Vorstand: Prof. Dr. med. B Gänsbacher
des Klinikums rechts der Isar
der Technischen Universität München

angefertigt unter Leitung von PD Dr.med. M. Schneider

Eingereicht über den Lehrstuhl für
Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof.Dr.med.vet.Dr.med.vet.habil. W. Schmahl

Das LETR-Prinzip – Beschreibung eines messtechnischen Verfahrens zur Überprüfung des endokardialen Elektroden-Wandkontaktes bei der Radiofrequenzstrom-Katheterablation im Tiermodell

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Elisabeth Tausch

aus
Brauerschwend

München 2004

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan:	Univ.-Prof. Dr. A Stolle
Referent:	Univ.-Prof. Dr. W Schmahl
Korreferent:	Univ.-Prof. Dr. M Stangassinger

Tag der Promotion: 23. Juli 2004

INHALT Seite

1. EINLEITUNG 1

2. LITERATURÜBERSICHT
2.1 Krankheitsbild der ventrikulären Tachykardie 3
2.2 Ablationstechnik und Wirkungsweise der Katheterablation 4
2.3 Voraussetzungen für eine erfolgreiche Katheterablation 6
2.3.1 Mapping 6
2.3.2 Beschaffenheit der optimalen thermischen myokardialen Läsion 6
2.3.3 Beeinflussung der Läsionsgröße 7
2.3.4 Bedeutung des Katheter-Wandkontaktes 10
2.4 Risiken der Katheterablation 11
2.5 Low-Energy-Temperature-Response-Prinzip 13

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN
3.1 Zielvorstellungen 15
3.2 Material und Methodik 15
3.2.1 Versuchstiere 15
3.2.2 Katheter und Generatoren 16
3.2.2.1 Katheter 1 (Sprinklr®) 16
3.2.2.2 Katheter 2 (Marinr®) 19
3.2.2.3 Generatoren 19
3.2.3 Versuchsplan 20
3.2.4 Versuchsvorbereitungen 21
3.2.4.1 Anästhesie 21
3.2.4.2 Vorbereiten der Versuchstiere für die OP 23
3.2.5 Versuchsdurchführung 23
3.2.5.1 operatives Vorgehen 23
Legen einer venösen Schleuse 23
Positionieren des Ablationskatheters 24

	Überprüfen des Katheter-Wandkontaktes mit dem LETR-Prinzip	24
	Überprüfen des Katheter-Wandkontaktes per Reizschwellenbestimmung	25
	Ablation	25
	Berechnung der zu erwartenden Werte	26
	Euthanasie der Versuchstiere	26
3.2.5.2	Makroskopische Beurteilung der Läsionen	27
3.2.5.3	Herstellung der histologischen Präparate und deren Beurteilung	28
3.2.5.4	Statistische Auswertung	29
3.3	Ergebnisse	30
3.3.1	Überprüfung des Katheter-Wandkontaktes mit dem LETR-Prinzip	30
3.3.2	Überprüfung des Katheter-Wandkontaktes per Reizschwellenbestimmung	30
3.3.3	Energieabgabe	30
3.3.4	Korrelationen	31
3.3.5	Vergleich der vorab berechneten Werte mit den gemessenen Werten	33
3.3.6	Makroskopische Untersuchung der Läsionen	34
3.3.6.1	Form und Farbe der Läsionen	34
3.3.6.2	räumliche Ausdehnung der Läsionen	36
3.3.7	Lichtmikroskopische Untersuchung der Läsionen	38
3.3.7.1	Koagulationsnekrose, Granulationsgewebe und Fibrose	38
3.3.7.2	Hämorrhagie	38
3.3.7.3	transmurale Ausdehnung der Läsionen	39
4.	DISKUSSION	51
5.	ZUSAMMENFASSUNG	58
6.	SUMMARY	59
7.	LITERATURVERZEICHNIS	60
8.	DANKSAGUNG	77
9.	LEBENSLAUF	79

1. EINLEITUNG

Zur Behandlung ventrikulärer Tachykardien stehen der Medizin heute routinemäßig verschiedene Therapieansätze zur Verfügung. So wurden allein im Jahre 1997 weltweit ca. 50 000 implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) zur Therapie ventrikulärer Arrhythmien implantiert [8]. Dabei handelt es sich jedoch nicht um eine kurative Therapie, da das Auftreten von Arrhythmien nicht verhindert wird. Der ICD wird erst beim Auftreten einer Rhythmusstörung aktiviert und beseitigt diese durch antitachykarde Stimulation oder automatische Defibrillation [6, 98]. Ein großer Teil der Patienten benötigt eine zusätzliche Therapie, da ventrikuläre Tachykardien oft rezidivieren und zu wiederholten Schockabgaben durch den ICD führen [105]. In diesen Fällen stehen Antiarrhythmika, vor allem Amiodaron, oder die Katheterablation zur Verfügung [8, 98, 100]. Dabei handelt es sich um einen operativen Eingriff, bei dem über einen venösen Zugang ein Ablationskatheter im rechten Ventrikel plaziert und über dessen Spitzenelektrode Energie in Form von Radiofrequenzstrom an das Endokard abgegeben wird. Durch die Energieapplikation an bestimmten Stellen, die als Ursprung der Arrhythmie ausgemacht werden, entsteht dort eine thermische, myokardiale Läsion in Form einer Koagulationsnekrose. Im so geschädigten Gewebe kann keine Erregungsleitung mehr stattfinden und der Arrhythmieherd ist beseitigt.

Während die Therapie mit Antiarrhythmika oft lebenslang durchgeführt werden muss und mit nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen einhergeht [39], bietet die Katheterablation die Möglichkeit, durch einen einmaligen Eingriff ohne Allgemeinanästhesie, die Lebensqualität der betroffenen Patienten deutlich zu steigern [7].

Idiopathische oder fokale ventrikuläre Tachykardien, deren arrhythmogenes Substrat mit gängigen Mappingverfahren gut zu lokalisieren ist, lassen sich zu ca. 90% mit Hilfe der Katheterablation sicher therapieren [49, 54, 103]. Allerdings machen Kammertachykardien dieser Art im Patientenpotiental nur einen geringen Anteil aus, häufiger sind solche, die in Verbindung mit strukturellen Herzkrankheiten oder mit Reentry-Mechanismen zwischen Myokardinseln [66], speziell nach Myokardinfarkten stehen [97, 98, 99]. In diesen Fällen ist die Lokalisation der Erregungsleitungsstörung komplizierter. Derzeit werden verschiedene Verfahren klinisch erprobt [87]. Um die verfeinerte Lokalisationsdiagnostik klinisch optimal auszunutzen, müssen auch die Ablationskatheter selbst, wie auch die Messtechnik allgemein

verbessert werden, so dass schließlich die Effektivität der Katheterablation in der Therapie ventrikulärer Tachykardien weiter gesteigert werden kann.
Seit einiger Zeit konzentriert sich das Interesse der Wissenschaft auf gekühlte Kathetersysteme, welche die Möglichkeit bieten, tiefere Läsionen im Herzmuskel zu bewirken [40, 70, 92,] und so auch epikardial gelegenes, arrhythmogenes Substrat zu zerstören [48]. Konventionelle Katheter waren zu dieser Tiefenwirkung oft nicht geeignet [92]. Besondere Bedeutung kommt hierbei der Therapie von ventrikulären Tachykardien zu, allerdings ist die Schaffung sehr tiefer Läsionen auch an gewissen Stellen der Vorhofwand entscheidend für den Erfolg des Eingriffs [85].

Voraussetzung der effektiven Energieapplikation ist ein ausreichend guter Elektroden-Wand-Kontakt. Einen großen Einfluss auf die Effektivitätssteigerung der Katheterablation mit Standardkathetern hat auch die Verbesserung der Technik zum Messen des Katheter-Wand-Kontaktes, der u.a. ausschlaggebend ist für Erfolg oder Misserfolg einer Ablation. Bisher ist es bei der Verwendung von gekühlten Kathetersystemen jedoch schwierig, eine zuverlässige Aussage über den Elektroden-Wand-Kontakt zu machen, weil die dazu verwendete Katheterspitzentemperatur im Falle eines gekühlten Katheters keine Rückschlüsse auf den Kontakt zulässt [29].
In der vorliegenden Arbeit soll anhand einer In-vivo-Studie überprüft werden, ob sich das Low-Energy-Temperature-Response-Prinzip (LETR) dazu eignet, nach einer Applikation von Hochfrequenzstrom mit der minimalen Leistung von 0,5 W Rückschlüsse auf den Katheter-Wand-Kontakt, die damit verbundene Erwärmung des Gewebes und das zu erwartende Ausmaß der Ablationsläsion zuzulassen. Zusätzlich wird untersucht, ob sich die LETR-Messung mit den Vorteilen von gekühlten Kathetersystemen kombinieren lässt [14, 16].

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 KRANKHEITSBILD DER VENTRIKULÄREN TACHYKARDIE

Bei der ventrikulären Tachykardie, die bei 2 von 10 000 Menschen auftritt, handelt es sich um eine oft lebensbedrohliche Erregungsleitungsstörung, die ihren Ursprung innerhalb der Ventrikelwand hat. Impulse von einem ektopen Erregungsbildungs-Fokus werden über die Ventrikelwand weitergeleitet, so dass der Sinusrhythmus gestört wird. Diese Rhythmusstörung ist charakterisiert durch eine Herzfrequenz von 160 bis 240 Schlägen pro Minute, im Gegensatz zu physiologischen Frequenz von 60 bis 100 Schlägen pro Minute. Dabei besteht die Gefahr, dass das Herz nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Menge Blut in den Kreislauf zu pumpen und nur noch eine Minimalzirkulation aufrecht erhalten werden kann. Kreislaufschock und Bewusstseinsverlust sind die Folge [6].

Kammertachykardien können spontan auftreten, die Folge eines Herzinfarktes sein oder als Komplikationen von Kardiomyopathien und Myokarditis beobachtet werden [9, 25, 56, 97, 99, 103, 106]. Außerdem sind sie oft nach herzchirurgischen Eingriffen zu finden [6]. Die Erregungsleitungsstörung kann sowohl durch Narbengewebe innerhalb der Ventrikelwand nach einem Herzinfarkt bedingt, als auch die unerwünschte Nebenwirkung eines anti-arrhythmischen Medikamentes sein (Überdigitalisierung, übermäßige Chinidinwirkung) [37]. Veränderungen im Blut wie niedriger Kaliumgehalt, verschobener pH-Wert oder ungenügende Sauerstoffsättigung können ebenfalls Auslöser für ventrikuläre Tachykardien sein [49]. Oft sind auch sog. „re-entry“-Mechanismen zu finden, bei denen eine primär stimulierte Erregungsleitungsbahn durch ein und den selben Impuls erneut erregt wird [96].

Man unterscheidet „non-sustained“ (nicht andauernde, Dauer unter 30 Sekunden) und „sustained“ (anhaltende) ventrikuläre Tachykardien. Als „Torsade de Pointes“ wird eine weitere Form bezeichet, die durch eine spezielle Variation der Weiterleitung der nervalen Erregung gekennzeichnet ist [80].

Die Symptome ventrikulärer Tachykardien reichen von Benommenheit, Ohnmachtsanfällen (Synkopen), Kurzatmigkeit bis zu Herzschmerzen (Angina), können plötzlich einsetzen und auch wieder verschwinden. Oft führen Kammertachykardien jedoch auch zu Blutdruckabfall und Kreislaufschock oder gehen in Kammerflattern über [7].

Der Nachweis ventrikulärer Tachykardien erfolgt per EKG. Die Lokalisation des Ausgangspunktes der Erregungsleitungsstörung durch sog. „mapping-Verfahren“ ist kompliziert. Sie erfordert eine Erfassung und Auswertung der räumlichen myokardialen

Depolarisation im Ventrikel. Besonders in den Fällen, in denen die Episoden der ventrikulären Tachykardien nur Sekunden andauern, kann die Erkennung schwierig sein [87].
In manchen Fällen kann eine ventrikuläre Tachykardie durch Korrektur der veränderten Blutwerte wie Kaliumgehalt, pH-Wert und Sauerstoffsättigung verhindert werden, andernfalls müssen anti-arrhythmische Medikamente eingesetzt werden [37, 103].
Die Therapie ist abhängig von den Symptomen und der zugrundeliegenden kardialen Erkrankung. In Notfällen kann eine Defibrillation oder Kardioversion durch Elektroschocks indiziert sein. Eine anti-arrhythmische Dauertherapie erfolgt meistens mit Amiodarone oder Beta-Blockern. Auch Lidocain oder Procainamid können verwendet werden [20].
Zur Therapie chronischer ventrikulärer Tachykardien können implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICDs) eingesetzt werden. Oft müssen diese jedoch durch Antiarrhythmika untersützt werden, um eine andauernde Impulsgabe durch den ICD zu verhindern [106].
Gute Akut- und Langzeiterfolge sind durch das Verfahren der Katheterablation zu erreichen, bei der das Gewebe, das als Ausgangspunkt für eine Rhythmusstörung ausgemacht wurde, thermisch zerstört und so ausgeschaltet wird [7, 84, 95].

2.2 ABLATIONSTECHNIK UND WIRKUNGSWEISE DER KATHETERABLATION

Bei einer externen Defibrillation im Jahre 1979 verursachten VEDEL et al. ungewollt durch eine Gleichstrom-Applikation über eine Elektrode, die zufällig einen in HIS-Position liegenden Katheter berührte, eine Schädigung des Reizleitungsgewebes, woraus ein AV-Block 3. Grades resultierte [104]. Diese zufällige Entdeckung wurde im Laufe der Jahre zur Technik der Katheterablation verfeinert, zunächst experimentell erprobt und schließlich klinisch angewendet [21, 23, 41, 85].
Mittlerweile ist die Katheterablation in der Kardiologie ein etabliertes Verfahren zur Therapie von Herzrhythmusstörungen. Anfänglich wurde mit Gleichstrom gearbeitet. Dessen schlechte Steuerbarkeit und ein relativ hohes Risiko für intraoperative Komplikationen waren der Grund für den Wechsel zu Radiofrequenzstrom als Mittel der Katheterablation [36, 49, 67]. Dabei handelt es sich um Wechselstrom im Bereich von 30 kHz bis 300 MHz. Der wesentliche Vorteil der Wechselstromapplikation gegenüber der Verwendung von Gleichstrom liegt in der besseren Dosierbarkeit der applizierten Energie, die in der längeren Applikationsdauer bei Radiofrequenzstrom (10 – 90s) im Vergleich zu Gleichstrom (2 – 10s) begründet liegt.

Dadurch und durch die wesentlich niedrigere Spannung bei der Radiofrequenzstromanwendung von 30-120 V (↔ 2000-3000 V bei Gleichstrom) konnten viele unerwünschte Effekte, wie sie bei der Gleichstrom-Katheterablation auftraten, vermieden werden.

Ziel jeder Katheterablation ist es, das Reizleitungsgewebe, von dem die Erregungsstörung ausgeht, irreversibel zu schädigen und so das Fortbestehen einer Arrhythmie zu vermeiden. Dazu bedient man sich des thermischen Effektes von Hochfrequenzwechselstrom auf Gewebe: die aufgewendete Energie bewirkt eine lokale Überhitzung im Myokard mit Desikkation des Gewebes und Zelluntergang. Es entsteht eine thermische myokardiale Läsion in Form einer Koagulationsnekrose mit nachfolgender Vernarbung [80].

Neben der Katheterablation durch Strom gibt es andere Ansätze, eine Beseitigung der Reizleitungsstörung zu erreichen: Ablationen mit Ultraschall [33], Mikrowellen [62, 105], chemische Ablation [12, 30], Kryoablation [2, 20], oder Laserenergie [60, 83,] werden erprobt, teilweise auch klinisch angewendet.

Bei der Katheterablation mit Hochfrequenzenergie, wird über einen intrakardial plazierten Ablationskatheter Strom an das Herzmuskelgewebe abgegeben. Diese unipolare Stromapplikation erfordert eine Neutralelektrode, die den abgegebenen Hochfrequenzstrom abgreift und so den Stromkreis schließt [6]. Diese Neutralelektrode wird äußerlich am Körper des Patienten angelegt.

In letzter Zeit wird vermehrt mit gekühlten Kathetern geforscht, deren Spitzen mit mehreren Öffnungen versehen sind, durch die während der Ablation Kochsalzlösung (0,9%) gepumpt wird. Ihr Vorteil liegt darin, dass durch die Abkühlung der Katheterspitze nicht zu schnell zu hohe Gewebetemperaturen erreicht werden. Dadurch nimmt die Tiefe der Läsionen zu, weil das Gewebe oberflächlich nicht so schnell austrocknet, somit die Leitfähigkeit länger erhalten bleibt und damit eine Steigerung der Energieabgabe an das tieferliegende Gewebe möglich ist [73]. Gekühlte Katheter verursachen daher größere und tiefere Läsionen als Standardkatheter [93, 71]. Mit der gekühlten Kathetertechnik ist es sogar möglich, in Fällen von Vorhofflattern Therapieerfolge zu erzielen, die mit ungekühlten Ablationskathetern nicht behoben werden konnten [45].

2.3 VORAUSSETZUNGEN FÜR EINE ERFOLGREICHE KATHETERABLATION

2.3.1 Mapping

Als Mapping bezeichnet man die Lokalisierung arrhythmogener Herde in der Kammermuskulatur. Diese muss möglichst exakt sein, um gezielt und ausschließlich arrhythmogenes Gewebe zu zerstören. Derzeit konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung von 3D Navigationsverfahren (u.a. elektroanatomisches Mapping und „non-contact-mapping“-Verfahren [4, 38, 55, 107]. In der klinischen Anwendung überwiegt allerdings noch der Gebrauch des sogenannten intrakardialen EKGs, bei dem über einen intrakardial gelegenen Katheter die Erregungen der Herzmuskulatur direkt abgegriffen werden. Arrhythmogene Herde werden anhand verschiedener Ableitungen erkannt und genau lokalisiert. Voraussetzung dafür ist jedoch die Möglichkeit, die jeweilige Arrhythmie durch Stimulation induzieren und terminieren zu können [24].

2.3.2 Beschaffenheit der optimalen thermischen myokardialen Läsion

Um den maximalen Erfolg zu gewährleisten werden an eine optimale Ablationsläsion bestimmte Anforderungen gestellt [41, 42, 61]:
Die Läsion sollte in ihrer ganzen Ausdehnung scharf vom intakten Herzmuskelgewebe abgegrenzt sein, nicht zu abladierendes Gewebe muss vom thermischen Effekt des Hochfrequenzstroms völlig verschont bleiben. Außerdem sollte die Koagulationsnekrose das Endokard und die gesamte Dicke des Myokards erfassen, d.h. transmurale Ausdehnung zeigen. Histologisch sollte an der abladierten Lokalisation ein homogenes Narbengewebe nachweisbar sein, bei Resten von arrhythmogenem Myokard in der Läsion bestünde die Gefahr des Fortbestehens von Kreiserregungen oder der Bildung neuer Foci [17]. Die Narbenbildung ist irreversibel, da die Zellen des Herzmuskel- und Reizleitungsgewebes nach Untergang nicht regenerationsfähig sind [89]. Somit ist im Bereich der Ablationsläsion keine Reizleitung mehr aufbaubar.

2.3.3 Beeinflussung der Läsionsgröße

Die Ablationsläsionen werden erzeugt, indem über einen Katheter applizierte elektrische Energie beim Auftreffen auf das Zielgewebe in Wärme umgewandelt wird, was zur Desikkation und Koagulationsnekrose führt [72].

Daraus ergibt sich, dass für die Größe der Läsion die lokale Erhitzung am Myokard von fundamentaler Bedeutung ist. Die während des Ablationsprozesses im Gewebe erzeugte Wärme kann bei ungekühlten Kathetersystemen über eine in die Katheterspitze integrierten Sensor gemessen werden. Diese sogenannte „electrode-tip-temperature“ erlaubt Rückschlüsse über die zu erwartende Qualität der Läsion [32, 36].

Die Minimaltemperatur, ab der eine thermische Läsion zu erwarten ist, liegt bei 46 bis 48°C [29], makroskopisch erfassbare Nekrosen entstehen erst ab einer Temperatur von 60°C [36]. Die Temperatur im Gewebe während der Ablation ist im Wesentlichen abhängig von der aufgebrachten Energie, der Länge und dem Durchmesser der Elektrode, der konvektiven Kühlung durch den Blutstrom sowie dem Wandkontakt des Ablationskatheters [26].

Allerdings ist die Gewebetemperatur nicht beliebig steigerbar. Zwar ist bei Temperaturen um 90°C die Ausdehnung der Läsion optimal vorhersehbar, dem steht jedoch die Gefahr einer Gewebsüberhitzung (ab 100°C) gegenüber [36, 37]. Die Folge davon könnten Gewebszerreißungen des Endokards oder die Bildung von Blutkoagula an der Katheterspitze sein, die dann zu Thrombembolien führen können [28]. Außerdem kann ein zu rapider Anstieg der Gewebetemperatur über den Siedepunkt sogenannte „popping-phenomena“ nach sich ziehen. Darunter versteht man das mit einem „ploppenden“ Geräusch einhergenhende Verdampfen aller Gewebeflüssigkeiten unter der Katheterelektrode, das mit Erschütterungen verbunden ist, die ein Verrutschen des Katheters oder ebenfalls Gewebeschäden verursachen können [3, 15, 75].

Von Bedeutung für das Ausmaß der Läsion ist auch die Größe der Elektroden an der Katheterspitze und deren Anzahl, außerdem der Druck, mit dem der Katheter dem Endokard aufliegt [91].

LANGBERG et al. [58, 59] untersuchten den Einfluss verschiedener Elektrodengrößen auf das Volumen der Läsionen mit dem Ergebnis, dass eine Steigerung der Elektrodengröße von 2 auf 4 mm das Volumen der Läsionen um mehr als 100% erhöht. Eine weitere Vergrößerung der Elektroden auf 6,8 oder 10 mm geht mit keiner Zunahme der Läsionsgröße einher, es sei denn, der Katheter ist genau parallel zu den Fasern des Herzmuskels ausgerichtet [10].
BORGGREFE [6] hingegen verzeichnete eine Steigerung des Läsionsdurchmessers und der Läsionstiefe bei Verwendung verschiedener Kathetergrößen (3mm, 5mm, 7mm und 7 French (=2,71mm)) in Abhängigkeit von der Applikationsdauer (Abb. 1).

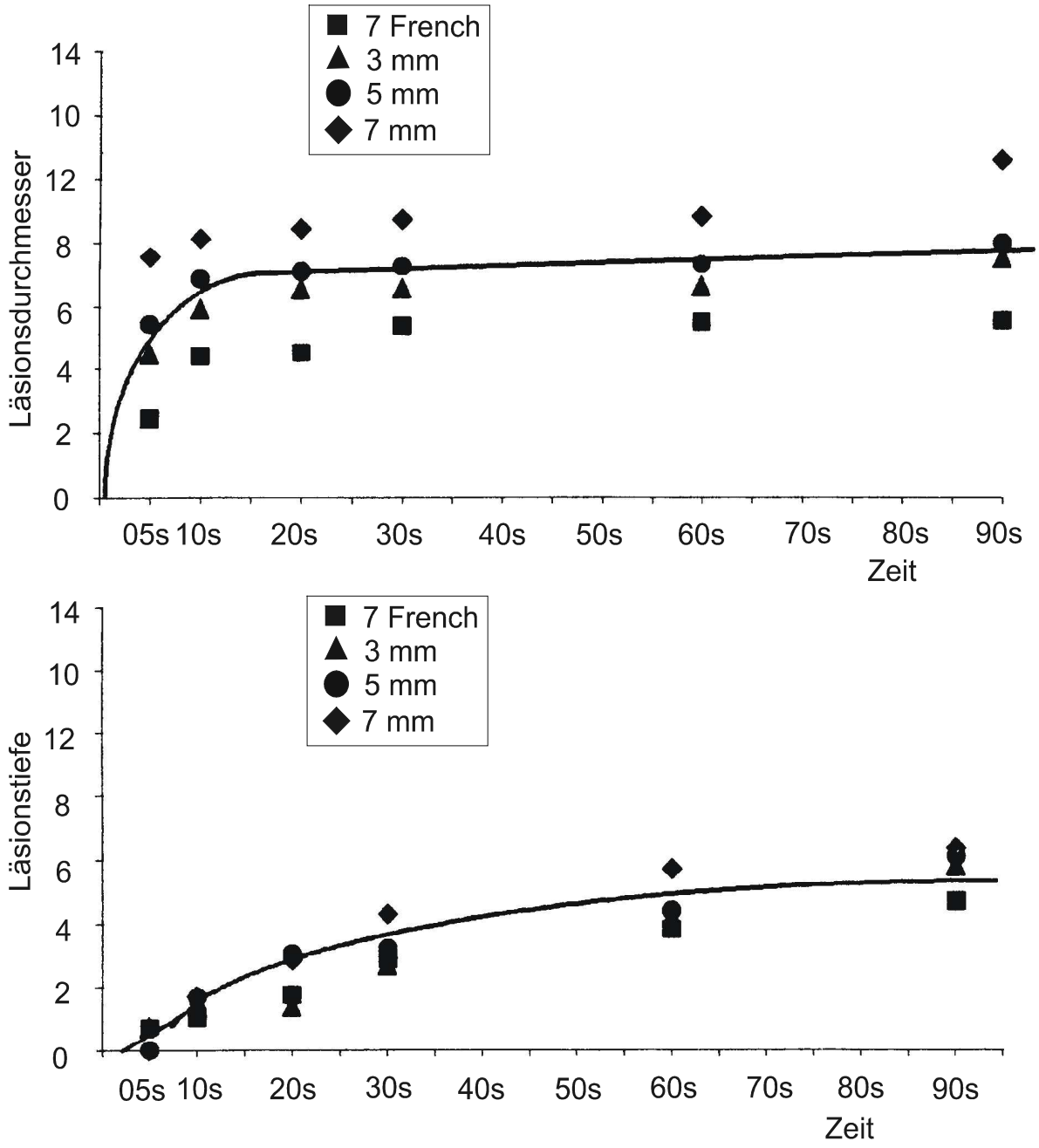

Abb.1 Zunahme des Läsionsdurchmessers (oben) und der Läsionstiefe (unten) in Abhängigkeit von der Applikationsdauer und der Elektrodengröße. Dargestellt sind die Mittelwerte von jeweils 10 Hochfrequenzstromapplikationen [6].

KOTTKAMP et al. [56] zeigten, dass eine Gewebetemperatur von > 50ºC bei einer vorgewählten Temperatur von 80ºC (im leistungsgesteuerten Ablationsmodus) erst nach 50 bis 60 Sekunden erreicht wird, diese Voraussetzungen sind also zu erfüllen, sollen intramyokardiale oder subepikardiale arrhythmogene Areale durch die Ablation zerstört werden [56].

Faktoren, die das Ausmaß einer Ablationsläsion beeinflussen:
1. Gewebetemperatur
2. Wärmeleitfähigkeit des Gewebes
3. Wärmeverluste durch den Blutstrom (Konvektion)
4. Widerstand des Gewebes
5. Ablationselektrode (Länge und Durchmesser)
6. Qualität des Elektroden-Wandkontaktes
7. Anpressdruck des Ablationskatheters an das Gewebe
8. Dauer der Hochfrequenzapplikation
9. Abgegebene Leistung
10. Stromdichte im Zielgewebe

Tabelle 1: Zusammenfassung der Einflussfaktoren auf die Ausdehnung einer Ablationsläsion [31]

2.3.4 Bedeutung des Katheter-Wandkontaktes

Die Katheterablation arrhythmogenen Substrates ist nicht in jedem Fall beim ersten Eingriff erfolgreich. Bei mehr als 20% aller erfolglosen Ablationen wird ungenügender Kontakt zwischen Ablationselektrode und Myokard mit entsprechend niedriger Ablationstemperatur angenommen [16, 68].

Im Falle eines schlechten Kontaktes der Elektrode zum Gewebe durchdringt weniger Strom den Herzmuskel, dafür geht mehr Energie verloren die mit dem Blutstrom abgeführt wird.

Somit erhöht ein unzureichender Katheter-Wandkontakt die Wahrscheinlichkeit für ein sogenanntes „popping phenomena“, das Komplikationen wie Blut- und Gewebeüberhitzung oder sogar Geweberisse bedingen kann.

WITTKAMPF et al. [109] wiesen nach, dass sich das Gewebe um die Elektrode nicht konzentrisch erwärmt und die ursprüngliche Katheterposition nicht mit dem Zentrum der Läsion identisch ist. Dieses liegt weiter endokardial, was darauf schließen lässt, dass die Gewebetemperatur nicht nur von der Qualität des Katheter-Wandkontaktes abhängig ist, sondern auch andere Einflüsse vorliegen müssen. Dazu zählen der Abstand des Gewebes von der Elektrode und der Winkel der Ablationselektrode zu der endokardialen Oberfläche [109].

2.4 RISIKEN DER KATHETERABLATION

Grundsätzlich ist die Katheterablation, abhängig von der eingesetzten Technik und angewandten Methode, mit potentiellen Risiken verbunden [18, 35].
Die intrakardiale Wärmeentwicklung während der Katheterablation und die entstehende endokardiale Läsion führen zu einer Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems mit der Folge von thrombozytär-fibrinösen Auflagerungen am Endokard [19, 42, 43, 51, 52, 53] und dem Risiko der Abschwemmung von Emboli mit der Gefahr von Thrombembolien in anderen Organsystemen [6, 11, 35, 51, 102].
Außerdem geht eventuell von der Radiofrequenzstromapplikation selbst eine arrhythmogene Wirkung aus, die in einem AV-Block dritten Grades [25, 95], Vorhofflimmern [79] oder Kammerflimmern [84] resultieren kann.
Im sehr dünnwandigen Vorhof wird im Vergleich zum Ventrikel zwar leichter eine transmurale Läsion erzeugt, es besteht dabei aber das Risiko, dass das Restgewebe dem unmittelbar nach der Ablation eventuell erhöhten intraatrialen Druck nicht genügend Widerstand entgegensetzen kann und dadurch perforiert [51,80]. Solche Perforationen bedingen oft nur kleinere Ergüsse, können aber auch eine Herzbeuteltamponade (Hämoperikard) mit Todesfolge nach sich ziehen [25, 35].
Auch kann nach Beobachtungen von REIDENBACH [81] die Anlagerung von koaguliertem Material an die Katheterelektrode zu einen dramatischen Ansteig des Lastenwiderstandes und einer erheblichen Reduktion der Energieübertragung auf das Myokard mit konsekutiver

Überhitzung der Elektrode führen. Dieses Ereignis kann kraterförmige Gewebevaporisationen mit potentieller Perforationsfolge bewirken.

Da das Positionieren des Ablationskatheters unter fluoroskopischer Durchleuchtung stattfindet, sind die Patienten immer einer Strahlenbelastung ausgesetzt. Das kann langfristig karzinogen wirken oder zur Entwicklung genetischer Schäden führen. Eine Gefahr, die zwar gering, aber messbar erhöht ist [37, 57]. Ebenso bezeichneten PARK et al. [76] die Gefahr von akuten Hautschäden durch Strahlung als unbedeutend. Eher zu berücksichtigen ist die kumulative Strahlenbelastung bei Patienten, die zur Beseitigung ihrer Herzrhythmusstörung mehrere Katheterablationen benötigen [77].

Anwendung	Komplikation
Gefäßpunktion	Blutung, Hämatom, Aneurysma, Fistel
Plazierung von Elektrodenkathetern	Gefäßverletzungen, Thrombosen, Embolien, Perforation-Perikardtamponade, Verletzung der Herzklappen
Applikation von Hochfrequenzstrom	Verletzung kardialer Reizbildungs- oder Reizleitungsstrukturen, Verletzung des Herzmuskels / Perforation, Verletzung der Herzklappen, Thrombembolische Komplikationen durch: • Hochfrequenzstrom (elektrische Effekte) • Temperaturerhöhung (thermische Effekte) • Endokardläsionen
Röntgendurchleuchtung	1. somatisch (Risiko der exponierten Person) 2. hereditär (Risiko durch Schädigung des Erbgutes)

Tabelle 2: Komplikationspotential der Hochfrequenzstrom-Katheterablation [37]

2.5 DAS LOW-ENERGY-TEMPERATURE-RESPONSE-PRINZIP

Das Low-Energy-Temperature-Response-Prinzip (LETR-Prinzip) ist ein neuer Ansatz für die Bestimmung des Katheter-Wandkontaktes. Vor allem im Zusammenhang mit Ablationen anhand gekühlter Kathetersysteme, bei denen die Katheterspitzentemperatur aufgrund der Kühlung für den temperaturkontrollierten Ablationsmodus nicht aussagekräfig ist, besteht ein Defizit an Kontrollmöglichkeiten für den optimalen Katheter-Wand-Kontakt. SCHUMACHER et al. [90] wiesen nach, dass der Temperaturanstieg der Ablationselektrode während einer Applikation von Radiofrequenzenergie in Höhe von 1 Watt in Beziehung steht zu der Elektrodentemperatur, die während der Ablation selbst erreicht wird.

Das LETR-Prinzip beruht also auf der Annahme, dass eine positive Beziehung besteht zwischen dem Temperaturanstieg im Gewebe (ΔT), messbar mit einem Thermosensor in der Katheterspitze, nach Applikation einer geringen Hochfrequenzstromleistung von 0,5 W und dem vorhandenen Katheter-Wandkontakt [14]. Die Erwärmung von Herzmuskelgewebe durch Radiofrequenzenergie folgt der Gleichung:

$$Q = I^2 R t$$

(Q = entwickelte Wärme, I = Strom, R = Widerstand, t = Zeit)

Anhand der entwickelten Wärme (Q) lässt sich der Temperaturanstieg im Gewebe errechnen nach der Formel:

$$\Delta T = \frac{\Delta Q}{m\, cp}$$

(m = Masse, cp = spezifische Erwärmung des Gewebes)

Ein relativ ausgeprägter Temperaturanstieg spräche demnach für einen engen Katheter-Wandkontakt, eine geringe Zunahme der Gewebetemperatur dagegen für ein schlechtes Anliegen des Katheters am Herzmuskel.

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass bei einer Applikation von 1 W Hochfrequenzenergie eine Einwirkdauer von 60 Sekunden notwendig ist, um erkennbare Effekte am Herzmuskelgewebe herbeizuführen. Bei einer Messdauer von 10 Sekunden mit Einwirkung von 0,5 W sind noch keine Gewebedefekte am Myokard zu beobachten. Diese Beobachtung nutzt das LETR-Prinzip aus, in dem man aufgrund der messbaren Temperatursteigerung nach Zuführen einer geringen Stromleistung Rückschlüsse auf den Katheter-Wand-Kontakt erhält, ohne dass Gewebedefekte entstehen [108].

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 ZIELVORSTELLUNGEN

Im Rahmen dieser Studie kommt das Low-Energy-Temperature-Response-Prinzip (LETR-Prinzip) zum ersten Mal zum tierexperimentellen Einsatz. Es soll untersucht werden, ob eine Korrelation besteht zwischen dem Anstieg der Temperatur im Herzmuskelgewebe nach Applikation von 0,5 Watt Radiofrequenzenergie und der erreichten Ablationstemperatur bzw. der Größe der erreichten Ablationsläsionen. Anhand einer vorausgehenden Berechnung der zu erwartenden Werte soll die Voraussagbarkeit der Messergebnisse und damit deren Zuverlässigkeit nachgewiesen werden.
Die Notwendigkeit zur Erprobung des LETR-Prinzips ergibt sich aus der Tatsache, dass beim Einsatz gekühlter Kathetersysteme keine Temperaturmessung an der Katheterspitze möglich ist und daher eine alternative Kontrollmöglichkeit des Katheter-Wand-Kontaktes erarbeitet werden muss. Dazu werden am Schafmodell unter Verwendung eines Standard-kathetersystems sowie eines gekühlten Kathetersystems Ablationen durchgeführt. Die Messung des Katheter-Wand-Kontaktes erfolgt nach dem LETR-Prinzip. Vor jeder Ablation wird über die Katheterspitzenelektrode ein Radiofrequenzstrom von 0,5 Watt an das Herzmuskelgewebe abgegeben und dessen Erwärmung gemessen. Die Größe der anschließend erreichten Läsionen setzt man in Beziehung zu den gemessenen Erwärmungswerten.
Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 MATERIAL UND METHODIK

3.2.1 Versuchstiere

Als Versuchstiere kommen zum Einsatz 14 adulte, weibliche Merino-Landschafe im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit einem Lebendgewicht von 67 bis 84 kg. Sie sind ehemalige Mutterschafe aus einem Zuchtbestand mit 700 bis 1000 Tieren, wo sie in stroheingestreuten

Boxen zu je 5 bis 10 Tieren gehalten werden. Die Fütterung setzt sich zusammen aus mineralisiertem Kraftfutter, Grassilage und Heu. Die Stalltemperatur schwankt jahreszeitlich bedingt zwischen 6˚C und 20˚C, die Luftaustausch erfolgt über ein Schwerkraftlüftungssystem, bei dem die Frischluft über Kanäle an der Traufe zufließt, während die Abluft über eine Öffnung am First entweicht. Die relative Luftfeuchte beträgt 60 bis 80%.

3.2.2 Katheter und Generatoren

3.2.2.1 Katheter 1 (Sprinklr®-Katheter)

Bei sieben Schafen wird der gekühlte Sprinklr®-Katheter (Medtronic CardioRythm, Sunnyvale, CA, USA) verwendet. Der Durchmesser dieses Katheters beträgt 7 French (2,3mm). Die Katheterspitze weist eine 4mm Elektrode auf, in die ein 0,4mm Thermoelement zum Messen der Elektrodentemperatur eingebettet ist. Zum Zwecke der Kühlung verteilen sich über die gesamte Elektrode 13 Öffnungen (Durchmesser je ca. 0,025mm), davon befinden sich vier am proximalen Elektodenende, eines direkt an der Katheterspitze.

Die Kühlung der Katheterspitze erfolgt durch eine Pumpe (Sage™ Pump M361, Orion, Boston, MA, USA) mit steriler, physiologischer Kochsalzlösung. Die NaCl-Lösung ist ungekühlt (Zimmertemperatur) und enthält 2500 IE Heparin-Natrium (Heparin-Natrium-25.000-ratiopharm®) pro 500 ml Lösung.

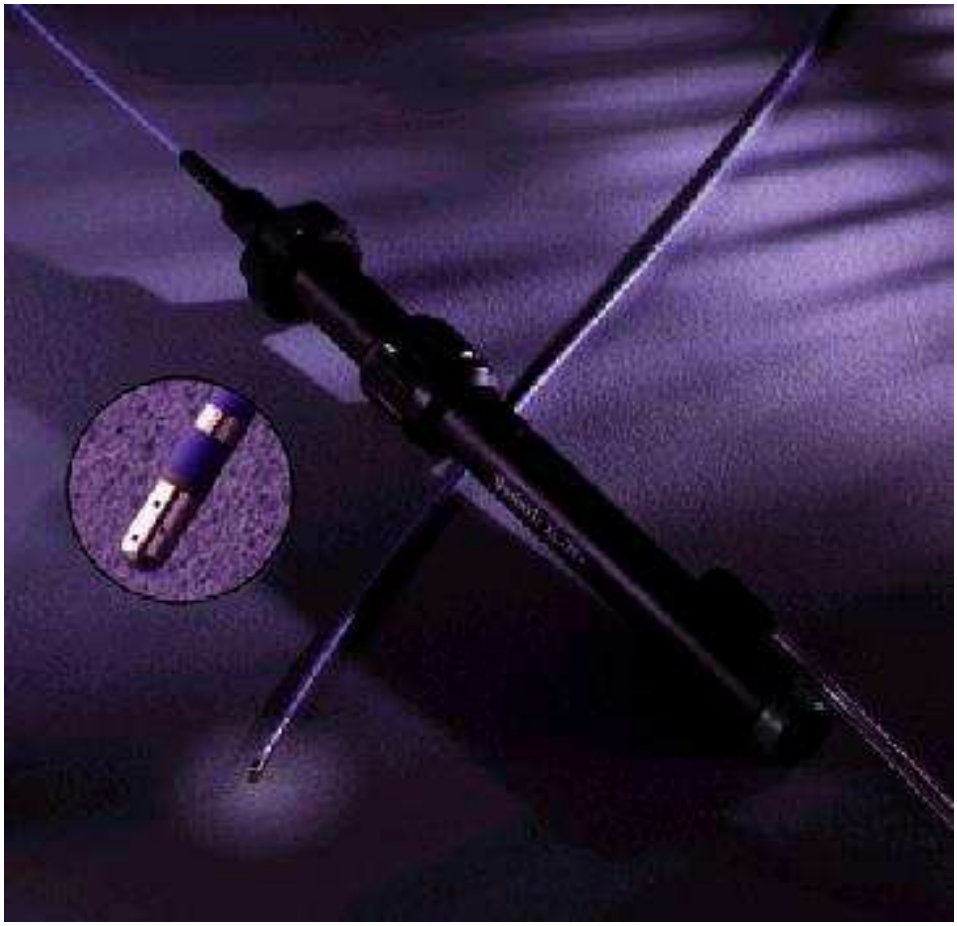

Abb.2. Sprinklr®-Katheter, in der Ausschnittvergrößerung sichtbar die Austrittsöffnungen für die Kochsalzlösung [94]

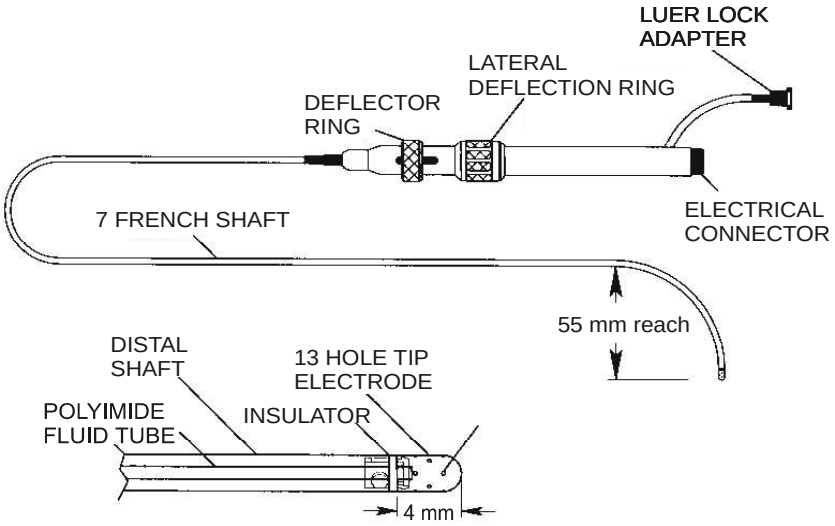

Abb.3. Skizze des Sprinkr®-Kathers, schematisch, Quelle: Sprinklr®-Katheter Anwenderinformation, Medtronic [94]

Begriffserklärung:

luer lock adapter (Luer-Lock-Verbindung zum Anschluss an die Wasserkühlung), **electrical connector** (elektronische Anschlüsse), **lateral deflection ring** und **deflector ring** (Drehelemente zur manuellen Steuerung der Katheterspitze in verschiedenen Ebenen), **7 french shaft** (Katheterschaft, Durchmesser 7 french = 2,3mm), **55 mm reach** (Aktionsradius 55mm), **polyimide fluid tube** (Innenrohr aus Polyamid für Wasserkühlung), **distal shaft** (distaler Katheterschaft), **insulator** (Isolator), **13 hole tip electrode** (4mm Katheterspitzenelektrode mit 13 Austrittsöffnungen für Wasserkühlung).

3.2.2.2 Katheter 2 (Marinr®-Katheter)

Bei weiteren sieben Schafen erfolgt die Ablation mit dem nicht kühlbaren Standard-Katheter Marinr® (Medtronic CardioRythm, Sunnyvale, CA, USA). Dieser Katheter weist ebenfalls einen Durchmesser von 7 French (2,3mm) und insgesamt vier Elektroden auf, davon eine 4 mm Elektrode an der Katheterspitze. Der Interelektrodenabstand beträgt 2,52 mm. Auch hier ist ein Thermoelement (1,1mm) zur Messung der Elektrodentemperatur vorhanden. Der Katheter ist auf einer Länge von 40 bis 60 mm an der Katheterspitze über einen Drahtzug vom Griff aus drehbar.

3.2.2.3 Generatoren

Bei beiden Kathetern wird als Energiequelle für die Katheterablationen ein Hochfrequenzgenerator (Atakr®, Medtronic CardioRythm, Sunnyvale, CA, USA) verwendet. Der Atakr® generiert sinusoidale, unmodulierte Hochfrequenzströme mit einer Frequenz von ca. 500 kHz. Der Generator kann sowohl temperaturgesteuert als auch leistungsgesteuert betrieben werden. Die maximale Leistung beträgt 50 W und ist stufenlos bis auf 0,1 W herunterzuregulieren.

Bei den Messungen des LETR-Prinzips setzt man die LETR-Box (Medtronic Bakken Research Center, Maastricht, Holland) ein, der Prototyp eines Hochfrequenzgenerators, der Hochfrequenzstrom (ca. 500kHz) der Leistung 0,1 bis 0,5 W liefert. Der Generator ist batteriebetrieben (drei 9 V Batterien) und verfügt über einen eingebauten Spannungsverstärker für das Thermoelement mit „cold junction“ Kompensation (AD594, Analog Devices, Norwood, MA, USA), der mit einer Temperaturskala verbunden und so in der Lage ist, den Temperaturanstieg an der Katheterspitze zu dokumentieren. Ein Spannungsanstieg von 4,2 Volt entspricht einer Temperaturerhöhung von 1°C. Die LETR-Box wird zwischen Ablationskatheter und Hochfrequenzgenerator (Atakr®) geschaltet und zur Aufzeichnung der Daten mit dem Computer vernetzt.

3.2.3 Versuchsplan

Bei 7 Schafen setzt man den gekühlten Ablationskatheter, bei den anderen 7 Tieren den Standardkatheter ein. Die Schafe werden in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt. Die Gruppe, die mit dem Standardkatheter behandelt wird umfasst die Tiere Nr. 6,7,8,9,10,11 und 14; die Schafe Nr. 1,2,3,4,5,12 und 13 werden mit dem gekühlten Katheter abladiert. Bei allen Tieren gilt der folgende Versuchsplan:

Tag -3 bis -2: präoperativer Futterentzug über 24 bis 36 Stunden.

Tag -1: Das jeweilige Versuchstier wird als Vorbereitung auf die Vollnarkose in eine mit Holzspänen eingestreute Box verbracht und erhält kein Futter und kein Trinkwasser für 10 Stunden prae operationem, um das Narkoserisiko einer Tympanie durch einen gefüllten Pansen so gering wie möglich zu halten.

Tag 0: Das Tier wird in Vollnarkose verbracht, der Ablationskatheter unter fluoroskopischer Kontrolle zum Herzen über die V. jugularis externa vorgeschoben und im rechten Vorhof und rechten Ventrikel insgesamt 9 Ablationsläsionen gesetzt.

Tag 6 bis 9: Es erfolgt die Euthanasie des Versuchstieres durch eine intravenöse Injektion von Pentobarbital und Kaliumchlorid.
Das Herz wird entnommen und so eröffnet, dass die Läsionen im rechten Atrium und Ventrikel sichtbar sind. Die Läsionen werden in Länge, Breite und Tiefe vermessen, außerdem eine Skizze angefertigt und die Läsionen in Position und makroskopischem Aussehen dokumentiert.
Danach wird das Herzmuskelgewebe in 6%igem Formalin zur späteren Anfertigung von histologischen Präparaten fixiert.

Tag 15 bis 25: Aus dem Herzmuskelgewebe entnimmt man von jeder Ablationsläsion eine Probe und bettet sie in Paraffin ein. Von jeder Läsion wird je eine Hämatoxylin-Eosin-Färbung und eine Elastika-van-Gieson-Färbung hergestellt, histologisch unter dem Lichtmikroskop beurteilt und ausgewertet.

Tag –3	Nüchternstellen des Versuchstieres zur Vorbereitung auf die Narkose
Tag 0	Katheterablation in Vollnarkose
Tag 6 bis 9	Euthanasie des operierten Schafes Entnahme des Herzens und makroskopische Untersuchung der Ablationsläsionen Fixaton des Herzmuskelgewebes in 6%igem Formalin
Tag 15 bis 25	Entnahme von Proben der Ablationsläsionen Einbetten der Proben in Paraffin Anfertigen der histologischen Präparate Lichtmikroskopische Auswertung der Läsionen im histologischen Präparat

Tabelle 3: Versuchsplan

3.2.4 Versuchsvorbereitungen

3.2.4.1 Anästhesie

Die Versuchstiere werden für den operativen Eingriff anästhesiert. Um das Narkoserisiko so gering wie möglich zu halten ist ein präoperativer Futterentzug für mindestens 24-36 Stunden, ebenso ein Entzug des Trinkwassers für mindestens 10 Stunden erforderlich. Unmittelbar nach Narkoseeinleitung intubiert man das Schaf und blockt den Tubus, um eine Aspiration von Pansensaft zu verhindern. Außerdem wird jedem Tier, um die Gefahr einer Pansentympanie zu verringern, eine Magensonde gelegt, die erst kurz vor dem Ausleiten wieder entfernt wird. Bei der Anästhesie kommt das Verfahren nach SCHINDELE et al. [88] zur Anwendung.

	Medikament	Dosierung
Prämedikation	Xylazin 2% (Rompun®)	0,05 mg/kg i.m.
Narkoseeinleitung	Ketamin 10% (Narketan®) Guaifenesin (My 301®)	8 mg/kg i.v. 15 mg/kg i.v.
	Intubation (Tubus 10 mm)	
Aufrechterhaltung	Inhalationsanästhesie: Trägergas N_2O/O_2 Isofluran (Forene®) Guaifenesin-Infusion 5%ig	 65 Vol% / 35 Vol% 0,6-1,2 Vol% nach Bedarf bis 30 Minuten vor OP-Ende
Ausleitung	O_2- Hyperventilation für 3 min Extubation nach Rückkehr des Schluckreflexes	

Tabelle 4: Angewandtes modifiziertes Anästhesieverfahren nach SCHINDELE et al. [88]

Zur Thromboseprophylaxe erhält jedes Schaf intraoperativ einen Bolus von 5000 I.E. Heparin (Heparin-Natrium-25.000-ratiopharm®) i.v.. Eine antibiotische Versorgung der Tiere erfolgt ebenfalls intraoperativ mit dem Breitband-Antibiotikum Oxytetracyclin (Terramycin®, 500mg/Tier i.v.). Zum Ausgleich der Elektrolytverluste über den Speichel während der Operation erhält jedes Tier 500 ml Vollelektrolytlösung (Sterofundin®) per Dauertropfinfusion.

Das Narkosemonitoring umfasst kontinuierliche Aufzeichnungen über rektale Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Reflexstatus sowie O_2- bzw. CO_2 Partialdruck des arteriellen Blutes, pH, Standardbikarbonat und Base-Excess.

Postoperativ werden die Tiere mit einer Infusion von 500 ml Glukoselösung (5%ig) versorgt und erhalten außerdem eine analgetische Behandlung mit Metamizol (Novalgin®, 25 mg/kg i.v.).

3.2.4.2 Vorbereiten der Versuchstiere für die OP

Die Schafe werden in Anästhesie in Rückenlage verbracht, wobei das Kopfende im Vergleich zum Abdomen etwas höher gelagert wird, um bis zur Intubation das Auslaufen von Panseninhalt zu vermeiden. Der Kopf wird leicht überstreckt, um die Drosselrinne mit der darin verlaufenden V. jugularis externa optimal zu erreichen, da diese den Zugang für den Ablationskatheter darstellt. Das Fell im Bereich der Drosselrinne wird im mittleren Halsdrittel geschoren, die Haut durch Rasur, Reinigung und mehrfacher Desinfektion zur OP vorbereitet. Auf einen Innenschenkel wird nach Rasur mit Kontaktgel die mit dem Hochfrequenzgenerator verkabelte Standardneutralelektrode zum Abgreifen des monopolar abgegebenen Hochfrequenzstroms plaziert. Es werden noch Standardextremitätenableitungen für ein Oberflächen-EKG (bipolare Standardableitungen nach Einthoven) angelegt, um während des Eingriffes kontinuierlich die Herzaktion dokumentieren zu können.

3.2.5. Versuchsdurchführung

3.2.5.1. Operatives Vorgehen

Legen einer venösen Schleuse

Bevor die Katheterablation erfolgen kann, muss ein Zugang für den Katheter geschaffen werden. Hierfür wird unter sterilen Kautelen im mittleren Halsdrittel rechts in die V. jugularis externa eine sogenannte „Schleuse“ gelegt. Dazu wird in die Vene zunächst eine Seldinger-Kanüle (Fa. Peter Pflugbein GmbH, Ottobrunn, Deutschland) eingeführt, die nur dem Einbringen eines 0,97 mm starken Führungsdrahtes in die Vene dient. Nach dem Vorschieben des Drahtes wird die Kanüle wieder entfernt. Mit einem Skalpell wird nun die Haut über der Eintrittsstelle des Führungsdrahtes auf der Länge von ca. 1 cm eröffnet, so dass nun die eigentliche Schleuse (AVANTI® introducer, 8F, 11cm, Cordis Corporation, Miami, USA) über den Draht in die Vene vorgeschoben werden kann. Nach Fixation der Schleuse mit einem Hautheft entfernt man den Führungsdraht durch Zurückziehen aus der Vene und ersetzt

ihn durch den Ablationskatheter, der nun per Durchleuchtung kontrolliert zum Herzen vorgeschoben wird.
Das Einführen des gekühlten Kathetersystems erfolgt mit einer Flussrate von 120 ml 0,9%iger Kochsalzlösung pro Stunde, um einen Verschluss der 13 Öffnungen der Katheterspitze zu vermeiden.

Positionieren des Ablationskatheters

Der unter Röntgenkontrolle zum Herzen vorgeschobene Katheter wird zunächst im rechten Vorhof plaziert. Die Strahlenundurchlässigkeit der Elektroden in der Katheterspitze ermöglicht es, ihre Position per Durchleuchtung zu beobachten. Der Vorhof gilt als erreicht, wenn sich die Katheterspitze röntgenologisch im dritten Intercostalraum und im atrialen „Röntgenschatten“ darstellt. Bestätigt wird die korrekte Lage im Atrium elektrophysiologisch durch ein Vorhofsignal im EKG, das direkt über die Elektroden der Katheterspitze bipolar abgegriffen werden kann. Eine deutliche P-Welle signalisiert bei gutem Elektroden-Wandkontakt eine Position der Katheterspitze im mittleren Vorhofbereich.
Hat der Ablationskatheter den Vorhof erreicht, kann der Katheter nacheinander zum Zwecke der Ablation an die entsprechenden Stellen der Vorhofwand positioniert werden.
Im Vorhof sind 6 Ablationen vorgesehen: lateral je eine in tiefer (low), mittlerer (mid) und hoher (high) Position, entsprechend septal je eine Ablation low, mid, high.
Anschließend wird der Ablationskatheter unter Röntgenkontrolle in die rechte Herzkammer vorgeschoben. Hat der Katheter den Ventrikel erreicht, zeigt sich lokal ein ventrikuläres endokardiales EKG in der bipolaren Ableitung.
Im Ventrikel wird das Gewebe an 3 Stellen abladiert: lateral, septal und apikal.

Überprüfen des Katheter-Wandkontaktes mit dem LETR- Prinzip

Vor jeder einzelnen Ablation wird über den Ablationskatheter für 10 Sekunden eine Energie von 0,5 W applizert und der so im Gewebe verursachte Temperaturanstieg, bezeichnet als ΔT, mit einer analogen Messeinrichtung, der LETR-Box, registriert. Die Messung erfolgt am gekühlten Ablationskatheter bei einer NaCl-Flussrate von 5ml/h.

Der ermittelte Temperaturanstieg (ΔT) in der LETR-Messung wird in Beziehung gesetzt zu der erreichten Ablationstemperatur, der Leistung des Radiofrequenzstroms und dem Erwärmungseffekt (Quotient aus dem Temperaturanstieg im Gewebe und der Leistung des Radiofrequenzstroms).

Überprüfen des Katheter-Wandkontaktes per Reizschwellenbestimmung

Die bisher gebräuchliche Vorgehensweise zum Überprüfen des Katheter-Wandkontaktes ist die Reizschwellenbestimmung (Threshold). Hierzu werden über die Katheterspitzenelektrode Stromimpulse mit abnehmender Amplitudenstärke an das Myokard abgegeben und man ermittelt, welche Amplitude ausreicht, um eine atriale Reaktion auszulösen, die sich im EKG als P-Welle darstellt. Der Katheter-Wandkontakt gilt dann als ausreichend, wenn eine Amplitudenstärke von weniger als 10 Milli-Ampere zur Stimulation benötigt wird. Je niedriger die benötigte Amplitudenstärke ist, desto enger ist der Katheter-Myokard-Kontakt, was bedeutet, dass die Energie optimal an das Herzmuskelgewebe abgegeben werden kann, um so maximale Läsionsausmaße zu erreichen.

Ablation

Die für die Ablation benötigte Energie wird in Form von unmoduliertem, sinusförmigem Hochfrequenzstrom (ca. 500 kHz) an das Herzmuskelgewebe über die angewandten Katheter abgegeben.
Die Ablation mit dem Standardkatheter (Marinr®) erfolgt im Temperatur kontrollierten Modus, d.h. die vorbestimmte Ablationstemperatur (60°C) wird durch entsprechende Regulierung der Hochfrequenzleistung und Berechnung des benötigten Stromes konstant gehalten. Wärmeverluste z.B. durch den Blutfluss werden durch Steigerung der zugeführten Energie automatisch ausgeglichen.
Die Ablation mit dem gekühlten Kathetersystem (Sprinklr®) wird im leistungsgesteuerten Modus durchgeführt, d.h. die am Hochfrequenzgenerator vorgewählte Leistung (30 W) wird konstant abgegeben. Die Kühlung des Sprinklr® mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgt während der Ablation mit einer Flussrate von 1200 ml/h.
Jede Ablation dauert 60 Sekunden.
Während jeder Ablation werden erreichte Maximaltemperatur, Energie und Impedanz über den angeschlossenen Computer aufgezeichnet.

Berechnung der zu erwartenden Werte

Um die beim Versuch gemessenen Werte vergleichen zu können, werden die zu erwartenden Werte für Ablationstemperatur [T] und Radiofrequenzleistung [P] vorab berechnet.

Je nach Zieltemperatur und Andruckkraft wird entweder weniger als die Maximalleistung benötigt, um die Zieltemperatur zu erreichen bzw. die Zieltemperatur auch bei Maximalleistung nicht erreicht. Demnach muss eine Fallunterscheidung bei der Berechnung angestellt werden.

Für den Fall, dass die Heizleistung (Temperaturanstieg pro Watt RF Leistung) der LETR-Ablation (ΔT x 2 in °C/Watt) multipliziert mit der Maximalleistung kleiner oder gleich dem Zieltemperaturanstieg ist, kann die Ablationstemperatur folgendermaßen berechnet werden:
Ablationstemperatur = Zieltemperatur (hier 60°C) und
Ablationsleistung = Zieltemperaturanstieg (hier 23°C) / Heizleistung der LETR-Ablation.

P = 23/ (LETR x 2)W dabei wird angenommen T = 60°C

Für den Fall, dass die Heizleistung der LETR-Ablation multipliziert mit der Maximalleistung größer dem Zieltemperaturanstieg ist, gilt:
Ablationstemperatur = 37°C (angenommene Körpertemperatur) + Heizleistung der LETR-Ablation x 50 Watt und
Ablationsleistung = 50 Watt.

T = 37°C + 100 x LETR°C dabei wird angenommen P = 50 W

Euthanasie der Versuchstiere

Um den Erfolg der Ablation, nämlich die Schaffung einer Koagulationsnekrose, makroskopisch und histologisch optimal nachweisen zu können, muss dem vitalen Myokard Zeit gelassen werden, die in der OP gesetzte „Verletzung“ in Form von Granulationsgewebe zu organisieren. Daher werden die Schafe erst 6 bis 9 Tage nach dem Eingriff euthanasiert.

Dazu sediert man das jeweilige Versuchstier zunächst durch eine intramuskuläre Injektion von Xylazin 2% (Rompun®, 0,5mg/kg). Anschließend wird dem Tier ein Venenverweilkatheter in die V. cephalica antebrachii gelegt, um eine strenge intravenöse Verabreichung der Medikamente zu gewährleisten. Als erstes erhält das Tier einen Heparinbolus von 5000 I.E. i.v. (Heparin-Natrium-25.000-ratiopharm®), um tötungsbedingte, thrombozytäre Endokardauflagerungen zu vermeiden, die bei der Beurteilung der Ablationsergebnisse zu Fehlurteilen führen könnten.
Die Euthanasie erfolgt ca. 10 Minuten nach Applikation von Xylazin durch die intravenöse Gabe von Pentobarbital (Narcoren®, nach Wirkung 85-90 mg/kg) und Kaliumchlorid (1-M-Kaliumchlorid-Lösung 7,46%, Fa. Delta-Pharm GmbH, Pfullingen, 21,5 mg/kg).

3.2.5.2. Makroskopische Beurteilung der Läsionen

Nach Eintritt des Herzstillstandes wird das Herz in toto entnommen und durch einen Längsschnitt so eröffnet, dass rechter Vorhof und rechter Ventrikel in ihrer Gesamtheit zu überblicken sind. Dieser Schnitt erstreckt sich von der Einmündung der V. cava cranialis entlang des Septum interatriale bzw. interventriculare bis hin zur Herzspitze. Anschließend wird das Herz unter fließendem Wasser vorsichtig von Blutrückständen gesäubert.

Die makroskopisch erkennbaren Ablationsläsionen in Vorhof und Ventrikel werden bezüglich Form und Farbe beschrieben. Mit einer Schublehre (metrisches System) vermisst man die Läsionen in ihrer maximalen Länge, Breite und nach Anschnitt in ihrer Tiefe (in mm). Die Form der Läsion, eventuelle Einblutungen oder andere Besonderheiten, und die Position werden in einer Skizze festgehalten. Außerdem werden Fotos der auffindbaren Läsionen angefertigt.
Unter Annahme einer ellipsoiden Form der Koagulationsnekrose wird nach der Formel
1/6 x π x Tiefe x Breite x Oberflächendurchmesser das Läsionsvolumen jeder einzelnen Läsion berechnet.

Die so gewonnenen Daten aller 14 Tiere werden in einer Tabelle zusammengefasst.

Nach Dokumentation der Läsionen wird das Herzmuskelgewebe des rechten Vorhofes und rechten Ventrikels in 6%igem Formalin fixiert.

3.2.5.3 Herstellung der histologischen Präparate und deren Beurteilung

Nach 9 bis 14 Tagen, wenn das Herzmuskelgewebe ausreichend fixiert ist, wird von allen Läsionen je eine Probe genommen. Diese sollte nach Möglichkeit eine repräsentative Stelle der Läsion hinsichtlich Tiefe und Breite enthalten.

Die Proben werden in Paraffin eingebettet und geschnitten. Beim anschließenden Färben wird von jeder Läsion je ein Präparat in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.-Färbung) und eines in der Elastika-van-Gieson-Färbung (E.v.G.-Färbung) angefertigt.

Beide sind für die optimale Beurteilung der Ablationsläsion von Bedeutung. Die H.E.-Färbung als bichromatische Übersichtsfärbung stellt vitale Zellkerne blau, das Zellplasma rot dar. Veränderungen von Zellkern (Kernwandhyperchromasie, Kernpyknose, Karyolyse) und Zytoplasma (Homogenisierung, Eosinophilie, Verlust der Querstreifung) wie sie bei einer Koagulationsnekrose zu erwarten sind, stellen sich in der H.E.-Färbung am besten dar.

Am Kern zeigt sich entweder eine Schrumpfung (Pyknose), eine Auflösung (Karyolyse), oder ein Zerfallen in grobe Chromatinschollen (Karyohexis). Dem Zerfall des Zellkerns geht ein als Kernwandhyperchromasie bezeichnetes Stadium voraus, bei dem sich gröbere Chromatinschollen an der Kernmembran ansammeln [36, 41].

Am Zytoplasma manifestieren sich die Veränderungen zunächst in Form einer Zellschwellung (Zellhydrops). Die Denaturierung des Zelleiweißes innerhalb der Koagulationsnekrose zeigt sich in einer Homogenisierung des Zytoplasmas, die eine verstärkte Anfärbbarkeit mit sauren Farbstoffen (Eosinophilie) bedingt [5, 36, 53].

Die E.v.G.-Färbung dient dem Nachweis der einsetzenden Organisation der Nekrose durch das umliegende, vitale Herzmuskelgewebe in Form von fibroblastenreichem Granulationggewebe mit zahlreichen elastischen Fasern. Kollagenfasern stellen sich hier rot dar, während Zellkerne dunkelgrau, das Zytoplasma gelb angefärbt sind.

Bei 50-und 200-facher Vergrößerung werden alle Läsionen hinsichtlich des Vorhandenseins einer Koagulationsnekrose unter dem Lichtmikroskop beurteilt. In Einzelfällen muss anhand des histologischen Präparates geklärt werden, ob die Läsion transmurale Ausdehnung zeigt.

Die hier erhobenen Daten werden ebenfalls tabellarisch dokumentiert und denen der makroskopischen Untersuchung der Läsionen beigefügt.

3.2.5.4 Statistische Auswertung

Die Irrtumswahrscheinlichkeit (P) wird nach dem t-Test nach Student ermittelt (Medstat 4.2, Medtronic Inc.). Dieser Test vergleicht zwei unabhängige Stichproben unter Annahme einer Normalverteilung hinsichtlich ihrer Mittelwerte [110]. P-Werte ≤ 0,05 werden als statistisch signifikant angesehen.

Verglichen wird die Gruppe der LETR-Werte, bei denen die Ablation zu **keiner** Läsion führte, mit der Gruppe der LETR-Werte, bei denen eine Läsion identifiziert werden konnte. Des Weiteren wird der lineare Korrelationskoeffizient (k) zwischen dem Temperaturanstieg nach der Testabgabe von 0,5 W Radiofrequenzenergie (LETR) und der bei der anschließenden Ablation erreichten Temperatur bestimmt (MS Excel 2000). Die statistische Auswertung wird getrennt nach den Kathetertypen sowie den Herzkammerwänden Vorhof/Ventrikel durchgeführt.

3.3. ERGEBNISSE

Bis auf die Schafe Nr. 3 und Nr. 5 folgen alle Tiere dem unter 3.2.3. dargestellten Versuchsplan. Diese zwei Versuchstiere sterben intra operationem an Kammerflimmern, das durch die Manipulation im Ventrikel ausgelöst wurde und das auch durch Defibrillation nicht beherrscht werden kann. Bei den Schafen Nr. 3 und Nr. 5 wird daher das Herz direkt im Anschluss an den Eingriff entnommen, die Untersuchung der Herzen und die Aufbereitung und Auswertung der Proben, die von den Läsionen genommen werden, erfolgt wie unter 3.2.5.2. und 3.2.5.3. ausgeführt. Alle anderen Läsionen sind zum Zeitpunkt der makroskopischen Auswertung 6 bis 9 Tage alt.

3.3.1 Überprüfung des Katheter-Wandkotaktes mit dem LETR Prinzip

Vor jeder Ablation wird nach einer Stimulation des Herzmuskels mit 0,5 W über 10 Sekunden der Temperaturanstieg im Gewebe (ΔT) gemessen und aufgezeichnet. Bei 129 Applikationen kann ΔT ermittelt werden, im Durchschnitt beträgt der Wert bei Anwendung des Marinr®-Katheters 0,4°C ± 0,2 (0.04 bis 1,00°C). Der Durchschnittswert der Messung mit dem gekühlten Sprinklr®-Katheter ergibt 0,28°C ± 0,22 (0,00 bis 1,00°C).

3.3.2 Überprüfen des Katheter-Wandkontaktes per Reizschwellenbestimmung

Die Reizschwelle des Marinr®-Katheters beträgt im Durchschnitt 1,06 mA ± 0,64 (0,2 bis 2,5 mA), die des gekühlten Sprinklr® 1,41 mA ± 0,57 (0,20 bis 2,50 mA).

3.3.3. Energieabgabe

Im temperaturkontrollierten Ablationsmodus bei Verwendung des ungekühlten **Marinr®-Katheters** mit einer Zieltemperatur von 60°C wird eine durchschnittliche Ablationstemperatur von 55,1°C ± 4,3 (42,0 bis 59,0°C) erreicht. Dafür ist eine Energieleistung von 18,0 W ± 12,0 (4,0 bis 48 W) erforderlich. Daraus ergibt sich ein

Erwärmungeffekt (Quotient aus Ablationstemperatur und Leistung des Radiofrequenzstroms) von 1,63°C/W ± 1,24 (0,10 bis 5,50°C/W).

Das Errechnen eines Erwärmungsquotienten aus den Daten des **Sprinklr®Katheters** ist nicht möglich, da der Katheter gekühlt wird und so kein konstanter Temperaturanstieg während der Ablation zu verzeichnen ist.

3.3.4 Korrelationen

Für die Anwendung des Marinr®-Katheters besteht eine positive Korrelation zwischen der LETR-Messung und der erreichten Ablationstemperatur (k = 0,69), der abgegebenen Radiofrequenzenergie (k = 0,78) und der Erwärmungsleistung (k = 0,82). Eine negative Korrelation zeigt sich zwischen der LETR-Messung und der Reizschwellenbestimmung.

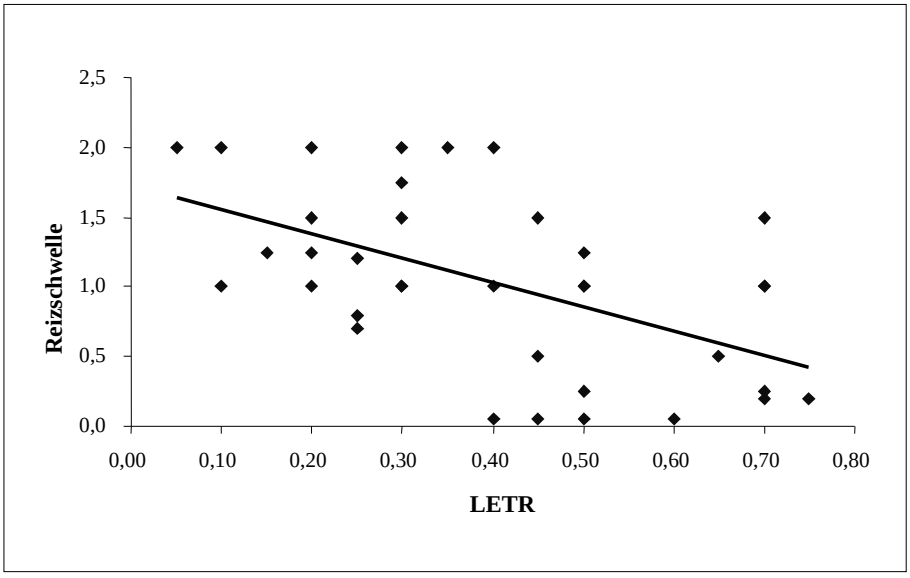

Abb. 4: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen Reizschwelle und LETR bei Marinr®-Katheter.

Somit korreliert die Gewebeerwärmung im Herzmuskel nach einer Applikation von 0,5 W Radiofrequenzstrom mit der erreichten Ablationstemperatur und der Erwärmungsleistung.

Damit ist nachgewiesen, dass die LETR-Messung eine Voraussage über die Ablationstemperatur erlaubt.

Der LETR-Wert bei Verwendung des gekühlten Sprinklr®-Katheters ist signifikant höher in der Gruppe, in der die Ablation eine nachweisbare Läsion hervorruft (0,41) gegenüber der Gruppe, wo aus der Ablation keine identifizierbare Läsion hervorgeht (0,21) ($p < 0,05$). Für den ungekühlten Marinr®-Katheter kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

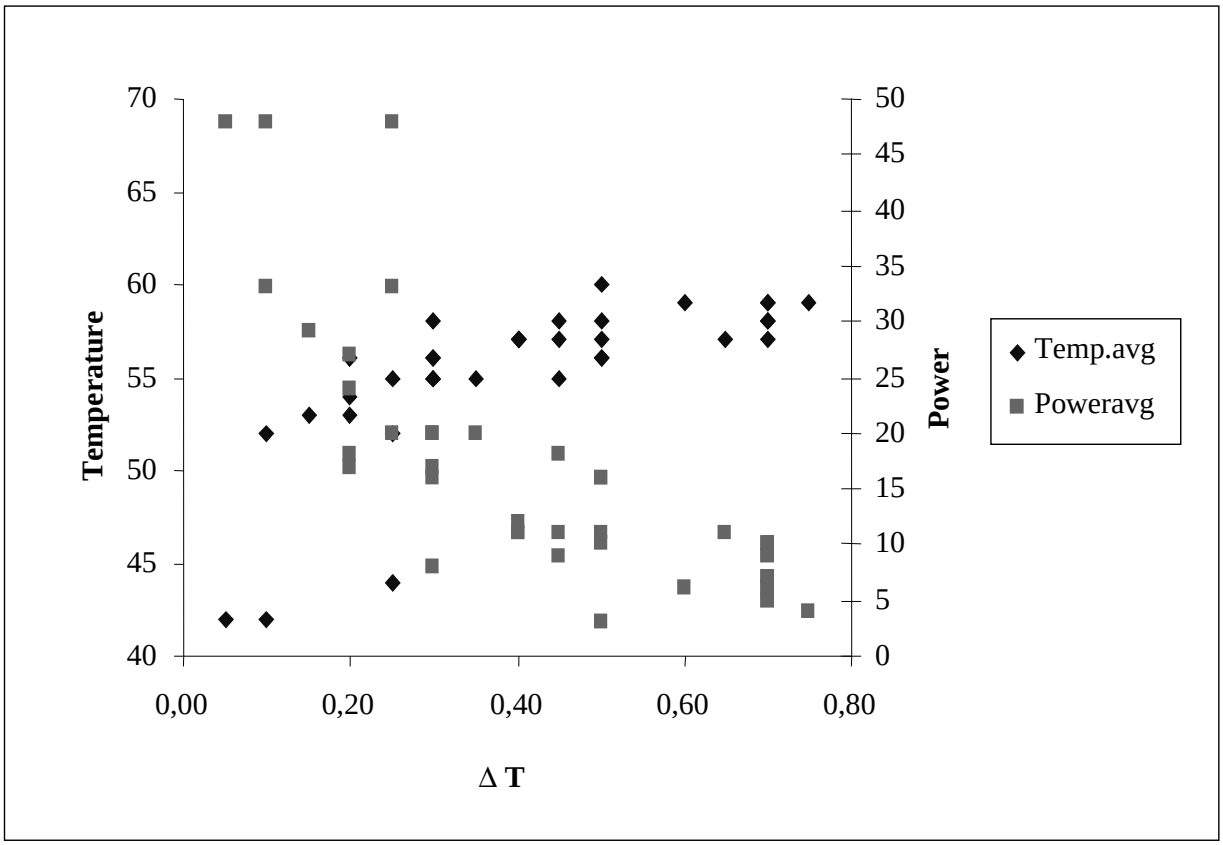

Abb. 5: Graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen ΔT und der erreichten Temperatur bzw. der abgegebenen Energie beim Marinr®-Katheter.

Im Zusammenhang mit dem Gebrauch des Sprinklrs® werden wegen der Kühlung durchschnittlich niedrigere LETR-Werte gemessen als mit dem Marinr®-Katheter. Es kann für beide Kathetertypen keine Korrelation nachgewiesen werden zwischen der LETR-Messung und der Läsionsgröße.

	Theshold	Temperature max	Power	Heating efficiency	Läsionsvolumen
Marinr, Vorhof	- 0,29	0,69	- 0,78	0,82	0,21
Marinr, Ventrikel	- 0,48	0,54	- 0,50	0,35	0,19
Sprinklr, Vorhof	- 0,32	0,42	- 0,78	0,68	0,13
Sprinklr, Ventrikel	- 0,38	-0,06	- 0,39	-0,25	0,09

Tabelle 5: Korrelationen zu ΔT, aufgeschlüsselt nach Kathetertypen und Lokalisationen

3.3.5 Vergleich der vorab berechneten Werte mit den gemessenen Werten

Verglichen werden die nach den Formeln in Versuchsdurchführung S.26 errechneten zu erwartenden Werte für Ablationstemperatur [°C], Radiofrequenzleistung (Power [Watt]) und Erwärmungsleistung (heating efficiency [°C/Watt]) mit den im Versuch ermittelten Werte. Aufgrund der gekühlten Katheterspitze ist diese Berechnung nicht für den Sprinklr®-Katheter, sondern nur für den ungekühlten Marinr®-Katheter möglich.

Atrium	**errechnet**	**gemessen**	**Korrelation**
Temperature max. [°C]	57,33	56,50	0,71
Power average [Watt]	37,85	22,46	0,69
Heating efficiency [°C/Watt]	0,64	1,03	0,83

Ventrikel	**errechnet**	**gemessen**	**Korrelation**
Temperature max. [°C]	60,00	60,75	0,85
Power average [Watt]	22,19	7,75	0,41
Heating efficiency [°C/Watt]	1,12	3,32	0,35

Tabelle 6: Vergleich der vorab errechneten und im Versuch ermittelten Werte und ihre Korrelation (Marinr®-Katheter, getrennt nach Atrium und Ventrikel)

3.3.6 Makroskopische Untersuchung der Läsionen

Bei insgesamt 131 durchgeführten Ablationen können nach Entnahme und Eröffnung aller Herzen in Vorhöfen und Kammern zusammen 111 Läsionen gefunden werden (≙ 84%), davon entfallen 54 Läsionen auf den Sprinklr®-Katheter, 57 Läsionen auf den Marinr®.

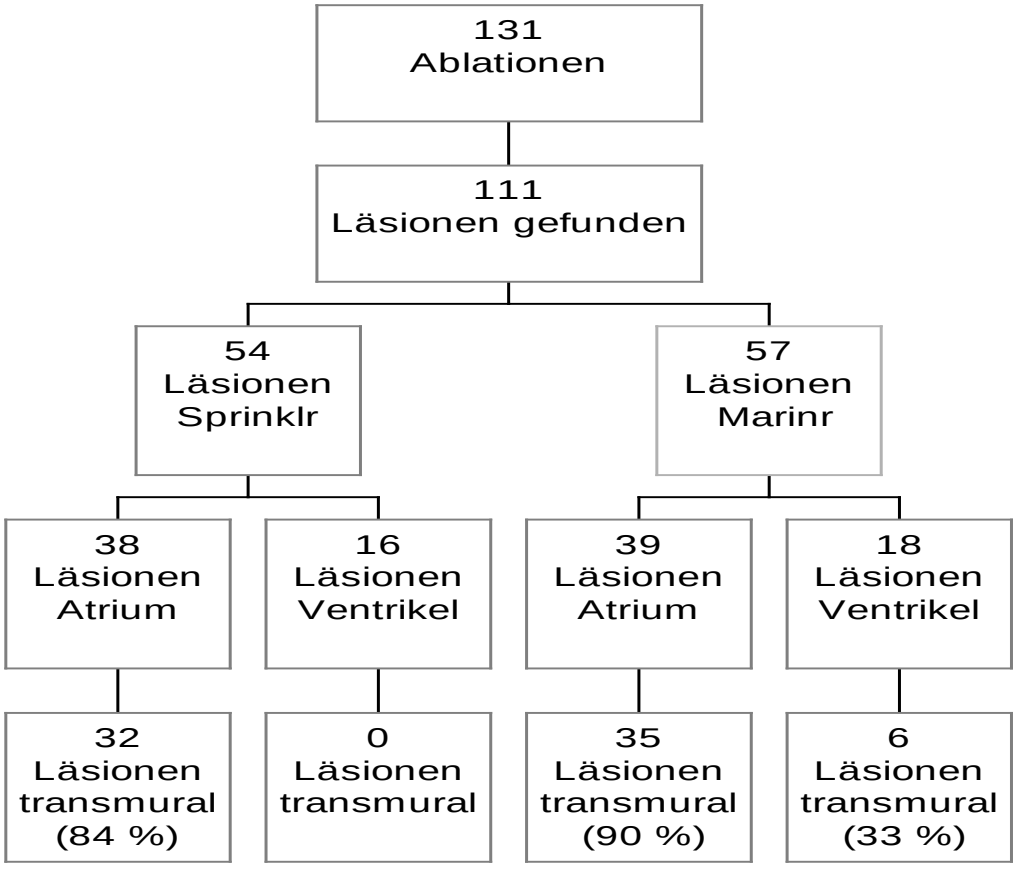

Abb. 6: Überblick über die Auswertung der Ablationsläsionen

3.3.6.1 Form und Farbe der Läsionen

Makroskopisch sind die Läsionen oberflächlich ellipsoid bis ovoid geformt, im Anschnitt halbkreisförmig. Das Myokard im Bereich der Läsion ist grau-beige bis gelblich verfärbt und grenzt sich durch einen hämorrhagischen Randsaum vom intakten Herzmuskelgewebe ab.

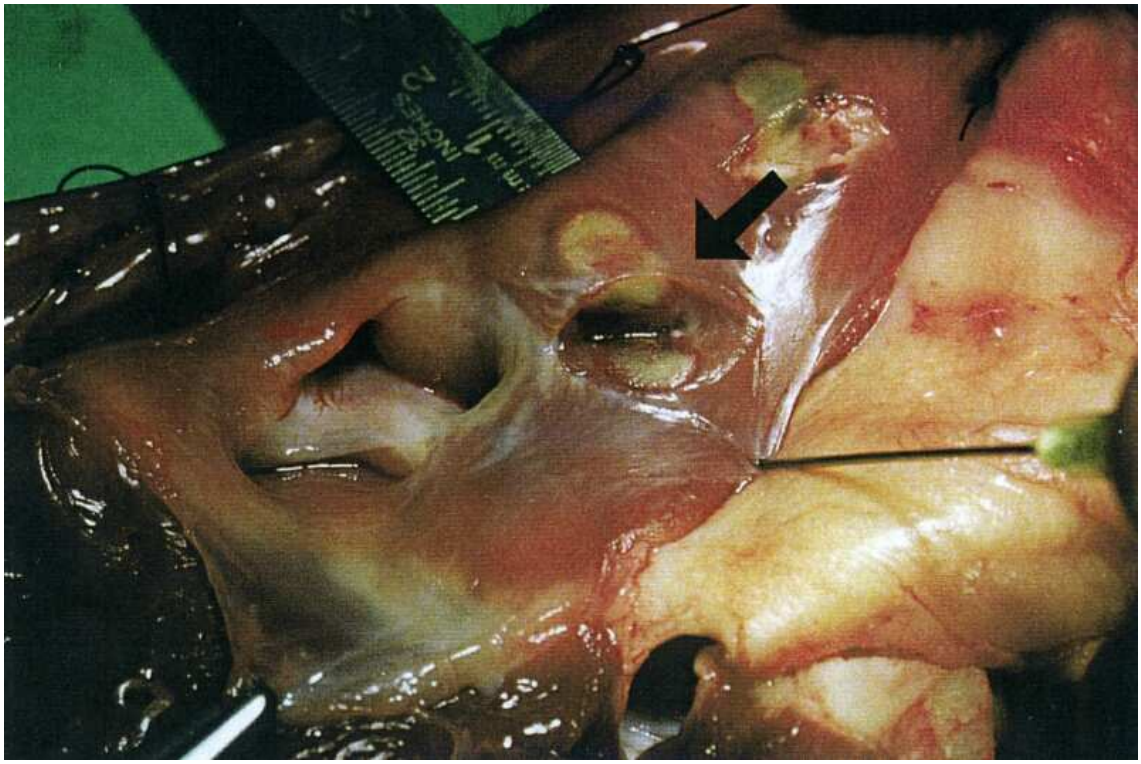

Abb. 7: Ablationsläsionen im rechten Vorhof, zur Darstellung der Tiefenausdehnung angeschnitten, makroskopisch
Schaf Nr.4, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

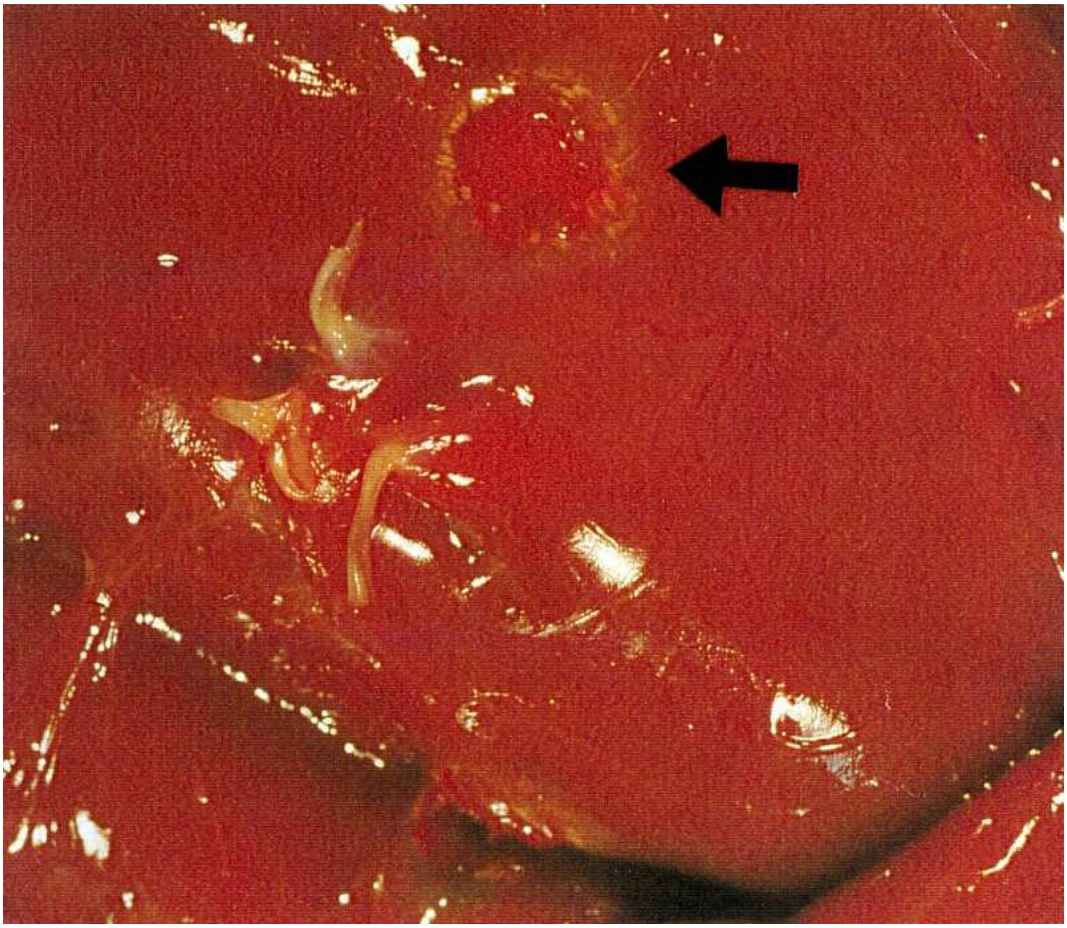

Abb. 8: Ablationsläsionen rechter Ventrikel, makroskopisch
Schaf Nr.8, Marinr®-Katheter, 9 Tage post ablationem

3.3.6.2 Räumliche Ausdehnung der Läsionen

Die Länge, Breite und Tiefe sowie das Volumen der einzelnen Läsionen sind der Tabelle 8 (Seite 46ff) zu entnehmen.

Die 57 beobachteten Läsionen des Marinr®-Katheters zeigen durchschnittlich eine Länge von 7,4 mm ± 2,4 (4,0 bis 13,0 mm), eine Breite von 5,0 mm ± 1,2 (2,0 bis 7,0mm) und eine Tiefe von 2,5mm ± 1,2 (1,0 bis 6,0 mm).

Daraus errechnet sich das Läsionsvolumen (unter Annahme einer ellipsoiden Form der Koagulationsnekrose) nach der Formel 1/6 x π x Tiefe x Breite x Oberflächendurchmesser. Das durchschnittliche Volumen beträgt 52,7 mm^3 ± 26,0 (8,4 bis 100,5 mm^3).

Die 54 vermessenen Läsionen, die mit dem Sprinklr®-Katheter erzeugt wurden, weisen eine durchschnittliche Länge von 8,7 mm ± 3,4 (1,0 bis 17,0 mm), eine Breite von 4,8 mm ± 2,5 (1,0 bis 13,0mm) und eine Tiefe von 3,1 mm ± 2,5 (0,5 bis 14 mm) auf. Daraus errechnet sich ein durchschnittliches Volumen von 73,5 mm^3 ± 73,3 (4,7 bis 347,2 mm^3).

Lokalität	**Parameter**	**Marinr®-Katheter (Standard-katheter)**	**Sprinklr®-Katheter (gekühlter Katheter)**	**P**
rechter Vorhof	Länge [mm]	8,20	8,78	0,46
	Breite [mm]	5,25	4,79	0,87
	Tiefe [mm]	2,18	2,13	0,17
	Volumen [m^3]	50,92	62,14	0,44
	Δ T	0,32	0,30	0,03
	Threshold	1,26	1.36	0,21
rechter Ventrikel	Länge [mm]	5,50	8,50	0,0023
	Breite [mm]	4,5	4,86	0,58
	Tiefe [mm]	3,8	5,75	0,25
	Volumen [m^3]	59,69	108,72	0,01
	Δ T	0,56	0,28	0.31
	Threshold	0,59	1,69	0.06

Tabelle 7: Auflistung der Mittelwert-Ergebnisse für beide Kathetertypen, aufgeschlüsselt nach Lokalitäten (rechter Vorhof/Ventrikel) und gemessenen Parametern (Länge, Breite, Tiefe, Volumen, Δ T, Threshold) und Signifikanzen (P).
Anzahl der Läsionen: Marinr®-Katheter /Vorhof n = 39;
Marinr®-Katheter /Ventrikel n = 18; Sprinklr®-Katheter /Vorhof n = 38;
Sprinklr®-Katheter / Ventrikel n = 16.

3.3.7 Lichtmikroskopische Untersuchung der Läsionen

3.3.7.1 Koagulationsnekrose, Granulationsgewebe und Fibrose

Bis auf die Läsion Nr. 4 (rechter Vorhof, tief septal) bei Schaf Nr. 2 sind alle makroskopisch nachweisbaren Läsionen histologisch als Koagulationsnekrose zu erkennen. Diese stellt sich dar durch typische Abweichungen des Zellkerns und Zellplasmas vom physiologischen Zustand im intakten Myokard. Die Zellkerne zeigen Schäden in Form von Pyknose (Schrumpfung), Karyorhexis (Zerfall) oder Karyolyse (Kernauflösung), das Zytoplasma weist Eosinophilie, Homogenisierung und Verlust der charakteristischen Querstreifung auf.
Darüber hinaus ist im Umfeld aller Nekrosen junges Granulationsgewebe ausgebildet. Nachweisbar sind Neutrophile Granulozyten, Makrophagen, Angioblasten und Kapillarsprossen, sowie Fibroblasten, die gemeinsam den entstandenen Gewebedefekt abbauen bzw. organisieren.

Die Läsionen der Schafe Nr. 3 und Nr. 5, die beide intra operationem verstarben, stellen sich bezüglich der Veränderungen an Zellkern und Zellplasma wie oben beschrieben als Koagulationsnekrose dar. Da es sich um akute Prozesse handelt, weisen die Läsionen nur vereinzelt Entzündungszellen auf. Fibroblasten und Angioblasten fehlen ganz.

An Stelle der Läsion Nr. 4 bei Schaf Nr. 2 findet sich statt einer Koagulationsnekrose eine Fibrose, massenhaft Fibroblasten und Fibrozyten organisieren hier die Läsion.

3.3.7.2 Hämorrhagie

Alle atrialen und ventrikulären Läsionen zeigen im Bereich der Koagulationsnekrose teilweise hochgradige Einblutungen (Abb.7.). Auffällig ist, dass die Hämorrhagien der Läsionen, die durch den Sprinklr®-Katheter hervorgerufen wurden, bis auf wenige Ausnahmen flächenmäßig deutlich geringer ausfallen als die Einblutungen in die Marinr®-Läsionen.

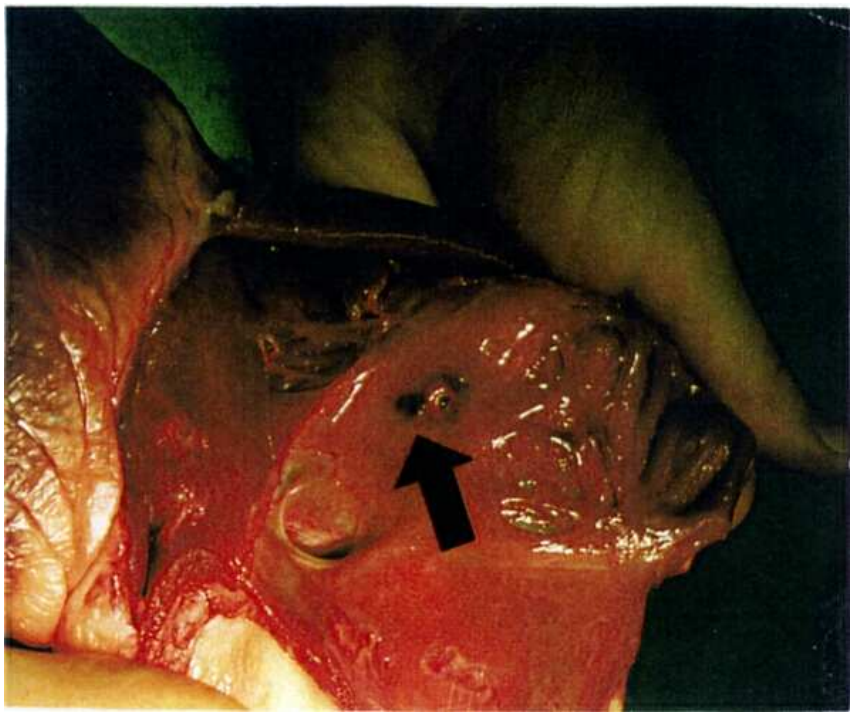

Abb.9: Ablationsläsion rechter Vorhof makroskopisch, Einblutung um Läsion
Schaf Nr.6, Marinr®-Katheter, 11 Tage post ablationem

3.3.7.3 transmurale Ausdehnung der Läsionen

Als transmural wird eine Nekrose dann bezeichnet, wenn sie einschließlich Granulationssaum die gesamte Wanddicke des Herzmuskels erfasst. Besonders die Läsionen im Vorhof dehnen sich darüber hinaus oft bis in das subepikardiale Fettgewebe aus.
Transmural sind insgesamt 73 der 111 gefundenen Läsionen (= 65,7 %), davon entfallen 32 transmurale Läsionen auf den Sprinklr®-Katheter, 41 auf den Marinr®-Katheter.

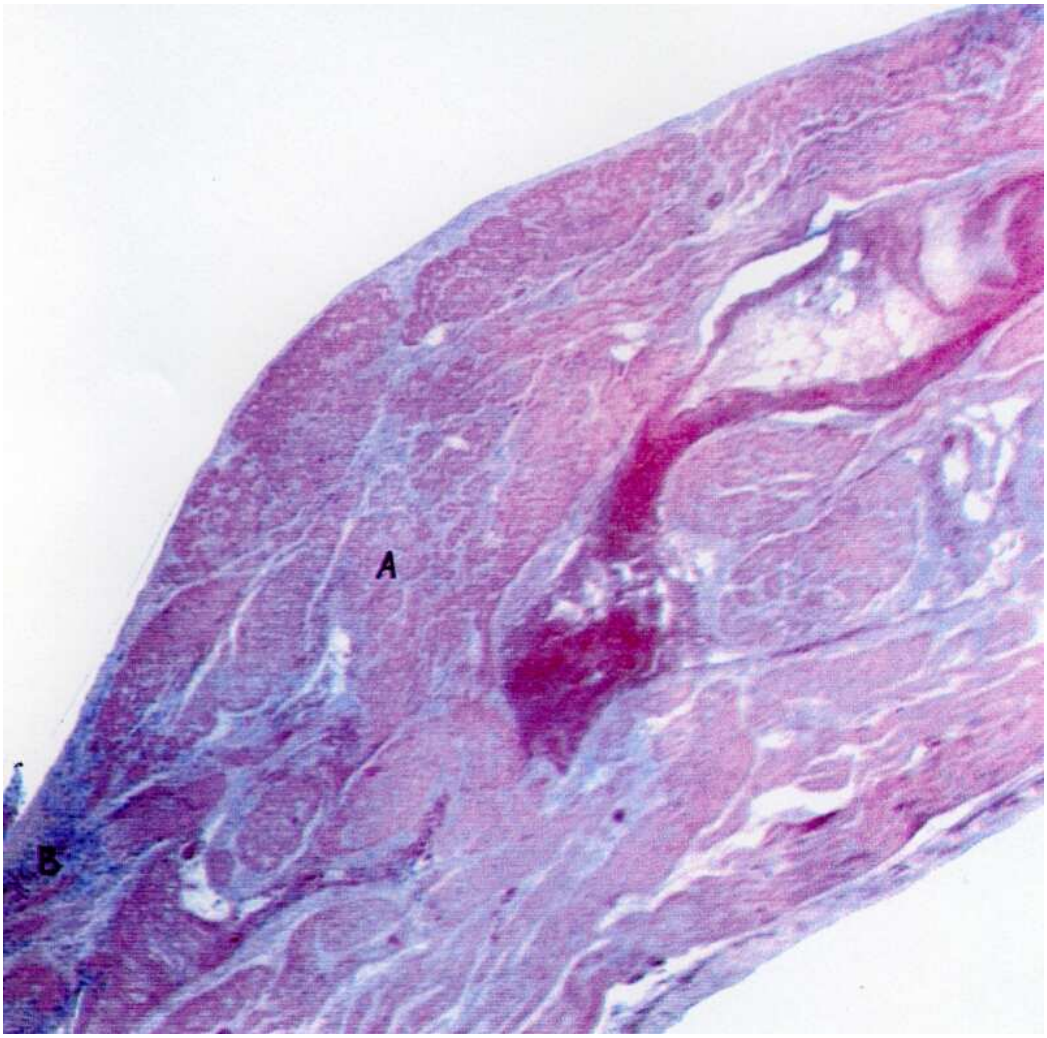

Abb. 10: Ablationsläsion histologisch
Die transmurale Nekrose (A) wird abgegrenzt durch den Granulationssaum (B).
Übersicht, 50-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.1, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

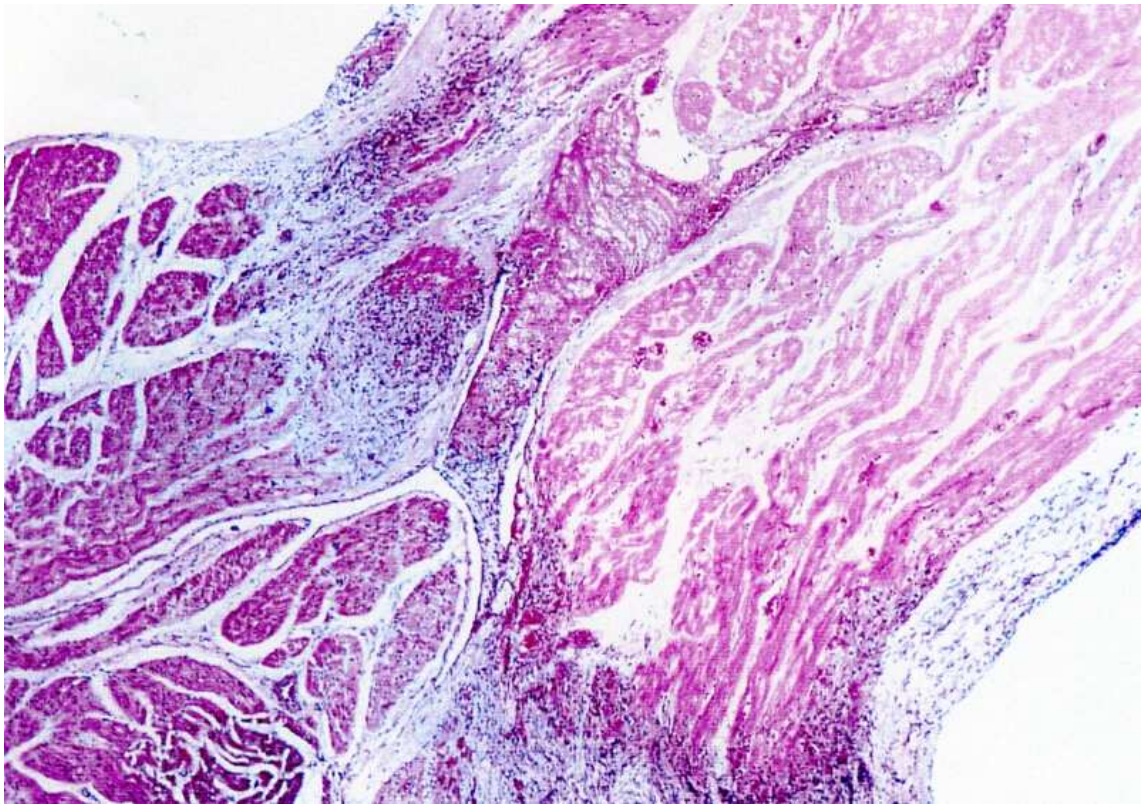

Abb. 11: Grenzbereich zwischen der thermischen myokardialen Läsion (rechts) und intaktem Herzmuskelgewebe (links), getrennt durch den Granulationssaum, 50-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.1, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

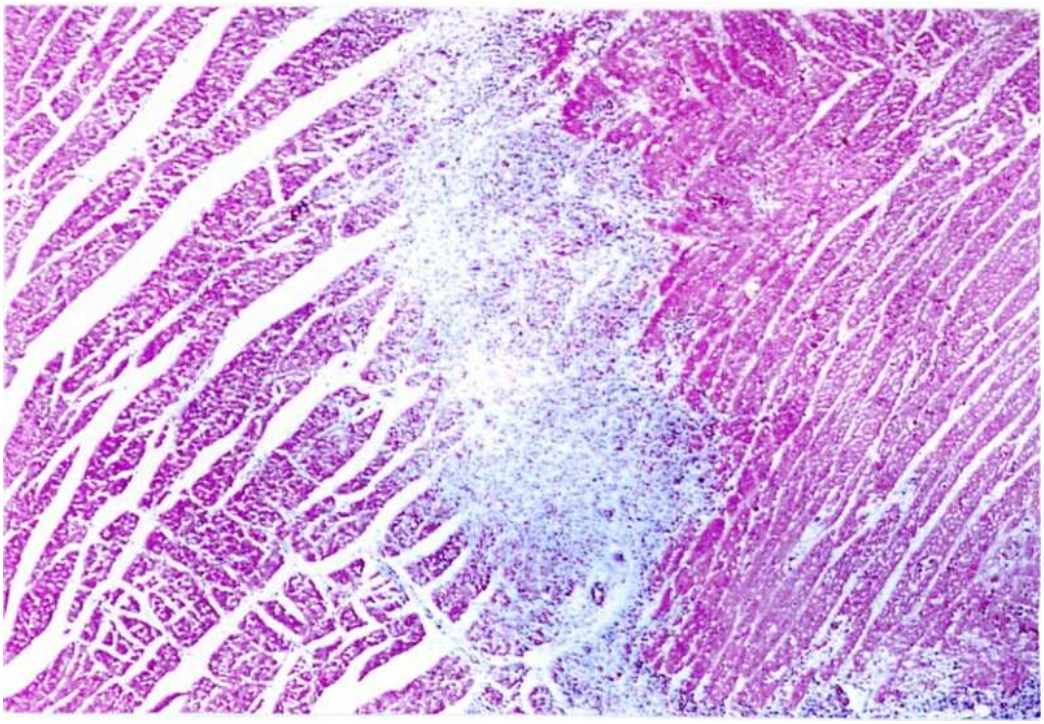

Abb. 12: Granulationssaum zwischen Läsion und intaktem Myokard. Im Granulationssaum erkennbar: Makrophagen bei der Organisation der Koagulationsnekrose.
50-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.1, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

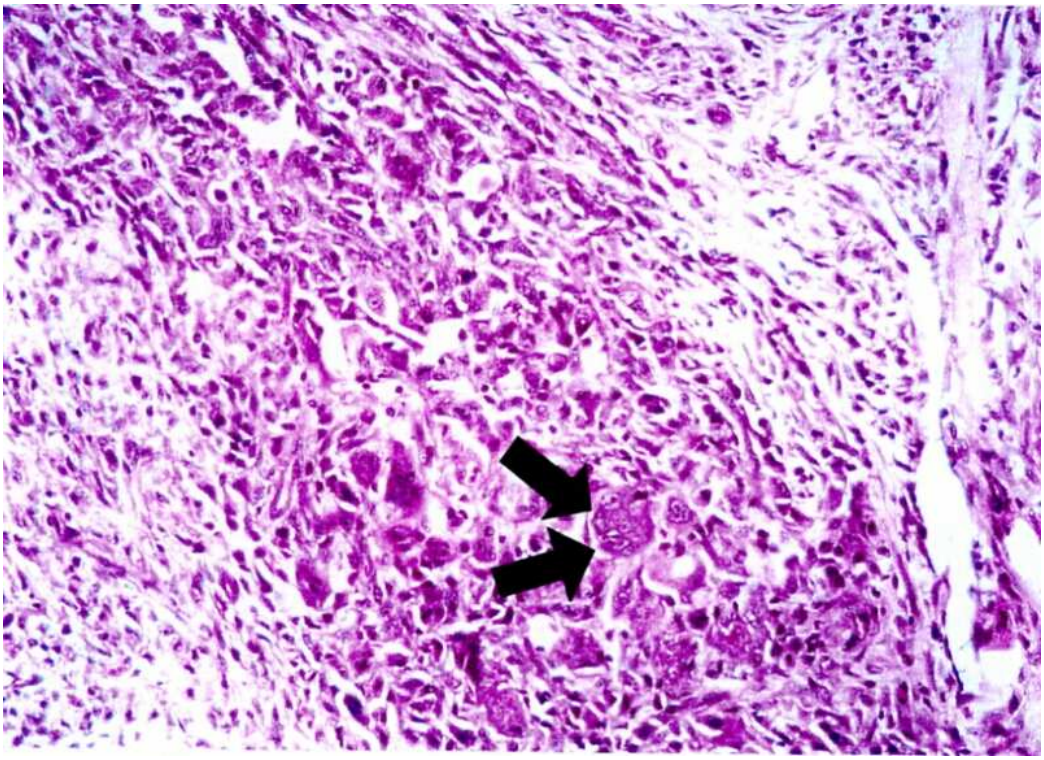

Abb. 13: Makrophagen innerhalb einer Koagulationsnekrose
200-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.7, Marinr®-Katheter, 7 Tage post ablationem

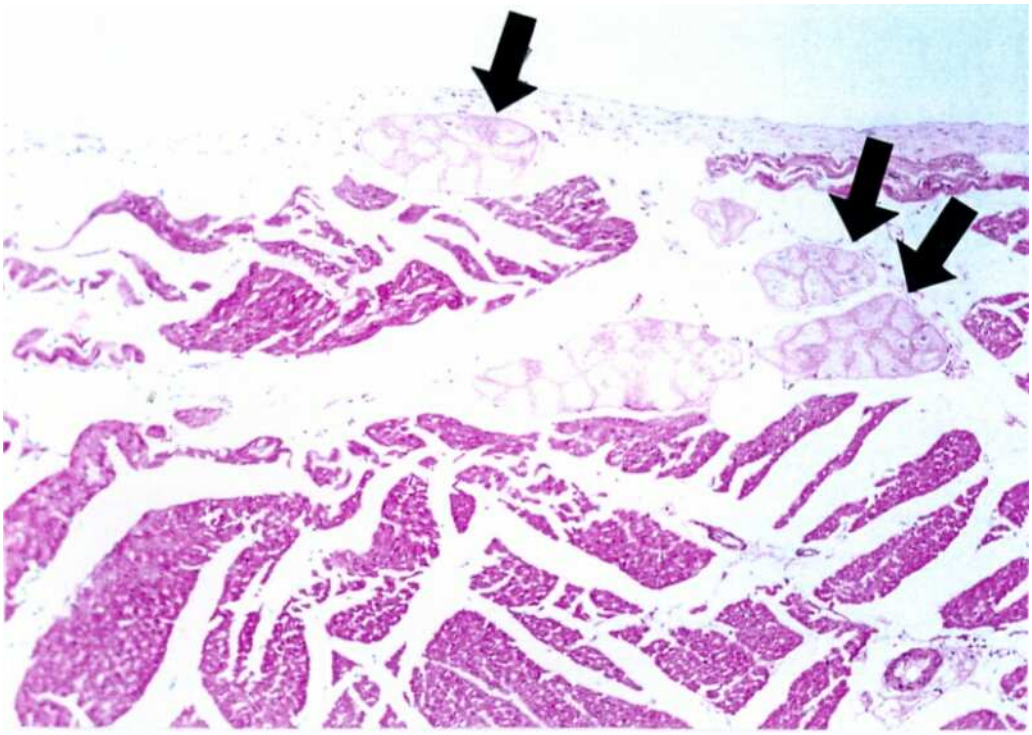

Abb. 14: intakte Purkinjefasern
200-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.13, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

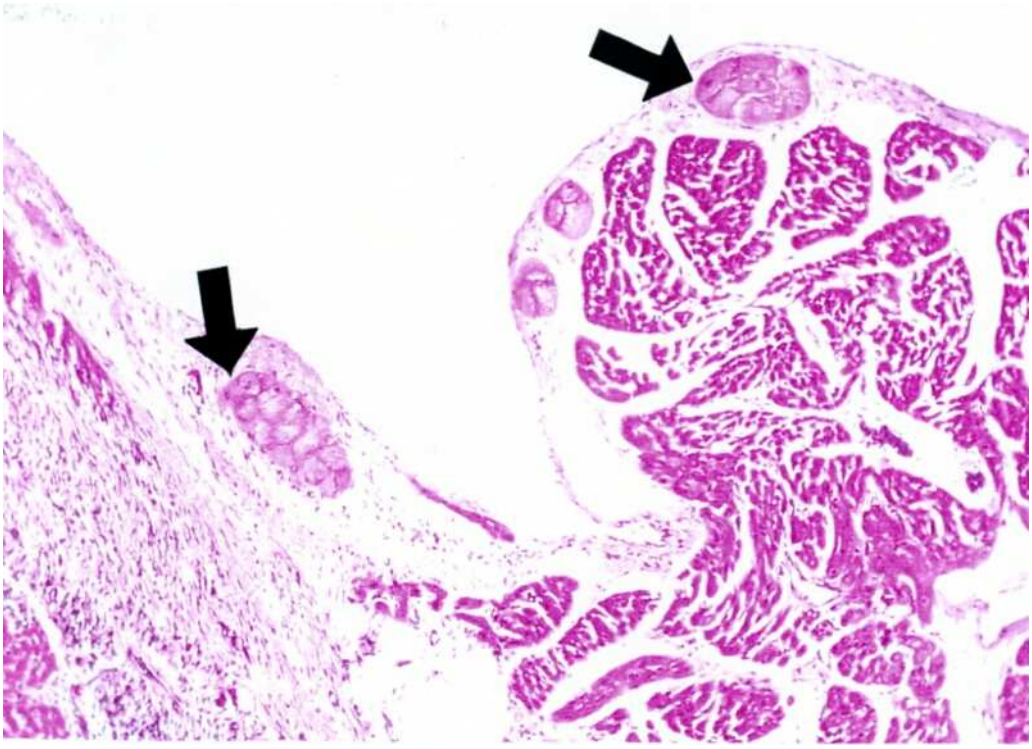

Abb. 15: geschädigte Purkinjefasern am Rand einer Koagulationsnekrose
200-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.12, Sprinklr®-Katheter, 9 Tage post ablationem

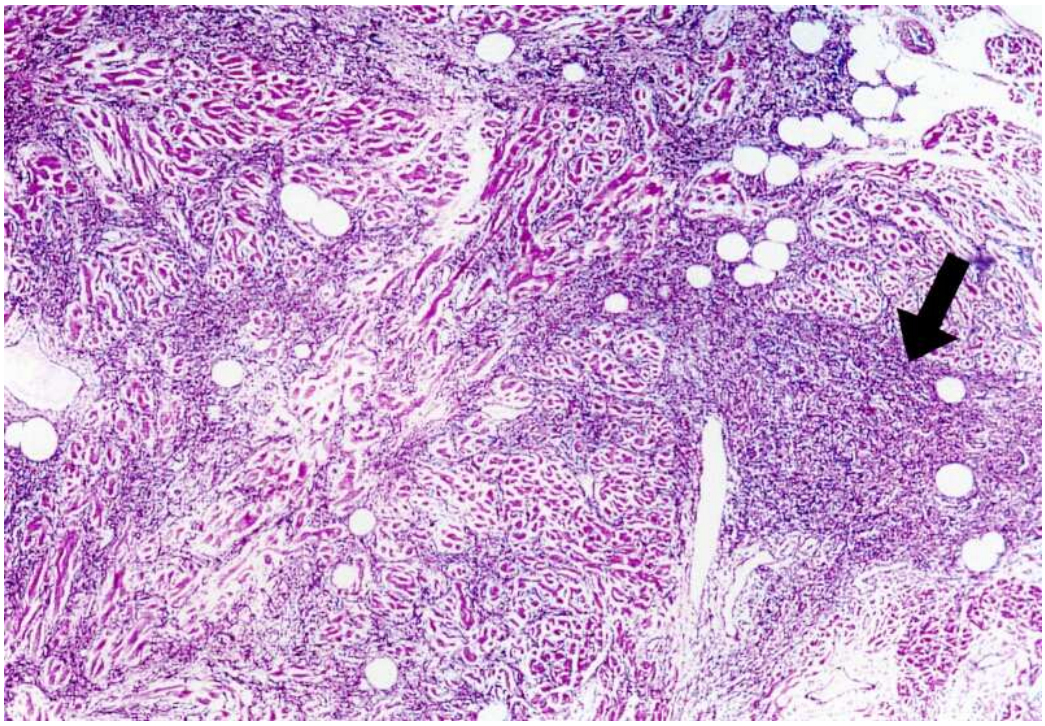

Abb. 16: Fibrose im Myokard
Beim Ablationsprozess wurde im Myokard nicht die für die Ausbildung einer Koagulationsnekrose erforderliche Temperatur erreicht.
50-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.2, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

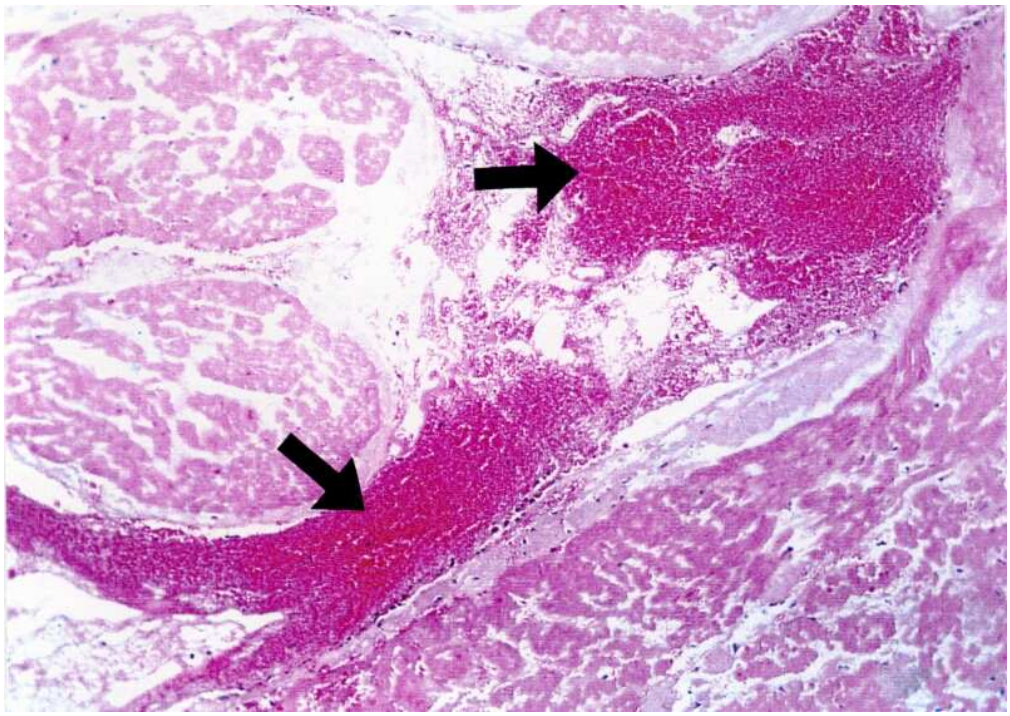

Abb. 17: massive Einblutung innerhalb einer Ablationsläsion
50-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.1, Sprinklr®-Katheter, 8 Tage post ablationem

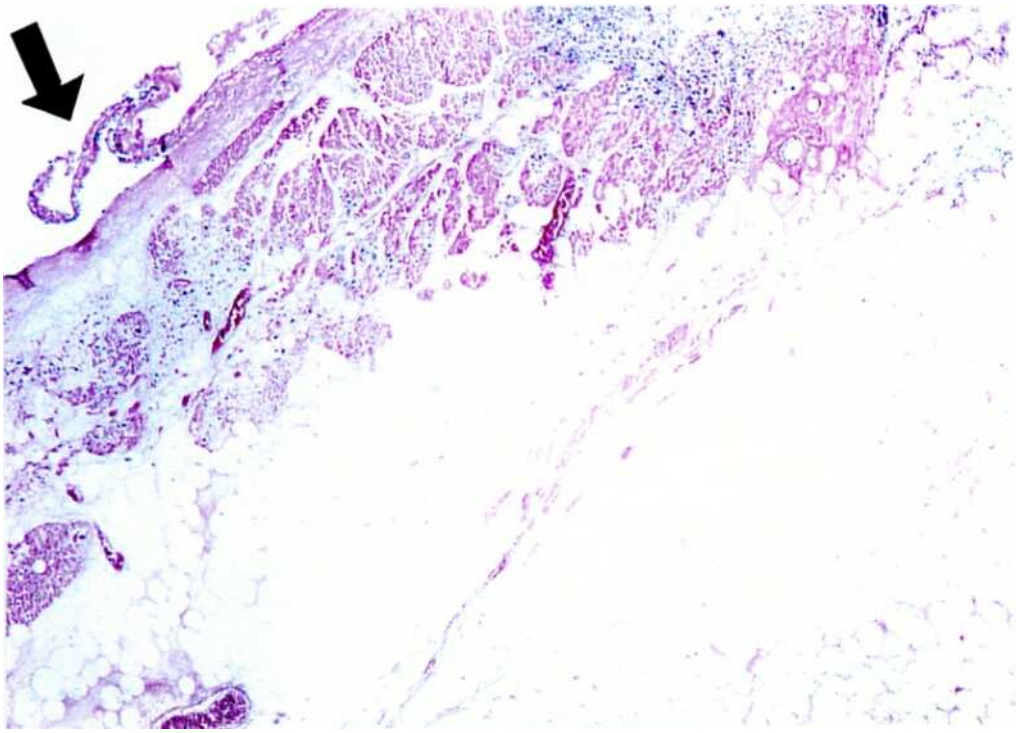

Abb. 18: sich ablösende endokardiale Strukturen und nekrotisches Fettgewebe am Rand einer transmuralen Ablationsläsion
50-fache Vergrößerung, HE-Färbung
Schaf Nr.6, Marinr®-Katheter, 7 Tage post ablationem

Tabelle 8: Detailauflistung der einzelnen Läsionen

Schafe	Position	Δ T	Threshold [mA]	Länge [mm]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Volumen [mm³]	transmural
Schaf 1	1. RA mid lateral	0,5	1,0					
	2. RA low lateral	0.35	1,0	7	5	2	36,7	ja
OP 19.5.99	3.RA high lateral	0 ?	1,2	8	5	1	20,9	ja
Opf 27.5.99	4.RA mid septal	0.15	1,5	8	2	2	16,8	ja
Sprinklr 1	5. RA high septal	0,2	1,0	9	4	2	37,7	ja
	6. RA höher als 5.	0,2	2,4	13	12	1	81,7	ja
	7. RV Apex	0.08	2,0					
	8. RV high lateral	0.05	1,2	9	5	4	94,2	
	9. RV low septal	0.19	2.0	10	5	5	130,9	
	10. RV high septal	0.04	9.0					
Schaf 2								
	1. RA low lat		0.5	10	9	5	235,6	ja
OP 9.6.99	2. RA mid lat	0.5	0.5	6	3	1	9,4	ja
Opf 17.6.99	3. RA high lat	0.18	0.5	8	7	3	88,0	
Sprinklr 2	4. RA low sept	0.2	1,5	11	9	3	155,5	ja
	5. RA mid sept	0.2	0.5	10	5	2	52,4	ja
	6.RA high sept 1	0.3	1,5					
	7.RA high sept 2	0.2	2.0	13	10	2	136,1	ja
	8. RV apex	0.2	1.0	9	4	6	113,1	
	9. RV lat	0.5	1,5	8	3	6	75,4	
	10. RV sept	0,0	1.0	7	4	3	44,0	
Schaf 3	1. RA low lat	0.6	1,5					
	1a.RA low lat	0.2	1,5	1	1	0,5	0,3	
Akutversuch	2. RA mid lat	0.1	1,5	9	3	2,5	35,3	ja
OP 10.6.99	3. RA high lat	0.2	2,0	12	5	1	31,4	ja
Opf 10.6.99	4. RA low sept	0.1	2,0	4	4	3	25,1	
Sprinklr 3	5. RA mid sept	0.1	1,0	9	3	2	28,3	ja
	6. RA high sept	0.1	2,0	9	2	0,5	4,7	ja
	7. RV apex	0,0	1,5					
	8. RV high sept	?	?	13	6	3	122,5	
	Kammerflimmern							

Schafe	Position	ΔT		Threshold [mA]	Länge [mm]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Volumen [mm³]	transmural
		Flow							
Schaf 4		1ml/h	5ml/h						
	1. RA low lat	0.8	0.6	2.0	7	6	2	44,0	ja
OP 16.6.99	2. RA mid lat	0.45	0.5	2.0	6	5	3	47,1	ja
Opf 24.6.99	3. RA high lat	0	0.05	2,5	4	4	2	16,8	ja
Sprinklr 4	4. RA low sept	0.15	0.25	2.0	10	2	0,5	5,2	
	5. RA mid sept	0.3	0.3	2.0	16	5	2	83,8	ja
	6. RA high sept	0.2	0.2	2,0	12	8	2	100,5	ja
	7. RV apex	0.25	0.3	2.0	6	3	14	131,9	
	8. RV lat 1	0	0	3.0					
	9. RV lat 2	0	0	2,0	10	9	4	188,5	
	10. RV sept	0.2	0.25	1,5					
Schaf 5									
	1. RA low lat	0.5		1,0	15	3,5	1	27,5	ja
Akutversuch	2. RA mid lat	0.5		1,8	7	4	4	58,6	ja
OP 17.6.99	3. RA high lat	0.25		0.5	punktf. Auflager		< 0.05		
Opf 17.6.99	4. RA low sept	0.4		0.5	4	4	4	33,5	ja
Sprinklr 5	5. RA mid sept	0.5		0.5	8	4	1	16,8	ja
	6. RA high sept	0.6		0.8	10	3	1	15,7	ja
	7. RV apex	0.35		0,5	4	3	3	18,8	
	8. RV septal	0,0		2,5					
	9. RV lat	0.35		1,0	7	5	< 0.05		
Schaf 6									
	1. RA low lat	0,45		0,05	7	4	3	44,0	ja
OP 07.7.99	2. RA mid lat	0,05		2,00					
Opf 15.7.99	3. RA high lat	0,20		1,00	12	5	2	62,8	ja
Marinr 1	4. RA low sept	0,30		1,00	8	7	3	88,0	ja
	5. RA mid sept	0,30		1,00	12	6	2	75,4	ja
	6. RA high sept	0,35		2,00	6	4	1	12,6	ja
	7. RV apex	0,50		0,05	6	5	6	94,2	
	8. RV lat	0,40		0,05	6	5	3	47,1	ja
	9. RV septal	0,60		0,05	4	3	2	12,6	

Schafe	Position	Δ T	Threshold [mA]	Länge [mm]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Volumen [mm³]	transmural
Schaf 7								
	1. RA low lat	0,10	2,0	6	6	3	56,5	ja
OP 08.7.99	2. RA mid lat	0,30	2,0	7	7	3	77,0	ja
Opf 15.7.99	3. RA high lat	0,20	1,5	10	4	2	41,9	ja
Marinr 2	4. RA low sept	0,70	1,5	8	6	2	50,3	ja
	5. RA mid sept	0,70	1,0	7	6	2	44,0	ja
	6. RA high sept	0,40	1,0	13	6	1,5	61,3	ja
	7. RV apex	0,70	1,0	7	6	3	66,0	ja
	8. RV septal	0,50	1,0					
	9. RV lat	0,30	1,5					
Schaf 8								
	1. RA low lat	0,80	1,0	5	4	3	31,4	ja
OP 13.7.99	2. RA mid lat	0,20	2,0	12	4	2	50,3	
Opf 22.7.99	3. RA high lat	0,80	1,5	9	4	4	75,4	ja
Marinr 3	4. RA low sept	0,60	2,0	9	6	4	113,1	ja
	5. RA mid sept	0,80	1,5	7	4	2	29,3	ja
	6. RA high sept	0,60	1,5	5	4	1	10,5	ja
	7. RV apex	0,95	0,5	12	10	4	251,3	
	8. RV septal	max	0,5	10	7	4	146,6	
	9. RV high sept	0,80	0,5	6	5	4	62,8	
Schaf 9								
	1. RA low lat	0,25	1,2					
OP 14.7.99	2. RA mid lat	0,10	1,0					
Opf 22.7.99	3. RA high lat	0,25	0,7	10	5	2	52,4	ja
Marinr 4	4. RA low sept	0,45	1,5	9	5	3	70,7	ja
	5. RA mid sept	0,50	1,0	8	5	2	41,9	ja *)
	6. RA high sept	0,45	0,5	7	6	2	44,0	ja *)
	7. RV basal	0,70	0,2	4	3	5	31,4	ja
	8. RV basal higher	0,65	0,5	6	5	5	78,5	
	9. RV high anterior	0,75	0,2					
Schaf 10								
	1. RA low lat	0,25	0,80	4	2	2	8,4	
OP 20.7.99	2. RA mid lat	0,50	1,25	4	2	2	8,4	ja
Opf 29.7.99	3. RA high lat	0,15	1,25	7	4	1	14,7	ja
Marinr 5	4. RA low sept	0,20	2,00	8	6	4	100,5	ja
	5. RA mid sept	0,30	1,75	9	6	2	56,5	ja
	6. RA high sept	0,20	1,25	6	5	1	15,7	ja
	7. RV apex	0,70	0,25	6	4	5	62,8	
	8. RV mid anterior	0,50	0,25	5	5	2	26,2	
	9. RV anterior lat	0,40	2,00					

Schafe	Position	Δ T	Threshold [mA]	Länge [mm]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Volumen [mm³]	transmural
Schaf 11								
	1. RA low lat	0,65	1,25	8	4	3	50,3	ja
OP 21.7.99	2. RA mid lat	0,15	0,50	5	2	3	15,7	ja
Opf 27.7.99.	3. RA high lat	0,30	0,75	11	7	1	40,3	ja
Marinr 6	4. RA low sept	0,15	1,25	11	5	2	57,6	ja
	5. RA mid sept	0,30	1,00	10	4	2	41,9	ja
	6. RA high sept	0,60	0,50	7	3	1	11,0	ja
	7. RV apex	0,70	0,75	7	5	2	36,7	
	8. RV apical higher	0,40	0,25	6	5	3	47,1	
	9. RV anterior	0,80	0,25	10	7	2	73,3	
	10. RV septal	0,45	0,50					
Schaf 12								
	1. RA low lat	0,3	1,5					
OP 03.08.99	2. RA mid lat	0,6	0,5	5	2	3	15,7	ja
Opf 12.08.99	3. RA high lat	0,1	2,0					
Sprinklr 6	4. RA low sept	0,3	1,0	11	5	3	86,4	
	5. RA mid sept	0,3	2,5					
	6. RA high sept	0,2	2,0	10	3	2	31,4	ja
	7. RV apex	0,4	0,5	8	6	4	100,5	
	8. RV anterior	0,2	1,0					
	9. RV high anterior	1,0	1,0	6	5	10	157,1	
	10. RV mid ant lat	0,3	1,0	15	5	2	78,5	
Schaf 13								
	1. RA low lat	0,4	0,2	4	3	2	12,6	ja
OP 04.08.99	2. RA mid lat	0,2	1,5	6	3	2	18,8	ja
Opf 12.8.99	3. RA high lat	0,3	1,0	6	3	2	18,8	ja
Sprinklr 7	4. RA low sept	0,7	1,5	13	7	5	238,2	ja
	5. RA mid sept	0,3	0,2	17	13	3	347,1	ja
	6. RA high sept	0,4	1,5	7	4	1	14,7	ja
	7. RV apex	0,8	1,0	7	6	0,5	11,0	
	8. RV anter. Septal	0,7	0.15	9	4	8	150,8	
	9. RV anterior	0,7	1,0	7	4	3	44,0	

Schafe	Position	Δ T	Threshold [mA]	Länge [mm]	Breite [mm]	Tiefe [mm]	Volumen [mm³]	transmural
Schaf 14								
	1. RA low lat	>1	0,5	10	6	3	94,2	ja
OP 05.08.99	2. RA mid lat	0,7	1,0	7	2	3	22,0	ja
Opf 12.08.99	3. RA high lat	0,3	1,0	6	2	2	12,6	
Marinr 7	4. RA low sept	0,4	1,0	11	8	3	138,2	
	5. RA mid sept	0,3	2,0	6	5	2	31,4	ja
	6. RA high sept	0,3	2,0	7	3	1	11,0	ja
	7. RV apex	0,5	0,5	3	2	2	6,3	ja an apik. Wand
	8. RV anterior	0,3	1,5	11	9	5	259,2	
	9. RV anter septal	0,9	1,0	7	5	3	55,0	ja
	10.RV high ant lat	0,7	1,0	8	6	2	50,3	ja

*) 5 + 6 verschmolzen

RA = rechtes Atrium
RV = rechter Ventrikel

lat = lateral
sept = septal
ant = anterior

OP = Tag der Ablationen
Opf = Tag der Euthanasie

4. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit soll die praktische Eignung eines neuen Messverfahrens zur Bestimmung des Elektroden-Wandkontaktes im Tiermodell getestet werden. Die Messtechnik beruht auf dem sogenannten Low-Energy-Temperature-Response-Prinzip (LETR-Prinzip), wonach die Stimulation von Herzmuskelgewebe mit Radiofrequenzstrom niedriger Energie eine geringe Gewebserwärmung hervorruft, die gemessen und in Zusammenhang mit der späteren Größe der Läsionen ausgewertet wird, um so Rückschlüsse auf den Katheter-Wandkontakt zu ziehen. Durch diesen Ansatz der Qualifizierung des Elektroden-Wandkontaktes verspricht man sich eine Verbesserung der Einsatzmöglichkeiten für gekühlte Kathetersysteme, die tiefere Läsionen erreichen können als herkömmliche Kathetersysteme und somit der Katheterablation ein noch breiteres Feld an therapeutischen Einsatzmöglichkeiten eröffnen, besonders im Hinblick auf die Beseitigung arrhythmogener Herde im Ventrikel.

4.1. TIERMODELL

Aufgrund der ähnlichen Herzgröße des Schafes verglichen mit der des Menschen eignet sich das Schaf optimal als Tiermodell für diese Studie. Das Lebendgewicht der in diesen Versuchen verwendeten Schafe (67 bis 84 kg) entspricht dem des Durchschnittsmenschen, ebenso verhält es sich mit den Herzgewichten von 275 bis 335g. Daher können aufgrund der ähnlichen Größenverhältnisse Kathetersysteme verwendet werden, die für den Menschen konzipiert sind und auch bereits an diesem zum Einsatz kommen. Allerdings muss am Tier der Versuch unter Allgemeinanästhesie durchgeführt werden, die beim Schaf mit einigen Risiken behaftet ist. So kann auch ein präoperatives Fasten nicht verhindern, dass der Pansen geringgradig gefüllt ist. Es besteht also trotz Nahrungskarenz die Gefahr des Aspirierens von Pansensaft zusätzlich zum Risiko der Speichelaspiration, das jede Narkose mit sich bringt. Ebenso kann es durch die narkosebedingte Pansenatonie zu Tympanien kommen, die stark atembelastend sind. Langfristig besteht durch zu starke intraoperative Salivation und dem damit einher gehenden Verlust von Elektrolyten die Gefahr einer Azidose.

Die für den Eingriff benötigte, unphysiologische Rückenlage bedingt ferner eine Kompression von Aorta und Hohlvene und behindert die freie Zwerchfellbewegung [34].

Dadurch wird die Lungenfunktion stark eingeschränkt, was ein zusätzliches Narkoserisiko darstellt [34]. Um dieses Risiko zu minimieren sollte die Rückenlage intra operationem nur solange als unbedingt notwendig beibehalten werden und das Schaf unmittelbar im Anschluss an den Eingriff wieder in Seitenlage verbracht werden.

4.2. EINGESETZTE MESSTECHNIK

Der eingesetzte Marinr®-Katheter gehört zu den Standard-Kathetern und wird in Deutschland routinemäßig am Menschen eingesetzt. Der Zweck seines Einsatzes in der vorliegenden Studie beruht daher weniger auf der Testung des Katheters an sich, sondern dient vielmehr der Erstellung von Läsions-Referenzwerten, damit die mit dem gekühlten Sprinklr®-Katheter hervorgerufenen Läsionen bezüglich ihrer räumlichen Ausdehnungen verglichen werden können. Außerdem zeigt sich nach Auswertung der Ergebnisse, ob die Messung nach dem LETR-Prinzip sowohl mit dem ungekühlten Standard-Katheter als auch in Verbindung mit einem gekühlten Katheter (Sprinklr®) einsetzbar ist.

Die zur Messung der durch Applikation von Radiofrequenzenergie provozierte Erwärmung des Herzmuskelgewebes eingesetzte, batteriebetriebene LETR-Box (Medtronic Bakken Research Center, Maastricht) ist ein Prototyp, ausgestattet mit einem Zeiger und der entsprechenden Skala zur Bestimmung der Temperatur. Im Rahmen der Versuche wurde vor jeder Katheterablation eine LETR-Messung durchgeführt, dabei der Temperaturanstieg im Gewebe (ΔT) auf der LETR-Box anhand des Zeigers abgelesen. Möglicherweise hätte eine digitale Anzeige das Ablesen erleichtert und Unsicherheiten bei der Wertebestimmung aufgrund von Schwankungen des Zeigers vermieden.

KONGSGAARD et al. [53] und MC RURY et al. [64] zeigten, dass ein signifikanter Unterschied besteht zwischen der Katheterspitzentemperatur und der tatsächlichen Temperatur im Herzmuskelgewebe, abhängig vom Blutfluss, der Position des Katheters zum Gewebe und der Elektrodengröße. Das wirft die Frage auf, in wieweit die in dieser Studie mit dem Katheter bestimmte Temperatur die tatsächliche Temperatur im Gewebe widerspiegelt, erklärt aber andererseits, warum im Versuchsprotokoll für die LETR-Messung eine Radiofrequenzleistung von 0,5 W vorgesehen ist. So wird sichergestellt, dass während dieser Messung das Herzmuskelgewebe nicht zu stark erwärmt wird und unversehrt bleibt.

Während der Messungen kam es zu keinen Komplikationen im Zusammenhang mit der LETR-Methode. Die zwei intra operationem entwickelten, nicht zu beherrschenden

Zwischenfälle mit Kammerflimmern stehen im Zusammenhang mit der Manipulation des Ablationskatheters im Ventrikel bzw. dem Applizieren von Radiofrequenzstrom an einer ungeeigneten Lokalisation.

4.3. TRANSMURALITÄT DER LÄSIONEN

Eine Ablation ist nur dann erfolgreich, wenn anschließend die zu Grunde liegende Herzrhythmusstörung beseitigt ist. Dies kann nur erreicht werden, wenn das arrhythmogene Gewebe vollständig zerstört ist. Am sichersten erreicht man dieses Ziel, wenn die Läsion die gesamte Wandstärke des Herzmuskels erfasst, d.h. transmural verläuft. Damit wird ausgeschlossen, dass die Läsion von elektrischen Impulsen unterwandert wird und die Reizleitungsstörung so persistiert [86]. Im Bereich der Vorhöfe weist die Herzwand durchschnittlich eine Stärke von 2 bis 4 mm auf, an diesen Lokalisationen kann in der vorliegenden Studie in 87% aller Fälle eine transmurale Läsion erzeugt werden. Diese Werte bestätigen sich in anderen Studien, in denen die Rate der transmuralen Läsionen schwankt zwischen 66% und 73% [27, 74], während andere Arbeitsgruppen in 90% oder sogar immer (100%) erfolgreich transmurale Läsionen im Vorhof hervorrufen können [1, 47, 101]. Viel schwieriger ist es, das Gewebe der Herzkammerwand transmural zu zerstören, deren Dicke zwischen 5 und 13 mm schwankt. Dazu bedarf es einer viel größeren Tiefenwirkung als im Vorhof.

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation hergestellt werden zwischen der LETR-Messung und der Läsionsgröße, was vermutlich damit zusammenhängt, dass fast alle atrialen Läsionen transmural sind und so der „wahre“ Ablationseffekt nicht festgestellt werden konnte. Da der postero-septale Bereich des Vorhofes die dickste Stelle des Myokards im Atrium ist, wären zur Ermittlung der Tiefenausdehnung evtl. auch Ablationen in diesem Bereich sinnvoll gewesen. Im Ventrikel konnte ebenfalls keine Korrelation zwischen der LETR-Messung und der Läsionsgröße festgestellt werden, obwohl hier die Tiefenausdehnung der Koagulatonsnekrose zu ermitteln war. Möglicherweise hätten im Ventrikel zahlreichere Läsionen gesetzt werden müssen, um eine Korrelation zu erkennen.

4.4. GEKÜHLTE KATHETERSYSTEME

Unabhängig von den Messungen nach dem LETR-Prinzip ermöglichen gekühlte Kathetersysteme das Hervorrufen tieferer Läsionen als die durch ungekühlte Katheter erzeugte [82]. Sie lassen sich sicher und effektiv bei der Beseitigung von Vorhofflattern einsetzen [46]. Nach Untersuchungen von NAKAGAWA et al. [69] rufen gekühlte und Standard-Katheter bezüglich der Oberflächenausmaße (Länge und Breite) gleiche Läsionen hervor, wobei die durch gekühlte Katheter erreichten Läsionen sich deutlich tiefer in das Herzmuskelgewebe erstrecken. Somit ist das Ausmaß des Schadens am Endokard und damit das Risiko für die Entstehung von Thromben bei beiden Kathetertypen gleich hoch, obwohl der gekühlte Katheter tiefere Läsionen erzielt und damit für die Therapie von eher epikardial liegenden Arrhythmieherden effektiver ist.

Es scheint nicht von Bedeutung zu sein, ob die Kühlung des Katheters durch 0,9%ige NaCl-Lösung von 4°C [63] oder von Raumtemperatur erfolgt. DEMAZUMDER et al. [13] führten die gesteigerten Läsionsausmaße vor allem darauf zurück, dass durch die Kühlung die Bildung von Koagula am Katheter verhindert wird und so eine längere Energieabgabe an das Herzmuskelgewebe möglich ist. SKRUMEDA und MEHRA [93] erzeugten größere Läsionen mit gekühlen Kathetern durch die Reduktion der Energieleistung von üblicherweise ca. 30 bis 50 Watt auf 20 Watt, steigerten dafür die Dauer der Stromabgabe von Werten im Sekundenbereich auf 5, 10 oder maximal 20 Minuten. Mit dieser Vorgehensweise ließ sich das Auftreten von kraterförmigen Gewebsdefekten innerhalb der Läsion vollständig vermeiden. JAÏS et al. [44] beobachteten keine Komplikationen und gute Therapieerfolge in einer randomisierten Studie an Patienten mit Vorhofflattern bei Applikation von Radiofrequenzstrom (50 W) über eine Dauer von 60 Minuten.

Die Flussrate der Kochsalzlösung während der Ablation schwankt zwischen 60 ml/Stunde [78] bzw. 100 ml/Stunde [65] und 1200 ml/Stunde in der vorliegenden Studie, abhängig von der Bauart des Katheters bezüglich Anzahl, Durchmesser und Anordnung der Austrittsöffnungen. Der erwünschte Kühleffekt und die Vermeidung von Blutkoagula an der Katheterspitze stellt sich auch schon bei einer Flussrate von 100 ml/Stunde ein. Positionsabweichungen der Elektrode während der Ablation sind selbst bei der hohen Flussrate von 1200 ml/Stunde nicht beobachtet worden.

4.5. GEFAHR DURCH ARRHYTHMIEN

Ein wesentliches Risiko der Katheterablation ist das Auftreten von Arrhythmien wie z.B. ein AV-Block dritten Grades (Komplikation bei septaler Applikation), Vorhof- oder Kammertachykardien unmittelbar im Anschluss an die Hochfrequenzapplikation im Herzen. In der vorliegenden Studie wurde bei zwei Schafen durch die Manipulation im Ventrikel nach Ablation Kammerflimmern beobachtet, das auch durch Defibrillation nicht beherrschbar war, so dass die Tiere intra operationem verstarben. In beiden Fällen kam der gekühlte Sprinklr®-Katheter zum Einsatz, allerdings dürfte es sich dabei um eine Zufälligkeit handeln. Kammertachykardien als Akutkomplikation bei Ablationen sind beschrieben, werden klinisch im Humanbereich jedoch selten beobachtet. Sie werden eher auf die Manipulation mit dem Katheter als auf die Hochfrequenzapplikation an sich zurückgeführt und sind beim Menschen leicht durch Defibrillation zu terminieren. Es bleibt offen, ob das verwendete Tiermodell Schaf bezüglich des Auslösens von Kammerflimmern besonders anfällig ist.

GEELEN et al. [22] werteten bezüglich des Arrhythmierisikos ein Kollektiv von insgesamt 235 Patienten aus, die einer Radiofrequenz-Katheterapplikation unterzogen wurden. Aus dieser Patientenzahl zeigten 6 Personen (2,5%) nach der Ablation Kammerflimmern, von denen nur 5 erfolgreich defibrilliert werden konnten. Bei einem dieser 6 Patienten trat 4 Tage post ablationem erneut Kammerflimmern auf an dem er verstarb [22].

Der genaue Mechanismus, der nach einer Applikation von Radiofrequenzstrom zu Kammerflimmern und nachfolgend zum Tode des Patienten führt, ist nicht bekannt, vermutet wird eine vaso-vagale Dysbalance oder fehlende Herzfrequenzvariabilität nach Denervation bei schweren Kardiomyopathien. Um das Risiko der Entstehung eines therapieresistenten Kammerflimmerns zu minimieren, sollte das Oberflächen-EKG während der Ablation genaustens beobachtet werden und die Applikation ggf. sofort abgebrochen werden.

4.6. ÜBERTRAGBARKEIT AUF DEN MENSCHEN

Das Schaf bietet sich trotz aller mit der Allgemeinanästhesie verbundenen Gefahren aufgrund seiner dem Menschen ähnlichen Herzgröße als In-vivo-Modell an. Trotzdem muss man bei der Übertragung der Ergebnisse aus dieser und ähnlichen Studien Vorsicht walten lassen.

So erfolgen die Messungen in dieser Studie alle am gesunden Myokard, beim menschlichen Patienten, wo die beschriebene Technik zum Einsatz kommen soll, ist das Zielgebiet im

Myokard jedoch oft durch Infarkte vorgeschädigt und vernarbt [91], so dass für die Temperaturausbreitung im Gewebe inhomogene Verhältnisse in Bezug auf die Temperaturverteilung gelten können [50]. Hier stößt eine Messtechnik, die von einheitlicher Wärmeausbreitung im Gewebe ausgeht, an seine Grenzen.

Weiterhin zeigt sich häufig, dass arrhythmogene Herde, die nach einem Herzinfarkt entstanden sind, oft tief intramural, wenn nicht sogar epikardial liegen. Somit müssten die Läsionen, gerade wenn sie die Ursache ventrikulärer Arrhythmien beseitigen sollen, auch im Ventrikel transmural sein. Demnach wäre auch im Ventrikel das zuverlässige Erreichen transmuraler Läsionen erforderlich, was derzeit auch mit gekühlten Kathetersystemen nicht sichergestellt ist.

CALKINS et al. [9] untersuchten die Akut- und Verlaufserfolge der Beseitigung ventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen mit einem gekühlten Kathetersystem. Dabei zeigten sich hohe Akuterfolge (Beseitigung der Arrhythmie in 75% der Fälle), jedoch eine hohe Komplikationsrate (8%) mit hoher Mortalität (2,7%). Dafür wird vor allem das durch ausgedehntere und tiefere Läsionen größere Risiko für eine Myokardverletzung bis hin zur Perforation verantwortlich gemacht. Die Rezidivrate für Kammertachykardien innerhalb eines Jahres lag bei 56% [9].

Die Vorausberechnung der Ablationstemperatur in dieser Studie erfolgte unter der Annahme einer Körpertemperatur von 37°C, was der des Menschen entspricht. Die Schafe in der Studie zeigten eine im Rahmen des Narkose-Monitoring ermittelte Körpertemperatur zwischen 38,3 °C und 39,7 °C. Zu erproben bliebe, ob auch am Menschen die vorherige Berechnung der Ablationstemperatur möglich ist bzw. inwieweit die höhere Körpertemperatur beim Schaf einen Einfluss auf die Berechnungen haben könnte.

4.7. Zielsetzung der Untersuchung

Zu untersuchen war, ob anhand der Messung nach dem LETR-Prinzip vor der Ablation eine zuverlässige Aussage über den Katheter-Wand-Kontakt zu treffen ist. Mit dem Standard-Kathetersystem wird die Qualität des Kontaktes beurteilt anhand der im Laufe einer Ablation erreichten Temperatur im Gewebe, die durch eine Elektrode an der Katheterspitze gemessen wird. Bei gekühlten Kathetern ist eben diese Aussage nicht möglich und es besteht Bedarf nach einer zuverlässigen Kontrolle des Katheter-Wandkontaktes **vor** der Stromabgabe, um so

uneffektive oder überschießende Ablationen zu verhindern und die Dauer des Eingriffes zu verkürzen. Die Erprobung des LETR-Prinzipes erfolgte mit einem gekühlten und einem ungekühlten Kathetersystem.

Die Ergebnisse dieser In-vivo-Studie zeigten, dass der Temperaturanstieg im Herzmuskelgewebe nach der Applikation von 0,5 Watt Radiofrequenzstrom stark korreliert mit der bei Ablation erreichten Gewebetemperatur und dem Erwärmungsquozienten. Somit ist nachgewiesen, dass das LETR-Prinzip eine zuverlässige Methode ist, vor der Stromabgabe eine reale Aussage über die Qualität des Elektroden-Wand-Kontakt zuzulassen.

Der LETR-Wert in der Gruppe des gekühlten Katheters war durchschnittlich niedriger als in der Gruppe mit dem Standard-Katheter, was auf die Kühlung der Katheterspitze zurückzuführen ist. Es ergab sich keine Korrelation zwischen dem LETR-Wert und der Läsionsgröße, möglicherweise bedingt durch die Tatsache, dass fast alle atrialen Läsionen tansmural waren, das „wahre“ Ablationsvolumen also nicht ermittelt werden konnte.

Ebenfalls für die Zuverlässigkeit der Methode spricht, dass der Temperaturanstieg im Myokard (ΔT) in der Gruppe signifikant niedriger war, in der keine nachweisbare Läsion aufzufinden war.

Die LETR-Messung ermöglicht eine Voraussage des Elektroden-Gewebe-Kontaktes und der Gewebeerwärmung bei Ablation ohne Gewebeschäden zu hinterlassen. WITTKAMPF et al. [108] zeigten, dass erst ab einer Stromstärke von 1,8 Watt für 5 Sekunden oder 1 Watt für 60 Sekunden eventuell mit nachweisbaren Läsionen zu rechnen ist. In der vorliegenden Studie wurde daher für die LETR-Messung eine Stromstärke von 0,5 Watt und eine Messdauer von 10 Sekunden gewählt, um eine Beeinträchtigung des Myokards vor der Ablation sicher zu vermeiden. Für den Fall, dass die Messung einen ungenügenden Katheter-Wand-Kontakt ergäbe, könnte die Elektrode ohne Nachteile an einer geeigneteren Stelle positioniert werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Studie kommt das Low-Energy-Temperature-Response-Prinzip (LETR-Prinzip) erstmalig am Schafsmodell zum tierexperimentellen Einsatz. Es beruht auf der Annahme, dass eine Relation besteht zwischen der Gewebeerwärmung nach Stimulation durch Radiofrequenzstrom der Stärke 0,5 W über 10 Sekunden und der aus einer Ablation an dieser Stelle resultierenden Läsionsgröße und –tiefe, sowie der erreichten maximalen Ablationstemperatur, abgegebenen Radiofrequenzenergie und Erwärmungsleistung. Eine Vorausbestimmbarkeit dieser Werte ließe eine Vorabaussage über die Qualität des bestehenden Katheter-Wandkontaktes zu, der entscheidend ist für dem Erfolg einer Ablation. Die Zuverlässigkeit der LETR-Messung sollte im In-vivo-Versuch bestätigt werden.

Insgesamt wurden 131 Ablationen mit zwei verschiedenen Ablationskathetern (ungekühlter Marinr® und gekühlter Sprinklr®) durchgeführt, daraus ergaben sich 111 Läsionen, 73 davon mit transmuraler Ausdehnung.

Vor jeder Ablation wurde der Herzmuskel mit 0,5 W Radiofrequenzstrom gereizt, die daraus resultierende Erwärmung des Gewebes gemessen (LETR-Messung) und später in Beziehung gesetzt zur Ausdehnung der gefundenen Ablationsläsion, zur abgegebenen Radiofrequenzenergie und der Erwärmungsleistung.

Für den ungekühlten Marinr®-Katheter konnte eine positive Korrelation zwischen der LETR-Messung und der erreichten Ablationstemperatur nachgewiesen werden. Somit erlaubt die LETR-Messung eine Vorraussage der zu erreichenden maximalen Ablationstemperatur und damit über die Intensität des Katheter-Wand-Kontaktes mit diesem Katheter. Für den gekühlten Sprinklr®-Katheter ergab sich nur eine positive Korrelation zwischen LETR-Messung und der Erwärmungsleistung, andere Korrelationen konnten nicht nachgewiesen werden.

Es zeigte sich bei beiden Kathetern keine positive Korrelation zwischen der LETR-Messung und der Ausdehnung der Ablationsläsionen.

6. SUMMARY

The LETR-principle -
Description of a Measurement to predict the Catheter-Tissue-Contact in Radiofrequency Energy Ablation in Sheep

In this study the „Low Energy Temperature Response Principle“ (LETRprinciple) was experimentally applied to the living animal for the first time by using sheep as laboratory animals.

This principle is based on the assumption that there is a relation between the tissue heating after stimulation by radiofrequency energy with a low power of 0,5 W for 10 seconds and the size and depth of the corresponding lesion resulting from the ablation in this area, as well as the maximum ablation temperature, the radiofrequency power and heating efficiency.

The potential prediction of this data would give an indication of the quality of the corresponding catheter-tissue-contact which is responsible for the success of an ablation.

The reliability of the LETR measurement was to be confirmed in an in-vivo experiment. A total of 131 ablations were conducted using two different ablation catheters (uncooled Marinr® and cooled Sprinklr®). 111 lesions were identified, 73 of them with a transmural extension.
Prior to each ablation the myocardium was stimulated with 0,5 W radiofrequency energy. The resulting temperature increase in the tissue was measured (LETR measurement) and set in relation with the dimensions of the ablation lesion, the emitted radiofrequency energy and heating efficiency.

For the uncooled Marinr® catheter, a positive correlation between the LETR measurement and the ablation temperature could be shown. Therefore, with the help of the LETR measurement a prediction of the maximum ablation temperature and the corresponding intensity of the catheter-tissue-contact can be made. For the cooled Sprinklr®catheter only a correlation between LETR measurement and heating efficiency could be shown. There was no correlation between the LETR measurement and the dimension of the ablation lesions.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Anfinsen OG, Kongsgaard E, Foerster A, Aass H, Amlie JP:
Radiofrequency catheter ablation of pig right atrium free wall: larger lesions, but similar incidence of lung injury and diaphragmal paresis with two-catheter bipolar compared to unipolar electrode configuration.
Circulation 94: I-557 (1996) (abstract)

2. Avitall B, Hare J, Mughal K, Silverstein E:
Transcutaneous thoracoscopic intrapericardial cryo-ablation: an effective approach for mapping and ablation of ventricular tachycardia.
Circulation 90: I-485 (1994)

3. Avitall B, Morgan M, Hare J, Khan M, Lessila C:
Intracardiac explosions during radiofrequency ablation: histopathology in the acut and chronic dog model.
Circulation 88, 764 (1992) (abstract)

4. Betts TR, Roberts PR, Allen SA, Morgan JM:
Radiofrequency ablation of idiopathic left ventricular tachycardia at the site of earliest activation as determined by noncontact mapping.
J Cardiovasc Electrophysiol 11: 1094-1101 (2000)

5. Bharati S, Lev M:
Electrophysiologic and histologic changes after catheter ablation
PACE 11, 907 (1988)(abstract)

6. Borggrefe M:
Katheterablation tachykarder Herzrhythmusstörungen mittels Hochfrequenzstrom; Experimentelle und klinische Untersuchungen.
Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1-107 (1994)

7. Bubien RS, Knotts-Dolson SM, Plumb VJ, Kay N:
Effect of radiofrequency catheter ablation on health-related quality of life and activities of daily living in patients with recurrent arrhythmias.
Circulation 94: 1585-1591 (1996)

8. Calcins H, Bigger JT, Ackermann SJ, Duff SB, Wilber D, Kerr KA, Bar-Din M, Beusterien KM, Strauss MJ:
Cost-effectiveness of catheter ablation in patients with ventricular tachycardia.
Circulation 101:280-288 (2000)

9. Calcins H, Epstein A, Packer D, Arria A, Hummel J, Gilligan D, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton J, Stevenson W:
Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy.
JACC 35: 1905-1914 (2000)

10. Chugh SS, Chan RC, Johnson SB, Packer DL:
Catheter tip orientation affects radiofrequency ablation lesion size in the canine left ventricle.
PACE 22: 413-420 (1999)

11. Cosio F, Arribas F, López-Gil M, Gonzáles D:
Radiofrequency ablation of atrial flutter.
J Cardiovasc Electrophysiol 7: 60-69 (1996)

12. Damiano RJ, Smith PK, Tripp HF, Asano T, Small KW, Lowe JE, Idecker RE, Cox JL:
The effect of chemical ablation of the endocardium on ventricular fibrillation threshold.
Circulation 74: 645-652 (1986)

13. Demazumder D, Kallash HL, Schwartzman D:
Myocardial heating patterns during radiofrequency energy delivery via an irrigated electrode.
PACE 20: 614 (1997) (abstract)

14. Eick OJ:
Entwicklung und Validierung eines Modells zur Hochfrequenzablation.
Biomed Technik 44: 163-171 (1999)

15. Eick OJ, Gerritse B, Schumacher B
Popping phenomena in temperature-controlled radiofrequency ablation: when and why do they occur?
PACE 23: 253-258 (2000)

16. Eick OJ, Wittkampf FH, Bronneberg T, Schumacher B:
The LETR-Principle: a novel method to asses electrode-tissue contact in radiofrequency ablation.
J Cardiovasc Electrophysiol 9: 1180-1185 (1998)

17. Epstein LM, Mitchell MA, Smith TW, Haines DW:
Comparative study of fluroscopy and intracardiac echocardiographic guidance for the creation of linear atrial lesions.
Circulation 98: 1796-1801 (1998)

18. Evans GT, Scheinman MM, Zipes DP, Benditt D, Breidhardt G, Camm A, El-Sherif N, Fisher J, Fontaine G, Levy S, Prystowsky E, Josephson M, Morady F, Ruskin J:
The percutaneous cardiac mapping and ablation registry: final summary of results.
PACE 11: 1621-1626 (1988)

19. Ford SE, Manley PN:
Indwelling cardiac catheters – an autopsy study of associated endocardial lesions.
Arch Pathol Lab Med 106: 314-317 (1982)

20. Frey B, Kreiner G, Fritsch S, Veit F, Gössinger HD:
Successful treatment of idiopathic left ventricular outflow tract tachycardia by catheter ablation or minimally invasive surgical cryoablation.
PACE 23: 870-876 (2000)

21. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G:
Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system.
N Engl J Med 306: 194-200 (1982)

22. Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P:
Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction.
PACE 20: 343-348 (1997)

23. Gonsales R, Scheinman M, Margaretten W, Rubinstein M:
Closed-chest electrode-catheter technique for His bundle ablation in dogs.
Am J Physiol 241: 283-287 (1981)

24. Gonska BD:
Neue Ablationstechniken bei ventrikulären Tachykardien.
Z Kardiol 89: III-171-176 (2000)

25. Gonska BD, Cao K, Schaumann A, Dorszewski A, von zur Muhlen F, Kreuzer H:
Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease.
J Am Coll Cardiol 24: 1506-1514 (1994)

26. Haines DE:
Determinants of lesion size during radiofrequency catheter ablation: the role of electrode-tissue pressure and duration of energy delivery.
J Cardiovasc Electrophysiol 2: 509-515 (1991)

27. Haines DE, McRury IA, Whayne JG, Fleischmann SD:
Atrial radiofrequency ablation: the use of a novel deploying loop catheter design to create long linear lesions.
Circulation 90: I-335 (1994) (abstract)

28. Haines DE, Verow AF:
Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium.
Circulation 82: 1034-1038 (1990)

29. Haines DE, Watson DD:
Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall.
PACE 12: 962-967 (1989)

30. Hartung WM, Lesh M, Hidden-Lucet F, Honeycutt C, Bourne T, Fleischman S, Langberg JJ:
Transcatheter subendocardial infusion of Ethanol: a new ablative technique for ventricular myocardium.
Circulation 90: 2618 (1994) (abstract)

31. Haverkamp W, Hindricks G, Gülker H, Rissel U, Pfennigs W, Borggrefe M, Breithardt G:
Coagulation of ventricular myocardium using radiofrequency alternating current: biophysical aspects and experimental findings.
PACE 12:187-195 (1989)

32. Haverkamp W, Hindricks G, Rissel U, Schostok M, Ketteler T, Krater L, Kottkamp H, Gülker H:
Monitoring catheter tip temperature during radiofrequency coagulation of ventricular tissue to estimate lesion size in vivo.
PACE 11: 916 (1988) (abstract)

33. He DS, Marcus FJ, Hynyman K, Lampe LF, Graham A, Castellano T, Mc Cammon D:
In vitro studies of ultrasound energy for intracardiac ablation of arrhythmias.
PACE 18: 800 (1995) (abstract)

34. Henke J, Brill T, Janczewski M, Sarmiento A, Erhardt W:
Zur Allgemeinanästhesie beim Schaf.
DVG-Tagungsband der Fachgruppe Krankheiten der kleinen Wiederkäuer, Giessen, 92-97 (1995)

35. Hindricks G:
The multicentre european radiofrequency survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias.
Eur Heart J 14: 1644-1653 (1993)

36. Hindricks G, Haverkamp W, Gülker H, Rissel U, Budde T, Richter KD, Borggrefe M, Breithardt G:
Radiofrequency coagulation of ventricular myocardium: improved prediction of lesion size by monitoring catheter tip temperature.
Eur Heart J 10: 972-984 (1989)

37. Hindricks G, Kottkamp H:
Komplikationen und Risiken der Hochfrequenzstrom-Katheterablation tachykarder Herzrhythmusstörungen.
Z Kardiol 89: III-186-193 (2000)

38. Hindricks G, Kottkamp H:
Simultaneous noncontact mapping of left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation.
Circulation 104: 297-303 (2001)

39. Hoffmann E, Steinbeck G:
Katheterablation supraventrikulärer Tachycardien
Springer-Verlag Berlin 2-103 (1996)

40. Huang SKS, Cuenoed H, Tande, Guzman W:
Increase in lesion size and decrease in the impedance rise with a saline infusion electrode catheter for radiofrequency catheter ablation.
Circulation 80: Supplement II-324, 1291 (1989) (abstract)

41. Huang SKS, Graham AR, Hoyt RH, Odell RC:
Transcatheter desiccation of the canine left ventricle using radiofrequency energie: a pilot study
Am Heart J 114: 42-48 (1987)

42. Huang SKS, Graham AR, Wharton K:
Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations.
PACE 11: 449-459 (1988)

43. Jackman WM, Kuck K-H, Naccarelli GV, Carmen L, Pitha J:
Radiofrequency current directed across the mitral annulus with a bipolar epicardial-endocardial catheter electrode configuration in dogs.
Circulation 78: 1288-1298 (1988)

44. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Lavergne T, Lafitte S, Le Mouroux A, Fischer B, Clémenty J:
Successful irrigated-tip catheter ablation of atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation.
Circulation 98: 835-838 (1998)

45. Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Le Metayer P, Clémenty J:
Prospective randomized comparison of irrigated-tip catheters for ablation of atrial flutter.
Circulation 101: 772-776 (2000)

46. Jaïs P, Shah DC, Hocini M, Tian Peng j, Yamane T, Garrigue S, Haïssaguerre M, Clémenty J:
First line curative therapy with irrigated tip catheters for common atrial flutter.
PACE 23: II-553 (2000) (abstract)

47. Kalman JM, Olgin JE, Karch MR, Stillson CA, Ursell P, Fleischmann SD, Whayne JG, Chin M, Lesh MD:
Are linear lesions needed in both atria to prevent atrial fibrillation in a canine model?
Circulation 94: I-555 (1996) (abstract)

48. Kaltenbrunner W, Cardinal R, Dubuc M, Shenasa M, Nadeau R, Tremblay G, Vermeulen M, Savard P, Page PL:
Epicardial and endocardial mapping of ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction: is the origin of the tachycardia always subendocardially localized?
Circulation 84: 1058-1071 (1991)

49. Klein LS, Shih HT, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM:
Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease.
Circulation 85: 1666-1674 (1992)

50. Kongsgaard E, Foerster A, Aass H, Amlie JP:
The effect of temperature guided radiofrequency ablation of ventricular myocardium.
Eur Heart J 14: 852-858 (1993)

51. Kongsgaard E, Foerster A, Aass H, Madsen S, Amlie JP:
Power and temperature guided radiofrequency catheter ablation of the right atrium in pigs.
PACE 17: 1610-1620 (1994)

52. Kongsgaard E, Foerster A, Aass H, Madsen S, Amlie JP:
Effects of combined radiofrequency and direct current energy catheter ablation on ventricular myocardium in pigs.
Eur Heart J 16: 514-520 (1995)

53. Kongsgaard E, Stehen T, Jensen Ø, Aass H, Amlie JP:
Temperature guided radiofrequency catheter ablation of myokardium: comparison of catheter tip and tissue temperatures in vitro.
PACE 20: 1252-1260 (1997)

54. Kottkamp H, Chen X, Hindricks G, Breithardt G, Borggrefe M:
Radiofrequenzy catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia – further evidence for micro-reentry as the underlying mechanism.
J Cardiovasc Electrophysiol 5: 268-273 (1994)

55. Kottkamp H, Hindricks G:
Catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia: use of new mapping technologies – when and why.
J Cardiovasc Electrophysiol 11: 1102-1104 (2000)

56. Kottkamp H, Hindricks G, Horst E, Baal T, Fechtrup C, Breithardt G, Borggrefe M:
Subendocardial and intramural temperature response during radiofrequency catheter ablation in chronic myocardial infarction and normal myocardium.
Circulation 95: 2155-2161 (1997)

57. Kovoor, P, Ricciardello M, Collins L, Uther JB, Rodd DL:
Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia.
Circulation 98: 1534-1540 (1998)

58. Langberg JJ, Gallagher M, Strickberger SA, Amirana O:
Temperature-guided radiofrequency catheter ablation with very large diatal electrodes.
Circulation 88: 245-249 (1993)

59. Langberg JJ, Lee MA, Chin MC, Rosenqvist M:
Radiofrequency catheter ablation: the effect of electrode size on lesion volume in vivo.
PACE 13: 1242-1248 (1990)

60. Lee BI, Gottdiener JS, Fletcher RD, Rodriguez ER, Ferrans VJ:
Transcatheter ablation: comparison between laser photoablation and electrode shock ablation in the dog.
Circulation 71: 579-586 (1985)

61. Lerman BB, Weiss JL, Bulkley BH, Becker LC, Weisfeldt ML:
Myocardial injury and induction of arrhythmia by direct current shock delivered via endocardial catheters in dogs.
Circulation 69: 1006-1012 (1984)

62. Liem LB, Mead RH, Shenasa M, Kernoff R:
In vitro and in vivo results of transcatheter microwave ablation using forward-firing tip antenna design.
PACE 19: 2004-2008 (1996)

63. Liem LB, Pomeranz M, Riseling K, Anderson S, Berry GJ:
Electrophysiological correlates of transmural linear ablation.
PACE 23:40-46 (2000)

64. McRury ID, Whayne JG, Haines DE:
Temperature measurement as a determinant of tissue heating during radiofrequency catheter ablation: an examnation of electrode thermistor positioning for measurement accuracy.
J Cardiovasc. Electrophysiol 6: 268-278 (1995)

65. Mittleman RS, Huang SKS, Tan de Guzman W, Cuénoud H, Wagshal AB, Pries LA:
Use of the saline infusion electrode catheter for improved energy delivery and inceased lesion size in radiofrequency catheter ablation.
PACE 18: 1022-1027 (1995)

66. Morady F, Harvey M, Kalbfleisch SJ, El-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ:
Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease.
Circulation 87: 363-372 (1993)

67. Morady F, Scheinman MM, Di Carlo L, Davis JC, Herre JM, Griffin JC, Winston SA, DeBuitleir M, Hantler CB, Wahr JA, Kou WH, Nelson SD:
Catheter ablation of ventricular tachycardia with intracardiac shocks: results in 33 patients.
Circulation 75: 1037-1049 (1987)

68. Morady F, Strickberger A, Man KC, Daoud E, Niebauer M, Goyal R, Harvey M, Bogun F:
Reasons for prolonged or failed attempts at radiofrequency catheter ablation of accessory pathways.
J Am Coll Cardiol 27: 683-689 (1996)

69. Nakagawa H, Wittkampf FH, Yamanashi WS, Pitha JV, Imai S, Campbell B, Arruda M, Lazzara R, Jackman WM:
Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling.
Circulation 98: 458-465 (1998)

70. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM:
Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation.
Circulation 91: 2264-2273 (1995)

71. Nibley C, Sykes C, McLaughlin G, Chapman T, Rowan R, Wolf P, Wharton JM:
Myocardial lesion size during radiofrequency current catheter ablation is increased by intra-electrode tip chilling.
Circulation 90: I-485 (1994) (abstract)

72. Organ LW:
Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making.
Appl Neurophysiol 39:69-76 (1976)

73. Otomo K, Yamanashi WS, Tondo C, Antz M, Bussey J, Pitha JV, Arruda M, Nakagawa H, Wittkampf FHM, Lazzara R, Jackman WM:
Why a large tip electrode makes a deeper radiofrequency lesion: effects of increase in electrode cooling and electrode-tissue interface area.
J Cardiovasc Electrophysiol 9: 47-54 (1998)

74. Packer DL, Johnson SB:
Comparison of multielectrode catheter versus drag techniques for the creation of linear lesions in canine atrial fibrillation.
Circulation 96: I-575 (1997) (abstract)

75. Packer DL, Johnson SB:
Impact of ablation location on impedance pop occurence with irrigated tip energy delivery in dogs.
PACE 20: II-504 (1997) (abstract)

76. Park TH, Eichling JO, Schechtman KB, Bromberg BI, Smith JM, Lindsay BD:
Risk of radiation induced skin injuries from arrhythmia ablation procedures.
PACE 19: 1363-1369 (1996)

77. Perisinakis K, Damilakis J, Theocharopoulus N, Manios E, Vardas P, Gourtsoyyiannis N:
Accurate assessment of patient effective radiation dose and associated detriment risk from radiofrequency catheter ablation procedures.
Circulation 104: 58-62 (2001)

78. Petersen HH, Chen X, Pietersen A, Svendsen JH, Haunsø:
Tissue temperatures and lesion size during irrigated tip catheter radiofrequency ablation: an in vitro comparison of temperature-controlled irrigated tip ablation, power-controlled irrigated tip ablation, and standard temperature controlles ablation.
PACE 23: 8-17 (2000)

79. Philippon F, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN:
The risk of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial flutter.
Circulation 92: 430-435 (1995)

80. Poty H, Saoudi N, Haissaguerre M, Daou A, Clémenty J, Letac B:
Radiofrequency catheter ablation of atrial tachycardias.
Am Heart J 131: 481-489 (1996)

81. Reidenbach HD:
Hochfrequenz- und Lasertechnik in der Medizin
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 38-45 (1983)

82. Ruffy R, Imran MA, Santel DJ, Perry G, Garson A:
Radiofrequency delivery through a cooled catheter tip allows the creation of larger endomyocardial lesion in the ovine heart.
J Cardiovasc Electrophysiol 6: 1089-1096 (1995)

83. Saksena S:
Catheter ablation of tachycardias with laser energy: issues and answers.
PACE 12, 196-203 (1989)

84. Saxon LA, Kalman JM, Olgin JE, Scheinmann MM, Lee, RJ, Lesh MD:
Results of radiofrequency catheter ablation for atrial flutter.
Am J Cardiol 77: 1014-1016 (1996)

85. Scheinmann MM, Morady F, Hess DS, Gonzales R:
Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supra-ventricular arrhythmias.
JAMA 248: 851-855 (1982)

86. Schneider MAE, Ndrepepa G, Richter T, Vallant A, Gayk U, Henke J:
Radiofrequenz Applikation linearer Läsionen im rechten Vorhof unter Verwendung verschiedener Ablationskatheter – eine experimentelle histologische Untersuchung.
Kardiologie 88: I-500 (1999) (abstract)

87. Schneider MAE, Schmitt C:
Stellenwert des „non-contact Mapping“ bei ventrikulären Tachycardien.
Herzschr Elektrophys 11: 40-46 (2000)

88. Schindele M, Blättchen C, Brosch W, Blümel G, Roder J, Erhardt W:
Die Kombinationsnarkose beim Schaf mit Ketamin-(Fentanyl-)Guaifenesin (My301®-)Lachgas-Halothan.
Tierärztl Prax 18, 585-589 (1990)

89. Schmitz-Moormann P, Gebert G, Thomas C:
Allgemeine Pathologie.
Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 32-40 (1995)

90. Schumacher B, Eick O, Wittkampf F, von Pezold C, Tebbenjohanns J, Jung W, Lüderitz B:
Temperature response following nontraumatic low power radiofrequency ablation.
PACE 22: 339-343 (1999)

91. Simmers TA, Wittkampf FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO:
In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation
PACE 17: 523-531 (1994)

92. Skrumeda LL, Mehra R:
Comparison of standard and irrigated radiofrequency ablation in the canine ventricle.
J Cardiovasc Electrophysiol 9:1196-1205 (1998)

93. Skrumeda LL, Mehra R:
Creation of large lesions without craters using irrigated RF ablation.
PACE 20: 625 (1997) (abstract)

94. Sprinklr®-Katheter Anwenderinformation

95. Steinberg JS, Prasher S, Zelenkofske S, Ehlert FA:
Radiofrequency ablation of atrial flutter: procedural success and long term outcome.
Am Heart J 130: 85-92 (1995)

96. Stevenson WG, Khan H, Sager P, Saxon LA, Middlekauff HR, Natterson PD, Wiener I:
Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction.
Circulation 88: 1647-1670 (1993)

97. Stevenson WG, Friedman PL, Kosovic D, Sager PT, Saxon LA, Pavri B:
Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction.
Circulation 94: I-22 (1996)

98. Stevenson WG, Friedman PL, Sweeney MO:
Catheter ablation as an adjunct to ICD therapy.
Circulation 96: 1378-1380 (1997)

99. Stevenson WG, Friedman PL, Ganz LI:
Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction.
J Cardiovasc Electrophysiol 8: 1309-1319 (1997)

100. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, Goyal R, Brinkman K, Hasse C, Bogun F, Knight BP, Weiss R, Bahu M, Morady F:
A prospective evaluation of ventricular tachycardia as adjuvant therapy in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter/defibrillator.
Circulation 96: 1525-1531 (1997)

101. Tabuchi T, Okumura K, Matsunaga T, Tsunoda R, Jougasaki M, Yasue H:
Linear ablation of the isthmus between the inferior vena cava and tricuspid annulus for the treament of atrial flutter – a study in the canine atrial flutter model.
Circulation 92: 1312-1319 (1995)

102. Van Hare GF, Lesh MD, Scheimann M, Langberg JJ:
Percutaneous radiofraquency catheter ablation for supraventricular arrhythmias in children.
J Am Coll Cardiol 17: 1613-1620 (1991)

103. Varma N, Josephson ME:
Therapy of „idiopathic“ ventricular tachycardia.
J Cardiovasc Electrophysiol 8: 104-116 (1997)

104. Vedel J, Frank R, Fontaine G, Fournial JF, Grosgogeat Y:
Bloc auriculo-ventriculaire intrahisien définitif induit au cours d´une exploration endoventriculaire droite.
Arch Mal Cœur 72: 107-112 (1979)

105. Whayne JG, Nath S, Haines DE:
Microwave catheter ablation of myocardium in vitro: assessment of the characteristics of tissue heating and injury.
Circulation 89: 2390-2395 (1994)

106. Willems S, Weiss C, Meinertz T:
Endokardiales Mapping und Hochfrequenzstrom-Katheterablation ventrikulärer Tachykardien nach abgelaufenem Myokardinfarkt.
Z Kardiol 89: III-161-170 (2000)

107. Willems S, Weiss C, Ventura R, Rüppel R, Risus T, Hoffmann M, Meinertz T:
Catheter ablation of atrial flutter guided by electroanatomic mapping (CARTO): a randomized comparison to the conventional approach.
J Cardiovasc Electrophysiol 11: 1223-1230 (2000)

108. Wittkampf FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO:
Control of radiofrequency lesion size by power regulation.
Circulation 80: 962-968 (1989)

109. Wittkampf FHM, Simmers TA, Hauer RNW, Robles de Medina EO:
Myocardial temperature response during radiofrequency catheter ablation.
PACE 18: 307-317 (1995)

110. Zöfel P:
Statistik in der Praxis.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, 3. Auflage, 109-113 (1992)

8. DANKSAGUNG

Für die Übernahme des Themas der vorliegenden Dissertation bedanke ich mich vielmals bei Herrn Prof.Dr.med.vet.Dr.med.vet.habil. W. Schmahl.

Herrn Prof. Dr. med. Gänsbacher gilt mein Dank für die Aufnahme an seinem Institut.

Ich danke Herrn PD Dr. Michael Schneider für die freundliche Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung und der Auswertung der Ergebnisse sowie die trotz knapp bemessener Zeit stets gewährte Unterstützung.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. W. Erhardt, Frau Dr. Julia Henke und Herrn Dr. Ingo Pragst für die praktische Anleitung, die geduldige Beratung und die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Außerdem gilt ein besonderes Dankeschön allen Mitarbeitern des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung am Klinikum rechts der Isar der TU München für die Bereitstellung der Räumlichkeiten, Instrumente und Medikamente sowie die Hilfe im Umgang mit den Schafen.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bedanken bei Herrn Dr. biol.hum. Olaf J. Eick für die zur Verfügung gestellten Katheter und Meßinstrumente, ebenso wie für den endlos geduldigen Rat bei technischen Fragen.

Mein Dank gilt darüber hinaus Frau Dr.K. Herfeldt und Mitarbeiterinnen für die Hilfe bei der Erstellung der histologischen Präparate und der Anleitung zur Auswertung derselben.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Silvia Mitterer und dem histologischen Institut der tierärztlichen Fakultät der LMU München für die freundliche Aufnahme und das grenzenlose Engagement bei der Erstellung des histologischen Bildmaterials.

Frau Dr. Petra Wittmann danke ich herzlichst für ihr Verständnis und die im Bedarfsfall stets gewährte Freistellung von meiner Praxistätigkeit zugunsten dieser Dissertation.

Abschließend, aber nicht zuletzt, danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die moralische und tatkräftige Unterstützung von der ersten Stunde meines Studiums bis zum Abschluß dieser Dissertation.

9.LEBENSLAUF

Name:	Elisabeth Tausch	
geboren:	07.03.1974 in Lauterbach/Hessen	
Konfession:	römisch-katholisch	
Nationalität:	deutsch	
Familienstand:	ledig	
Eltern:	Adolf F.E. Tausch Amtsgerichtsdirektor Dr. med. Margarete A.U. Tausch Ärztin	
Geschwister:	Bernhard Tausch Student der medizinischen Informatik	
Wohnort:	Mallnitzer Str. 6 80687 München	
Schulbildung:	1980-1984	Grundschule Brauerschwend
	1984-1985	Förderstufe Stadtschule Alsfeld
	1985-1993	Marienschule Fulda (Gymnasium) Abschluß: Abitur 1993
Hochschulstudium:	1993-1996	Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover
	1996-1999	Studium der Veterinärmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Approbation:	22.02.1999	
Promotion:	ab April 1999	Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung des Klinikums rechts der Isar der TU München
Berufsausübung:	ab März 1999	Vollzeit-Assistenztierärztin in der Tierarztpraxis Dr. Petra Wittmann, München