

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

**Darstellung intramyokardialer Temperaturphänomene
während der Radiofrequenz-Katheterablation mittels
Thermografie im In-vitro-Modell**

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

vorgelegt von
Frank Gindele
aus
Ravensburg
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. C. Reithmann

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

Priv. Doz. Dr. med. R. Waidelich

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. M. Fiek

Dekan: Prof. Dr. med. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2005

Meinen Eltern

1	EINLEITUNG	5
1.1	Supraventrikuläre Tachykardien (SVT).....	6
1.1.1	Vorhofflimmern.....	7
1.1.2	Vorhofflattern.....	9
1.1.3	AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT)	10
1.1.4	Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom)	13
1.1.5	Ektopie atriale Tachykardien (EAT).....	15
1.2	Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	17
1.2.1	Ventrikuläre Tachykardie (VT).....	17
1.2.2	Kammerflimmern (VF).....	20
1.3	Therapiemethoden tachykarder Herzrhythmusstörungen.....	21
1.3.1	Antiarrhythmisch medikamentöse Therapie	21
1.3.2	Rhythmuschirurgische Therapie.....	22
1.3.3	Katheterablation	23
1.4	Klinische Evaluierung des Ablationserfolges.....	31
1.4.1	Temperaturmessung	31
1.4.2	Impedanzmessung	31
1.4.3	Kinetik des Nekrosewachstums	32
1.5	Limitierungen der konventionellen Kathetertechnologie	33
1.6	Alternative Energiequellen und Ablationstechniken.....	34
1.7	Ziel der Studie.....	35
2	MATERIAL UND METHODIK	37
2.1	In-vitro-Versuchsaufbau	37
2.1.1	Optisches Medium.....	39
2.1.2	Thermokamera	40
2.1.3	Elektrodenkatheter	41
2.1.4	Radiofrequenzgenerator.....	43
2.1.5	Ablationssubstrat.....	43
2.2	Versuchsdurchführung.....	43
2.3	Auswertung der Thermografiedaten.....	46
2.4	Statistische Analyse.....	47

3	ERGEBNISSE	49
3.1	Entwicklung und Validierung des Versuchsaufbaus	49
3.1.1	Ermittlung eines optimalen optischen Mediums	49
3.1.2	Transmissionsgrad der Saphirglasscheibe	51
3.1.3	Validierung des Versuchsaufbaus	53
3.2	4mm-Standard-Katheter	54
3.2.1	Qualitative Auswertung der Thermografiemessungen	54
3.2.2	Temperaturkinetik in unterschiedlichen Myokardtiefen	56
3.2.3	Temperaturkinetik in Abhängigkeit von der Ablationsleistung	59
3.2.4	Beurteilung der induzierten Läsionen	62
3.2.5	Katheter-Tip-Temperatur	64
3.3	Large-Tip-Katheter	65
3.3.1	Qualitative Auswertung der thermografischen Messungen	66
3.3.2	Temperaturkinetik in unterschiedlichen Myokardtiefen	67
3.3.3	Beurteilung der induzierten Läsionen	69
3.3.4	Katheter-Tip-Temperatur	71
3.4	Gekühltes Kathetersystem	73
3.4.1	Qualitative Auswertung der thermografischen Messungen	73
3.4.2	Temperaturkinetik in unterschiedlichen Myokardtiefen	75
3.4.3	Beurteilung der induzierten Läsionen	79
3.4.4	Katheter-Tip-Temperatur	80
3.5	Minimaltemperatur der Nekroseentstehung	81
	DISKUSSION	83
3.6	Validität des Versuchsmodells	83
3.6.1	Ablationssubstrat	84
3.6.2	Versuchsbecken und Superfusion	85
3.6.3	Substratfixation und Katheterpositionierung	89
3.6.4	Stromfluss und Indifferenzelektrode	91
3.6.5	Temperaturmessung durch moderne Thermografieverfahren	92
3.6.6	Optisches Medium	94
3.7	Exemplarischer Vergleich der drei Kathetersysteme	98
3.7.1	Temperaturkinetik bei konstanter Ablationsleistung	99
3.7.2	Temperaturprofil im Bereich der Katheterspitze	101
3.7.3	Ablationsleistung und Oberflächentemperatur	103
3.7.4	Temperaturprofil im Myokardquerschnitt nach 55s Ablation	104

3.8	Evaluierung der Läsionen.....	109
3.8.1	Mindesttemperatur für die Demarkation von Nekrosezonen	113
	ZUSAMMENFASSUNG.....	117
	LITERATURVERZEICHNIS.....	121
	ANHANG	140
3.9	Lebenslauf	140
3.10	Danksagung.....	141

1 Einleitung

Herzrhythmusstörungen sind Abweichungen der zeitlichen Folge bzw. Regelmäßigkeit der Herzaktionen von der normalen Herzfrequenz, meist hervorgerufen durch Erregungsbildungs- sowie Erregungsleitungsstörungen des Herzens [124]. Sie können in Brady- (Grundfrequenz $< 60/\text{min}$) und Tachykardien (Grundfrequenz $> 100/\text{min}$) unterteilt werden.

Bradykarde Rhythmusstörungen entstehen entweder durch Störungen der Impulsbildung, d.h. der Automatie, oder der Überleitung. Neben einer pharmakologischen Therapie, welche im allgemeinen Notfallsituationen vorbehalten ist, stellt hier die Behandlung mit Schrittmachern das Therapieverfahren der ersten Wahl dar [80].

Tachykarde Rhythmusstörungen basieren zu 80-90% auf sogenannten Reentrymechanismen. Hierbei spielt das arrhythmogene Substrat, wie beispielsweise eine zusätzliche Leitungsbahn beim Wolff-Parkinson-White-Syndrom oder eine Infarktnarbe beim Auftreten ventrikulärer Tachykardien eine ausschlaggebende Rolle für das Auftreten solcher Reentrymechanismen. Zur Elimination des arrhythmogenen Substrats gibt es verschiedene Möglichkeiten. Neben der früher dominierenden medikamentösen Therapie und Rhythmuschirurgie ist seit dem Ende der achtziger Jahre das Verfahren der Radiofrequenz-Katheterablation zu einer der wichtigsten Säulen in der Therapie vor allem der supraventrikulären Tachykardien geworden [29][131]. Dieses Verfahren zeichnet sich durch eine hohe kurative Erfolgsrate aus und ist in bezug auf die Verwendung neuer Kathetersysteme und alternativer Energiequellen für die Ablation noch optimierbar. Spezielle Anforderungen an die Läsionsdimension bei der Ablation von Tachykardien unterschiedlichen Ursprungs, z.B. möglichst tiefe Läsionen bei Kammertachykardien oder langstreckige, lineare bei der Ablation von Vorhofflimmern, verlangen eine immer gezieltere und spezifiziertere Technik. Da die Ablationstherapie aber

auch zu nicht unerheblichen Komplikationen bis hin zur Myokardperforation führen kann [61], spielt die Entwicklung effektiver Prüfverfahren zur Evaluierung neuer Ablationssysteme im Vorfeld des klinischen Einsatzes am Patienten eine besonders wichtige Rolle.

1.1 Supraventrikuläre Tachykardien (SVT)

Die supraventrikulären Tachykardien umfassen alle schnellen Herzrhythmusstörungen, welche entweder im Bereich der Herzvorhöfe oder des AV-Knotens ihren Ursprung finden [158][81]. Sie sind epidemiologisch die in der internistischen Praxis am häufigst behandelten Herzrhythmusstörungen. 1990 befanden sich in Deutschland mehr als 30 Patienten mit SVT pro Monat und Arzt in internistischer Behandlung [96].

Für den Patienten stellen die supraventrikulären Tachykardien subjektiv eine oft sehr belastende und beängstigende Störung dar. Sie sind jedoch nur in Ausnahmefällen für den Betroffenen lebensbedrohlich. Als Ursache kann es sich dabei um Störungen der Reizbildung handeln, wie sie beim Auftreten von ektopen, atrialen oder AV-junktionalen Tachykardien vorliegen. Hierbei handelt es sich entweder um eine gesteigerte Automatie in der Repolarisationsphase normaler bzw. abnormaler Zellen oder um getriggerte Aktivität. Vorwiegend findet man als Ursache von supraventrikulären Tachykardien jedoch kreisende Erregungen (Reentrytachykardien), welche intraatrial (insbes. Vorhofflimmern und –flattern), im Bereich des AV-Knotens (AV-Knoten-Reentrytachykardie, AV-junktionale Tachykardien) oder unter Einbeziehung akzessorischer Bahnen auf der AV-Ebene (insbes. Wolff-Parkinson-White Syndrom) auftreten können [67].

Im Gegensatz zu den ventrikulären sind die supraventrikulären Herzrhythmusstörungen, abgesehen von Vorhofflimmern und –flattern, meist nicht mit organischen Herzmuskelschädigungen assoziiert.

1.1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste supraventrikuläre Tachykardie und kann sowohl in paroxysmalen als auch in chronischen Formen auftreten [81]. Die Framingham Langzeitstudie zeigte eine Inzidenz von 0,5-1% in der Gesamtbevölkerung sowie eine Zunahme der Inzidenz auf >10% in der Altersgruppe der über Siebzigjährigen [83]. Paroxysmales Vorhofflimmern findet sich sowohl bei klinisch gesunden Personen vor allem in emotionalen Stresssituationen oder nach chirurgischen Eingriffen, körperlicher Belastung oder Alkoholintoxikation als auch bei Patienten mit Herz- oder Lungenerkrankungen [81]. Chronisches Vorhofflimmern tritt gewöhnlich nur bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, sowie chronischen Lungenerkrankungen auf. Auch kann es Leitsymptom einer Hyperthyreose sein. Klinische Bedeutung kommt dieser Rhythmusstörung vor allem durch das erhöhte Risiko thromboembolischer Ereignisse, sowie durch die hämodynamische Kompromittierung bei schneller Überleitung auf die Herzkammern zu. Die Pathophysiologie wird bestimmt durch elektrophysiologisch nachweisbare kleine lokale Reentrykreise im Vorhofmyokard [93].

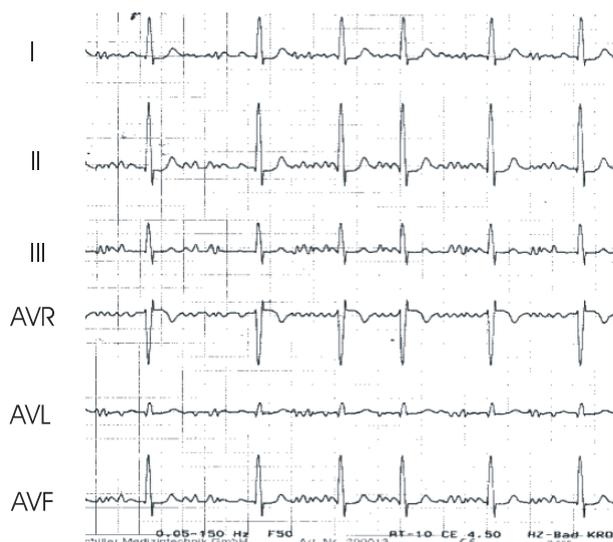


Abbildung 1: EKG bei Vorhofflimmern. Die Abfolge der QRS-Komplexe ist völlig arrhythmisch. Es sind keine P-Wellen, sondern nur feine Flimmerwellen zu erkennen.

Bei der Behandlung des Vorhofflimmerns stellen die Konversion und Erhaltung des Sinusrhythmus das kausale Therapieprinzip dar. Dies kann durch eine Kardioversion mit einem Gleichstromschock in 70-90% der behandelten Patienten erreicht werden. In 50-70% dieser Fälle kommt es jedoch innerhalb eines Jahres zu einem Rezidiv [99]. Die Rezidivrate kann mit Hilfe von β -Blockern oder Klasse I- und III-Antiarrhythmika gesenkt werden.

Bei Rezidiven kann eine Therapie nach dem sogenannten Hybridmodell versucht werden. Hierbei wird durch Klasse Ic- oder Klasse III-Antiarrhythmika die Refraktärzeit der Vorhofzellen verlängert, so dass nur noch Makroreentries im Sinne von Vorhofflattern möglich sind. Eine Vorhofflatterablation und eine weitere Langzeittherapie mit Antiarrhythmika können dann zu einem anhaltenden Sinusrhythmus führen. Bei den Patienten, bei welchen es unter Antiarrhythmika bei Vorhofflimmern zu einer Konversion zu Vorhofflattern kommt, beträgt die Vorhofflimmer-Rezidivrate nach Flatterablation unter antiarrhythmischer Therapie ca. 27%. Ein permanenter Sinusrhythmus kann langfristig in ca. 67% aufrechterhalten werden [126].

Eine immer bedeutendere Rolle bei der Behandlung des symptomatischen, medikamentös therapierefraktären Vorhofflimmerns stellt die linksatriale Pulmonalvenenisolation durch RF-Ablation dar, welche je nach Arbeitsgruppe in 50 bis 80% zu einer Rezidivfreiheit führen kann.

Kann eine persistierender Sinusrhythmus nicht erzielt werden, so ist die Normalisierung und Kontrolle der Kammerfrequenz durch eine medikamentöse Verlangsamung der AV-Überleitung indiziert. Hier kommen in erster Linie Betablocker, Digitalispräparate und Verapamil und eine Kombinationen dieser Wirkstoffe zum Einsatz [139].

Gelingt weder eine dauerhafte Konversion zu einem Sinusrhythmus noch die Normalisierung der Kammerfrequenz unter Vorhofflimmern, so ist, als ultima ratio aus Gründen des Risikos der Entwicklung einer tachykardiebedingten Kardiomyopathie, die Unterbrechung der AV-Überleitung durch Katheterablation mit folgender VVI-Schrittmacherversorgung zu erwägen.

Ob Vorhofflimmern rein medikamentös oder mit alternativen Therapieverfahren behandelt wird, hängt von der Häufigkeit und Frequenz der Tachykardieepisoden und vom Vorhandensein einer strukturellen Herzkrankheit ab, welche die Schwere der klinischen Symptomatik bestimmen [67].

1.1.2 Vorhofflattern

Vorhofflattern tritt im Gegensatz zu Vorhofflimmern fast ausschließlich bei Patienten mit organischen Herzerkrankungen oder bei Patienten mit Vorhofflimmern unter Antiarrhythmikatherapie auf. Hierbei kommt es zu einem funktionellen Makro-Reentry innerhalb des rechten Vorhofes. Das Vorhofseptum wird in kranialer Richtung aktiviert. Die Erregung umkreist die Mündung der oberen Hohlvene, läuft an der Crista terminalis im Bereich des lateralen rechten Vorhofes kaudalwärts und dann durch den cavo-trikuspidalen Isthmus (Linie zwischen Mündung der unteren Hohlvene und dem Trikuspidalklappenring) zurück zum Vorhofseptum.

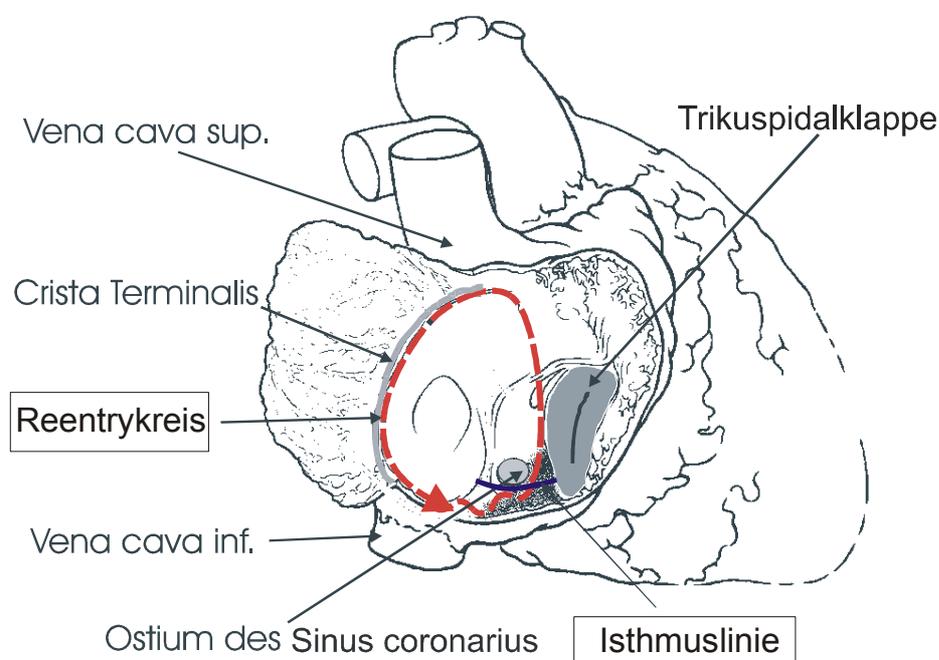


Abbildung 2: Reentrykreis bei Vorhofflattern und schematische Darstellung der Ablationslinie (Isthmuslinie) bei der Ablation von typischem Vorhofflattern

Makro-Reentrykreise müssen durch funktionelle und/oder funktionell-anatomische Hindernisse determiniert sein [60]. Eine Grundvoraussetzung für das Entstehen einer Kreiserregung ist eine Zone kritischer Leitungsverzögerung. Im Fall des Vorhofflatterns wurde diese Zone im Bereich des Isthmus nachgewiesen. Je nachdem, in welcher Richtung die Erregung die Kreisbahn durchläuft, kann man zwischen dem gewöhnlichen Vorhofflattern (Typ I oder „human type 1 atrial flutter“) mit einer Erregungsausbreitung gegen den Uhrzeigersinn (85% aller Patienten) und dem Typ II-Flattern mit Erregungsausbreitung im Uhrzeigersinn unterscheiden [122][60]. Die Variabilität des Reentry-Kreises ist bei Typ II-Flattern größer im Vergleich zu Typ I-Flattern [135]. Die Vorhoffrequenzen liegen bei dieser Rhythmusstörung zwischen 170 und 300/min. Durch 4:1 bis 2:1-Blockierung im AV-Knoten resultieren Kammerfrequenzen zwischen etwa 50 und 150/min. Da generell die Gefahr einer 1:1-Überleitung auf die Herzkammern besteht, handelt es sich bei Vorhofflattern um eine instabile, potentiell lebensbedrohliche Rhythmusstörung [67]. Bei der Behandlung von Vorhofflattern gilt heute die Katheterablation (Isthmusablation) als kuratives Verfahren mit Erfolgsraten von größer 95% als Mittel der Wahl [63]



Abbildung 3: Typische „Sägezahnkurve“ bei Typ I-Vorhofflattern mit 3:1-Blockierung der Überleitung im AV-Knoten

1.1.3 AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT)

Neben Vorhofflimmern und -flattern stellt die AV-Knoten-Reentrytachykardie die zweithäufigste Form der paroxysmalen, supraventrikulären Tachykardien dar [67][122]. Ihr Erstmanifestationsalter liegt im Mittel im 4. Lebensjahrzehnt. Bei Frauen tritt sie deutlich häufiger auf als bei Männern. Es existiert für diese

Art der Rhythmusstörung keine Disposition durch Alter oder Vorerkrankungen [81]. Pathophysiologisch schlossen Moe et al. 1956 experimentell erstmals auf eine funktionelle Längsdissoziation des AV-Knotens mit einer schnellen (β) und einer langsamen Leitungsbahn (α) als auslösende Grundlage dieser Tachykardie [105], was Rosen et al. 1974 klinisch an Patienten mit AVNRT bestätigen konnten [129]. 1992 schließlich gelangen Jackman et al. der Nachweis zweier anatomisch getrennter Leitungsbahnen [71]. Die typische Form der AV-Knoten-Reentrytachykardie (slow-fast-Form, über 90% aller AVNRTs [141][72]) entsteht im Regelfall durch eine vorzeitige atriale Erregung (atriale Extrasystole), die aufgrund der kürzeren effektiven Refraktärperiode der schnellen Leitungsbahn nur über die langsame Leitungsbahn geleitet werden kann. Unter dieser Bedingung ist der Wiedereintritt der Erregung retrograd in die schnelle Leitungsbahn möglich, was ein atriales Echo zur Folge hat. Nach erneutem Eintritt der Erregungswelle in die langsame Leitungsbahn auf der atrialen Seite ist der Reentrykreis geschlossen und die AV-Knoten-Reentrytachykardie initiiert [141].

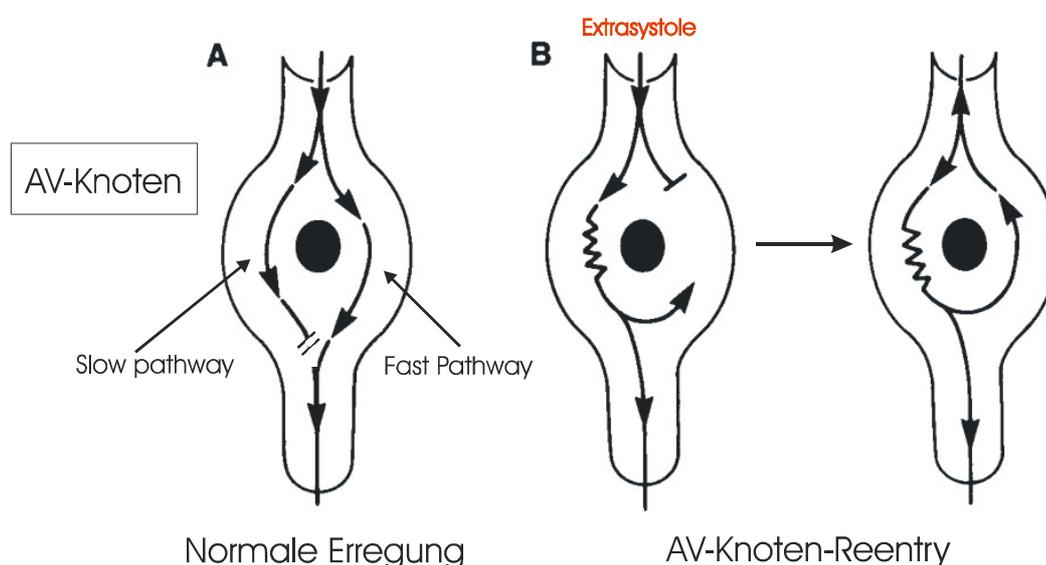


Abbildung 4: Entstehung eines Reentrykreises bei AVNRT. A: Normale Überleitung über die schnelle Leitungsbahn bei Sinusrhythmus. B: Atriale Extrasystole wird über die langsame Leitungsbahn übergeleitet, da die schnelle Bahn refraktär ist -> atriales Echo durch retrograde Leitung über die schnelle Bahn -> Initiation der Rhythmusstörung.

Die inverse Form (fast-slow-Form) der AVNRT mit antegrader Leitung über die schnelle Leitungsbahn macht nur ca. 4% aller AV-Knoten-Reentrytachykardien aus. Eine noch seltenere Form stellt die permanente junctionale Reentrytachykardie (PJRT) als Sonderform dar. Hierbei kommt es durch das Vorhandensein einer typischerweise rechts-posteroseptalen, akzessorischen Leitungsbahn mit dekrementalen Leitungseigenschaften zu einer atrioventrikulären Reentrytachykardie. Diese Tachykardie tritt beim Betreffenden meist schon im frühen Kindesalter auf und führt häufig durch chronische Frequenzbelastung zur Herzinsuffizienz, welche nach erfolgreicher Ablationstherapie reversibel ist [122]. Die klinischen Symptome der AVNRT reichen von Palpitationen und Synkope bis hin zum Schock (selten) bei hämodynamisch relevanten, hochfrequenten Tachykardien [69].

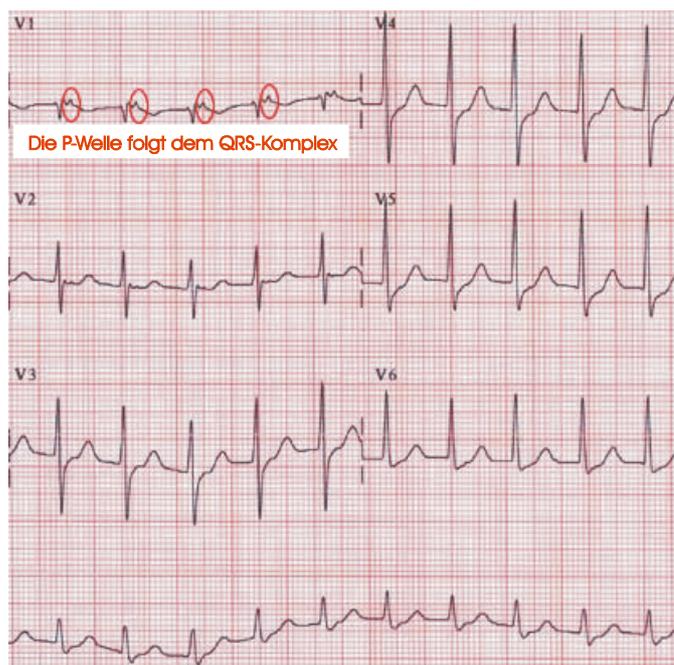


Abbildung 5: EKG bei einer typischen AVNRT. Schmale Kammerkomplexe gefolgt von P-Wellen, welche den retrograd über die schnelle Leitungsbahn aktivierten Vorhöfen entsprechen

AV-Knoten-Reentrytachykardien können oft alleine durch vagale Manöver (Karotissinusmassage, Valsalvamanöver oder Eiswasser [144]) oder mit einer Gabe von Adenosin in 80% der Fälle zu einem Sinusrhythmus konvertiert

werden. Ist dies nicht erfolgreich, sind Klasse-IV-Antiarrhythmika und Adenosin Mittel der Wahl [6], wobei Adenosin alleine wegen einer extrem kurzen Halbwertszeit von nur wenigen Sekunden Verapamil vorzuziehen ist [81]. Mit dieser Therapie kann die AVNRT zu 90% terminiert werden [151]. Wesentlich schwieriger ist die Rezidivprophylaxe bei sich häufig wiederholenden, hochfrequenten oder nur schwer zu unterbrechenden Tachykardien. Verapamil und Klasse-III-Antiarrhythmika können hier mit unterschiedlichen Erfolgsraten von 50-80% eingesetzt werden [67]. Durch die mit 99% hohe Erfolgsrate der Hochfrequenzkatheterablation bei AVNRT (selektive Ablation des Slow Pathway) ist diese als kurative Therapie in den vergangenen Jahren zur Therapie der Wahl avanciert [63]

1.1.4 Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom)

Dieses unter den Herzrhythmusstörungen wohl bekannteste Syndrom wurde erstmalig 1930 von den gleichnamigen Untersuchern beschrieben [156] und ist die häufigste Rhythmusstörung bei akzessorischen Leitungsbahnen [141]. Durch eine Hemmungsmissbildung in den frühen embryonalen Phasen der Herzentwicklung bleiben neben der physiologischen atrioventrikulären Reizleitungsverbindung (AV-Knoten und His-Bündel) zusätzlich leitende, muskuläre Fasern zwischen Vorhöfen und Kammern bestehen [1][5]. Diese akzessorischen Leitungsbahnen können fast an jeder Stelle des Anulus fibrosus auftreten. Da sie im Gegensatz zum AV-Knoten aus schnell leitenden Herzmuskelfasern bestehen, führen sie zu einer vorzeitigen und exzentrischen Erregung der Kammern und prädestinieren für das Auftreten paroxysmaler Reentrytachykardien. Klassisch zeigt das Oberflächen-EKG eine PQ-Zeit von $<0,12s$ mit einer Deltawelle und einem linksschenkelblockartig deformierten QRS-Komplex, was der simultanen Erregung der Herzkammern über die akzessorische Bahn und dem AV-Knoten entspricht [141][122]. Der Großteil der paroxysmal auftretenden Tachykardien imponiert durch schmale QRS-Komplexe im EKG. Die elektrische Erregung wird hierbei über den AV-Knoten auf die Kammern (antegrad) und über das akzessorische Leitungsbündel zurück in die Vorhöfe (retrograd) geleitet (orthodromer Reentry) [141]. Nur in 5-

10% der Fälle kann eine antegrade Leitung über das akzessorische Leitungsbündel beobachtet werden (antidromer Reentry), was zu einer breitkomplexigen Tachykardie führt. Epidemiologisch sind Männer gegenüber Frauen häufiger betroffen (Verhältnis 3:2). Die WPW-Konfiguration tritt in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von 0,1-3 pro 1000 Einwohner auf [22]. Nur in 25-50% kommt es zur klinischen Symptomatik (Tachykardien), erst dann spricht man vom eigentlichen WPW-Syndrom [158][38].

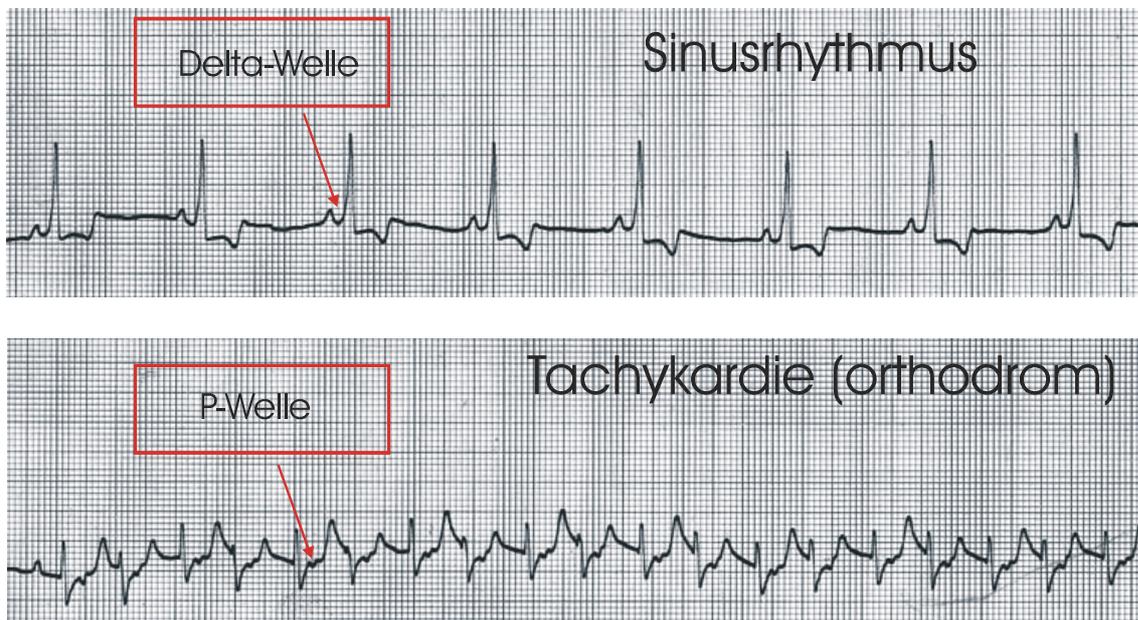


Abbildung 6: EKG bei WPW-Syndrom. Während Sinusrhythmus imponiert eine kurze PQ-Zeit und eine Delta-Welle. Bei der orthodromen Tachykardie werden die Vorhöfe retrograd über die akzessorische Bahn erregt und erscheinen als negative P-Welle direkt nach dem schmalen QRS-Komplex.

Von großer Bedeutung ist das Auftreten von Vorhofflimmern oder -flattern in Kombination mit einer bestehenden akzessorischen, antegrad leitenden Bahn. Entsprechend der Leitungseigenschaften des akzessorischen Bündels kann es hier zu einer sehr schnellen Überleitung der Vorhofimpulse auf die Kammern kommen, was zu Kammerfrequenzen bis über 300/min führen kann. Dies kann zu Synkopen und bei spontanem Übergang in Kammerflimmern bis hin zur Reanimationspflichtigkeit führen. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes bei WPW-Syndrom wird mit etwa 1 pro 1000 Patienten/Jahr

angegeben [38][86][107], was diese Rhythmusstörung zu einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung macht. Überwiegend handelt es sich hierbei allerdings um symptomatische Patienten mit oft zusätzlicher kardialer Grunderkrankung oder multiplen Bahnen. Nur 12% der Patienten sind vor einem Herzstillstand völlig asymptomatisch [67]. Die überwiegende Zahl der Patienten mit WPW-Syndrom ist herzgesund und die Langzeitprognose ist sehr gut [3][7].

Auch beim Auftreten einer paroxysmalen Tachykardie bei WPW-Syndrom ist zunächst ein Versuch indiziert, die Tachykardie mit vagalen Manövern zu terminieren. Medikamentös kann durch Adenosin eine kurzzeitige AV-Blockierung und damit eine Unterbrechung des Reentrymechanismus versucht werden. Ist dies nicht möglich, so ist die Gabe von Ajmalin i.v. (Klasse-Ia-Antiarrhythmikum) mit hoher Effizienz Mittel der Wahl [152]. Digitalispräparate und Calciumkanal-Blocker sind beim WPW-Syndrom in Kombination mit Vorhofflimmern oder -flattern kontraindiziert, da diese Substanzen zu einer Verkürzung der Refraktärphase des akzessorischen Leitungsweges führen können und damit eine Erhöhung der Kammerfrequenz und somit auch eine Erhöhung des Kammerflimmer-Risikos bewirken können [81]. Als Mittel der ersten Wahl zur Prophylaxe von Tachykardien bei WPW-Syndrom können Klasse-I-Antiarrhythmika eingesetzt werden [14]. Grundsätzlich sollte bei symptomatischen Patienten heute die Katheterablation als Therapiemittel der ersten Wahl eingesetzt werden.

1.1.5 Ektopie atriale Tachykardien (EAT)

Diese Form der SVT ist mit einem Anteil von 10-15% aller SVT relativ selten. Sie geht vom Arbeitsmyokard des rechten oder linken Vorhofes aus, wobei weder der Sinusknoten noch der AV-Knoten in die Entstehung oder die Perpetuierung der Tachykardie mit einbezogen sind. Die Pathogenese ist entweder fokaler Genese, bedingt durch eine erhöhte oder abnorme Automatie oder bedingt durch getriggerte Aktivität [114]. Auch kann sie auf dem Boden eines Mikroreentrys basieren. Eine Erhöhung der normalen

Automatiebereitschaft in latenten Schrittmacherfasern oder die Entwicklung abnormer Automatie durch partielle Depolarisation der Ruhemembran kann als Folge einer Vielzahl von pathophysiologischen Zuständen auftreten. Diese umfassen die Erhöhung endogener oder exogener Katecholamine, Elektrolytstörungen (z.B. Hyperkaliämie), Hypoxie oder Ischämie, mechanische Effekte (z.B. Dehnung) oder Medikamente (z.B. Digitalis). Bei getriggelter Aktivität handelt es sich um Ereignisse, welche nicht spontan auftreten, sondern eine Änderung der Herzfrequenz als Auslöser benötigen. Sie können durch frühe oder späte Nachdepolarisationen induziert werden. Getriggerte Aktivität kann unter erhöhter lokaler Katecholaminkonzentration, Hyperkaliämie, Hyperkalzämie und Digitalisintoxikation (verspätete Nachdepolarisation) sowie bei Bradykardie, Hypokaliämie oder anderen Zuständen mit verlängertem Aktionspotential (frühe Nachdepolarisationen) auftreten [81]. Das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung spricht oft für einen Reentrymechanismus. Umgekehrt ist ein fokaler Mechanismus häufiger bei fehlender struktureller Herzerkrankung zu finden [114].



Abbildung 7: EKG bei ektopter atrialer Tachykardie mit 2:1-Überleitung auf die Herzkammern. Bei 1:1-Überleitung kann eine Differenzierung zur Sinustachykardie schwierig sein. Oft zeigt sich bei EAT eine andere P-Wellen-Morphologie gegenüber Sinusrhythmus.

Ektopie atriale Tachykardien sind medikamentös oft schwer zu beherrschen. Hier können Disopyramid (Klasse Ia), Flecainid und Propafenon (Klasse Ic) sowie Amiodaron (Klasse III) mit einer gewissen Wirksamkeit eingesetzt

werden. Durch das schlechte Ansprechen der medikamentösen Therapie haben hier ebenso ablativ Verfahren den höchsten Stellenwert[114].

Eine Sonderform der atrialen fokalen Tachykardie stellt bei Kindern und Jugendlichen die unaufhörliche Tachykardie („Incessant“-Form) dar. Diese kann speziell bei einer 1:1-Überleitung zu einer tachykardiebedingten Kardiomyopathie führen, welche nach ablativer und/oder medikamentöser Behandlung reversibel ist und eine gute Prognose unter Therapie aufweist [59][103].

1.2 Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

1.2.1 Ventrikuläre Tachykardie (VT)

Als ventrikuläre Tachykardien werden Rhythmusstörungen bezeichnet, deren Ursprung in den Herzkammern liegt und die länger als 30s bestehen oder wegen eines hämodynamischen Kollapses beendet werden müssen.

Die klinische Symptomatik ist von der Dauer, der Kammerfrequenz und dem Vorhandensein bzw. Ausmaß kardialer Grunderkrankungen und der linksventrikulären Pumpfunktion abhängig. Bei Tachykardien im Rahmen schwerer myokardialer Dysfunktion und zerebrovaskulären Erkrankungen sind Hypotension und Synkopen häufig. Eine besonders ernstzunehmende Gefahr besteht in der möglichen Degeneration der ventrikulären Tachykardie zu Kammerflimmern. In ca. 80% der Fälle von plötzlichem Herztod liegen ventrikuläre Arrhythmien im Sinne von Kammertachykardien und Kammerflimmern als Ursache vor, wobei der plötzliche Herztod (PHT) als unerwartetes Versterben an einer kardialen Ursache innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn definiert wird [10] [97] [100] [108].

Die Mehrzahl ventrikulärer Tachykardien (80-90%) tritt im Zusammenhang mit einer strukturellen Herzerkrankung auf [65]. Hier sei vor allem die ischämische

und die dilatative Kardiomyopathie, sowie das Auftreten von VTs nach herzchirurgischen Eingriffen als Ursache erwähnt. Als seltene strukturelle Erkrankung ist hier ebenfalls die Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (ARVD) zu nennen.

Daneben gibt es eine geringere Anzahl von Patienten mit ventrikulären Tachykardien, bei denen keine strukturelle Herzerkrankung nachweisbar ist. Insbesondere ist hier das Auftreten ventrikulärer Tachykardien bei familiär vererbten, genetischen Defekten von Ionenkanälen der Herzmuskelzellen zu erwähnen. Hierzu gehören bestimmte Formen des Long-QT-Syndroms als genetisch vererbter Ionenkanaldefekt. Des Weiteren spielt das Brugada-Syndrom eine Rolle, das eine primär elektrische Erkrankung speziell junger Männer darstellt und zu ventrikulären Tachykardien bis hin zum plötzlichen Herztod führen kann [70].

Nach der ersten Dokumentation von Formen „idiopathischer“ ventrikulärer Tachykardien durch Gallavardin im Jahr 1922 [42] sind zahlreiche Klassifikationen entworfen worden, wobei eine einheitliche Klassifikation bisher nicht erzielt wurde [65]. Idiopathische VTs treten bei Herzgesunden auf und sind meist fokaler Genese, das heißt, sie entstehen an umschriebenen Stellen des Myokards mit erhöhter Automatie [17]. Sie sind in ca. 80% der Fälle im rechtsventrikulären Ausflusstrakt lokalisiert und können mit Betablockern oder durch Gabe von Calciumantagonisten vom Verapamil-Typ mit guter Prognose behandelt werden. Bei deren Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit kann die Indikation zur RF-Ablation gestellt werden, die sich bei 80-90% der Patienten als kurativ erweist [128].

Neben der Einteilung der VT nach strukturellen und idiopathischen Ursachen ist eine weitere Einteilung nach dem Tachykardietypus möglich. Wie auch bei den supraventrikulären Tachykardien lassen sie sich in Tachykardien mit pathologischer Impulsbildung in ektopen Kammermyokardzellen (abnorme Automatie vs. getriggerte Aktivität) und auf Reentrymechanismen basierende Kammertachykardien untergliedern [32]. Die Reentrymechanismen spielen hierbei mit einem Anteil von 80-90% aller VTs eine wesentlich größere Rolle.

Die Prognose bei ventrikulärer Tachykardie hängt stark von der kardialen Grunderkrankung ab. Zeigt sich eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie innerhalb der ersten 6 Wochen nach einem Myokardinfarkt, so ist sie mit einer Mortalität von 75% innerhalb eines Jahres vergesellschaftet. Patienten ohne Herzerkrankung hingegen, die eine uniforme (monomorphe) ventrikuläre Tachykardie aufweisen, haben eine gute Prognose und ein sehr niedriges Risiko für einen plötzlichen Herztod [81].

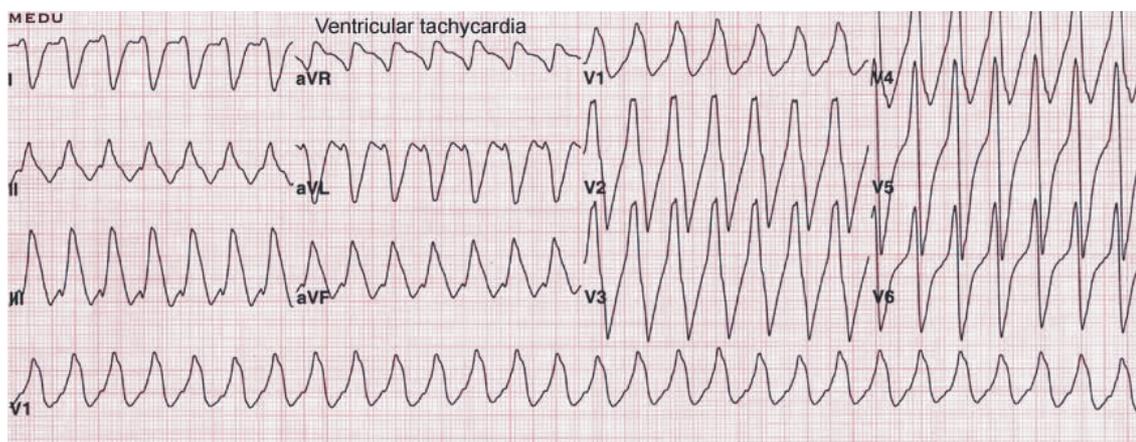


Abbildung 8: EKG bei monomorpher, ventrikulärer Tachykardie. Es imponieren breite, regelmäßige Kammerkomplexe.

Eine suffiziente Behandlung der VT besteht primär in der Behandlung einer meist vorhandenen Grunderkrankung (z.B. Myokardinfarkt). Bei der antiarrhythmischen Rezidivprophylaxe sollte aufgrund der proarrhythmogenen Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Therapie genau abgewogen werden. Dies hat eindrucksvoll die CAST-Studie gezeigt, in welcher die Mortalität durch ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei Patienten nach Herzinfarkt im Antiarrhythmika-Kollektiv um das 3,5-fache gegenüber dem Placebo-Kollektiv erhöht war [20]. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass unter Mexiletin und Phenytoin (Klasse Ib) noch 80%, unter Lidocain (Klasse Ib) und Chinidin (Klasse Ia) noch bis zu 90% der Arrhythmien durch Stimulation auslösbar waren [140]. Die besten Ergebnisse konnten bei Klasse-III-Antiarrhythmika (Hauptvertreter: Amiodaron und Sotalol) erzielt

werden, welche je nach Autor 50% [140] bzw. 70% [137] Suppression und ein Proarrhythmierisiko von nur 2% aufwiesen [137]. Trotzdem bietet die antiarrhythmisch medikamentöse Therapie alleine keinen ausreichenden Schutz vor dem plötzlichen Herztod [37]. Der momentane Behandlungsstandard ventrikulärer Tachykardien bei struktureller Herzkrankheit stellt die Versorgung mit einem implantierbaren Cardioverter/Defibrillator (ICD) in Kombination mit einer meist adjuvanten Antiarrhythmikatherapie dar. Ablative Verfahren kommen nur in Einzelfällen zur Anwendung und setzen sehr aufwendige Mappingverfahren und viel Erfahrung der durchführenden Kardiologen voraus.

1.2.2 Kammerflimmern (VF)

Diese Rhythmusstörung tritt vor allem bei Patienten mit strukturellen, insbesondere mit ischämischen Herzerkrankungen auf. Wird eine ventrikuläre Tachykardie bei ausreichendem Schlagvolumen und Perfusionsdruck toleriert, so ist das Überleben des Flimmerzustandes über einen minimalen Zeitraum hinaus nicht möglich. Kammerflimmern entspricht nur noch einem unkontrollierten Faszikulieren des Herzmuskels ohne Pumpfunktion [37], was funktionell einem Herzstillstand gleichkommt. Initial kann man bei Patienten mit Kammerflimmern oft eine schnelle ventrikuläre Tachykardie finden, die durch eine ventrikuläre Extrasystole ausgelöst wird und rasch zu Kammerflimmern degeneriert.



Abbildung 9: Initial Sinusrhythmus, welcher durch eine ventrikuläre Extrasystole in eine ventrikuläre Tachykardie konvertiert und später in Kammerflimmern degeneriert.

Prinzipiell kann Kammerflimmern jedoch auch durch das Einfallen einer vorzeitigen Erregung in die vulnerable Phase der Repolarisation sofort auftreten, was häufig bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt oder Ischämie geschieht [81]. Pathophysiologisch spaltet sich bei der Degeneration einer VT zu Kammerflimmern der „stabile“ Erregungskreis in multiple Reentry-Impulse auf, was als „Fraktionierung in mehrere asynchrone Reentrykreise“ beschrieben wurde [134]. Die einzige suffiziente Therapiemöglichkeit stellt die elektrische Defibrillation dar.

1.3 Therapiemethoden tachykarder Herzrhythmusstörungen

Während die Behandlung von Herzrhythmusstörungen noch bis vor 20 Jahren eine Domäne der Antiarrhythmika und in speziellen Fällen der Rhythmuschirurgie war, steht die Therapie heute auf den zwei Hauptsäulen Medikation und Ablation bei supraventrikulären Rhythmusstörungen bzw. Medikation und ICD bei ventrikulären Tachykardien.

1.3.1 Antiarrhythmisch medikamentöse Therapie

Die Stärke der Antiarrhythmika lag und liegt auch heute noch in der Akuttherapie tachykarder Herzrhythmusstörungen [67].

Klasse Ia-c	Blockierung des schnellen Natrium-Kanals
Klasse II	Blockierung der adrenergen β -Rezeptoren
Klasse III	Blockierung des repolarisierenden Kaliumstroms
Klasse IV	Blockierung langsamer Calcium-Kanäle

Das Klassifizierungssystem der Antiarrhythmika beruht auf den elektrophysiologischen Effekten (Blockierung von Ionenkanälen) der einzelnen Stoffgruppen am Myokard und wurde 1970 von Vaughan Williams [147] vorgeschlagen. Es werden vier Klassen von Antiarrhythmika unterschieden, wobei sich die Klasse I nochmals in drei Untergruppen (A bis C) unterteilen lässt. Allen Stoffklassen ist gemeinsam, dass sie die Erregungsbildung, Erregungsleitung und Erregungsrückbildung in den Myokardzellen unterschiedlich beeinflussen. Insgesamt hat sich gezeigt, dass sich sowohl supraventrikuläre Tachykardien als auch ventrikuläre Tachykardien auf längere Zeit nur unbefriedigend medikamentös therapieren lassen. Hinzu kommen die nicht unerheblichen Nebenwirkungen vor allem bei der Langzeittherapie [123][149].

1.3.2 Rhythmuschirurgische Therapie

Seit der Etablierung der transvasalen Katheterablation von Herzrhythmusstörungen und des implantierbaren Cardioverter/Defibrillators stellt die chirurgische Therapie von Arrhythmien keine bedeutende Therapieform mehr dar. Bei allen rhythmuschirurgischen Eingriffen handelt es sich in der Regel um Eingriffe am offenen Herzen mit Thorakotomie und dem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine. Dabei ist alleine das intra- und postoperative Komplikationsrisiko (bis zu 20%), wie das Auftreten eines Postkardiotomie-syndroms, einer Verschlechterung der Pumpfunktion und dem Neuentstehen von Arrhythmien, sehr hoch [46][98][116]. Weiterhin setzt jeder chirurgische Eingriff ein intraoperatives Mappingverfahren voraus, um das arrhythmogene Substrat für die chirurgische Intervention genau lokalisieren zu können [27]. Diese Voraussetzungen bedingen, dass rhythmuschirurgische Eingriffe nur an wenigen dafür speziell ausgerüsteten Zentren durchgeführt werden können. Trotzdem war die Rhythmuschirurgie bis vor etwa 10-15 Jahren noch die einzige Alternative zur medikamentösen Therapie. Seit 1968 konnten beispielsweise akzessorische Bahnen beim Wolff-Parkinson-White Syndrom chirurgisch durchtrennt werden [23][136]. Bei endokardialem wie auch bei epikardialem operativem Eingriff wurden über Erfolgsraten von 90-100% mit

einer Letalität von 0-2% berichtet [40][136]. Ebenfalls konnten gute Ergebnisse bei der chirurgischen Therapie von medikamentös therapierefraktären AV-Knoten-Reentrytachykardien erzielt werden [26].

Zur Behandlung ventrikulärer Tachykardien werden derzeit noch vereinzelt zwei Operationsverfahren angewandt. Bei der endomyokardialen Zirkumzision nach Giraudon [45] (modifiziert durch Ostermeyer 1981 [115]) wird versucht, das arrhythmogene Substrat durch Umschneiden elektrisch zu isolieren. Bei der subendokardialen Resektion nach Josephson hingegen wird durch Abtragen einer 2-3mm starken Endokardschicht versucht, das arrhythmogene Gewebe zu eliminieren [45]. Beide Operationsmethoden haben eine vergleichbare Erfolgsrate von 53-85%. Werden zusätzlich intraoperativ Cryo- oder Laserablation eingesetzt, so können bis zu 94% der Patienten zur Rezidivfreiheit geführt werden. Die perioperative Mortalität liegt im Mittel bei etwa 12% [11][45][115]. Wichtige Voraussetzung ist auch hier die genaue Lokalisation des arrhythmogenen Areals. Liegt der Ursprung intramural, transmural oder epikardial, so können weder die endokardiale Resektion noch die endomyokardiale Zirkumzision die wichtigen Teile des Reentrys erreichen und zerstören. Schwierig, wenn nicht sogar unmöglich ist die chirurgische Therapie bei Arrhythmien ohne lokalisierbares pathologisches Korrelat [37].

1.3.3 Katheterablation

Mit der Einführung der transvasalen Katheterablation wurde ein wichtiges, nichtoperatives Verfahren zur Behandlung therapieresistenter Arrhythmien geschaffen. Das Prinzip besteht in der Lokalisierung eines Tachykardiefokus oder einer elementaren Struktur eines Reentrys mit Hilfe der Kathetertechnik und einer anschließenden Energieapplikation an dieser Stelle. Dadurch kann eine umschriebene Nekrosezone induziert und damit die Tachykardie supprimiert werden

Die Idee zur elektrischen Ablation arrhythmogener Strukturen mit Hilfe der Kathetertechnik entstand 1979 durch einen Zufall. Vedel et al. konnten während einer elektrophysiologischen Katheteruntersuchung das plötzliche Auftreten

eines AV-Blockes °III beobachten, nachdem sie versucht hatten eine laufende Tachykardie durch eine Gleichstromkardioversion zu terminieren. Bei der Schockabgabe kam es durch zufälligen Kontakt einer Kardioversionselektrode mit einem intrakardial am His-Bündel liegenden Katheter zu einer akzidentellen Zerstörung der AV-Überleitung [148]. Aufgrund dieser Entdeckung begann die Erforschung intrakardial applizierten Gleichstroms über transkutane Katheter zur Therapie von Herzrhythmusstörungen. 1982 konnten die Arbeitsgruppen um Gallagher und Scheinmann zum ersten Mal klinisch diese neue Technologie mit Erfolg am Patienten einsetzen [41][132]. Bald wurde klar, dass eine Ablation durch Gleichstrom mit einer hohen Erfolgsquote von ca. 96% bei der Ablation akzessorischer Bahnen [150] bzw. 75% bei der Ablation der AV-Überleitung [36] assoziiert war. Allerdings wies die Methode durch die schlechte Steuerbarkeit der applizierten Energie eine Morbidität von 7% und eine Mortalität von 2% auf. Weiterhin konnten Thrombenbildung [36][91] bis hin zu Ventrikelperforationen mit Tamponaden und akutem Pumpversagen beobachtet werden. Auch im weiteren klinischen Verlauf kam es zu einer signifikant erhöhten Zahl von Todesfällen, die am wahrscheinlichsten durch die Induktion neuer arrhythmogener Myokardareale und hierdurch bedingtes Kammerflimmern zu erklären waren [8]. Eine von Evans 1992 veröffentlichte Studie zur Sicherheit der Gleichstromablation ergab mit einer Mortalität von 5,1% bei 136 Patienten nach AV-Ablation im Langzeitverlauf eine nur unzureichende Sicherheit dieses Verfahrens [35].

Parallel mit der Anwendung der Gleichstromablation begannen einige Arbeitsgruppen mit der experimentellen Erforschung und Entwicklung alternativer Energieformen. Im Vordergrund stand die Ablation mit hochfrequentem Wechselstrom (Radiofrequenzstrom: 30kHz-300MHz [125]). Diese wurde erstmals experimentell im Tierversuch durch Hoyt et al. mitte der achtziger Jahre eingesetzt [68] und 1987 erstmals erfolgreich durch Borggrefe et al. klinisch im Rahmen einer Ablation bei einer akzessorischen Leitungsbahn durchgeführt [11]. Das Verfahren versprach einige wesentliche Vorteile zur bisher angewandten Gleichstromtechnik. Bei einer Frequenz von über 300kHz treten keine Depolarisationen von Muskelzellen bzw. Nervenzellen mehr auf

(fehlender faradayscher Effekt), was bedeutet, dass ohne schmerzhafte Muskelkontraktionen dieses Verfahren auch ohne Narkose angewandt werden kann. Weiterhin ist die Energie sehr gut dosierbar, was eine sehr umschriebene Nekrosebildung zur Folge hat, die direkt im Bereich der Katheterspitze stattfindet.

Die Hochfrequenzkatheterablation hat sich heute zum Mittel der Wahl bei der Therapie vieler Formen von Herzrhythmusstörungen entwickelt und wird mit hohen Erfolgs- und geringen Komplikationsraten in großen kardiologischen Zentren routinemäßig angewandt.

Im Folgenden werden die Therapieoptionen mit Hilfe moderner Katheterablation an den oben beschriebenen Herzrhythmusstörungen im Detail dargestellt.

Vorhofflimmern

Eine kurative Therapie durch die Katheterablation ist bisher noch nicht sicher reproduzierbar möglich. Durch die vielfältigen pathophysiologischen Ursachen und die komplexen Mapping-Prozeduren konnte die RF-Katheterablation in der klinischen Routine bis heute noch nicht etabliert werden.

In neuester Zeit haben sich zwei hauptsächliche Ablationsstrategien etabliert: Die Triggerelimination versucht auslösende atriale Extrasystolen (meistens innerhalb der Pulmonalvenen) zu identifizieren und durch fokale Hochfrequenzstromapplikation auszuschalten oder innerhalb der Pulmonalvenen zu isolieren. Durch die Substratmodifikation als zweite Strategie sollen mit der Anlage langer Ablationslinien die Eigenschaften des Vorhofmyokards so verändert werden, dass Vorhofflimmern nicht mehr aufrechterhalten werden kann [78].

Der Erfolg dieser komplexen Verfahren hängt stark von der Erfahrung des durchführenden Kardiologen ab. Bei der Kombination aus Isolation der Pulmonalvenenostien und aus Substratmodifikation werden von Hocini et al. beispielsweise Erfolgsraten von 75% bei chronischem und 82% bei paroxysmalem Vorhofflimmern beschrieben [62]. Insgesamt differieren die Erfolgsraten bei der sogenannten Pulmonalvenenisolation stark je nach

Arbeitsgruppe. So werden von Ernst et al. 74% [33], von Pappone et al. 83% [118] Primärerfolge nach der Isolation angegeben. Beide Behandlungskonzepte müssen ihre Effektivität noch im Rahmen von sorgfältigen Nachbeobachtungsstudien beweisen, bevor sie für den generellen Einsatz bei Patienten mit Vorhofflimmern empfohlen werden können [34]. Die Weiterentwicklung bereits bestehender Ablationstechniken sowie die Neuentwicklung alternativer Ablationstechniken lassen jedoch vor allem bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung auf eine Verbesserung dieses kurativen Therapieansatzes in den kommenden Jahren hoffen.

Alternativ berichten Haissaguerre et al. über 3 Fälle von durch Mapping belegte Sonderformen von Vorhofflimmern mit erfolgreicher RF-Ablation in der posterior-septalen Region rechts-atrial [55] [122].

Eine palliative Therapie von Vorhofflimmern durch RF-Katheterablation bei einer hochsymptomatischen Teilgruppe von Patienten ist heute durch AV-Knoten-Ablation mit konsekutiver VVI-Schrittmacherimplantation sicher möglich. Das Vorgehen bei der AV-Knoten-Ablation gleicht dem anterioren Zugang zur AV-Knoten-Modifikation. Bei dieser Prozedur sind Erfolgsraten von >90% erreichbar [84]. Bei frustraner Ablation vom rechten Vorhof aus lässt sich der AV-Knoten auch retrograd über die Aorta, mit Positionierung der Elektrodenspitze direkt unterhalb der Aortenklappe in posteriorer Position, mit Nachweis eines His-Bündel-Potentials erfolgreich abladieren [64][122]. Da den so abladerten Patienten ein kumulatives Risiko für die Schrittmacherimplantation (Lebensdauer der Batterien 4-6 Jahre) zugemutet wird, empfiehlt sich eine strenge Indikationsstellung. Sie sollte, wenn umgehbar, nicht bei Patienten unterhalb des 50. Lebensjahres vorgenommen werden [122].

Eine weitere Therapieoption im Sinne der sogenannten Hybridtherapie besteht aus einer Konversion des Vorhofflimmerns durch antiarrhythmische Therapie (vor allem mit Klasse-Ic- oder -III-Antiarrhythmika) zu Vorhofflattern, das anschließend kurativ durch die Anlage einer bidirektionalen Isthmusblockade zu behandeln ist und eine weitere lebenslange Einnahme des Antiarrhythmikums voraussetzt (Hybrid-Modell s. 1.1.1).

Vorhofflattern

Bei der Behandlung von Vorhofflattern wird heute nahezu ausschließlich die Therapie durch Katheterablation angewandt. Da es sich bei Vorhofflattern um einen Makroreentry-Mechanismus handelt, muss eine kritische Zone des Reentrys via Ablation blockiert werden. Der geeignetste Ort ist hierbei der Bereich des Isthmus zwischen Vena cava inferior und Trikuspidalanulus [24][25]. Dieses Verfahren zeigt eine Erfolgsrate von über 95% (Schema siehe unter 1.1.2). Allein erfolgversprechend bei diesem Verfahren ist die Induktion einer nicht unterbrochenen, linearen Läsion zwischen diesen anatomisch isolierenden Strukturen. Nur so kann der kreisende Impuls in beiden möglichen Flussrichtungen unterbunden werden (bidirektionaler Block). Um die Kontinuität der Nekroselinie zu erreichen, werden in zunehmenden Maße Katheter mit längeren Elektrodenspitzen ($\geq 8\text{mm}$) eingesetzt, da von diesen eine technisch einfachere Induktion langer Läsionslinien erwartet wird.

AVNRT

Mit einer kurativen Erfolgsrate von 90 – 98%, einer Rezidivrate von 0 – 15% und dem Risiko einer konsekutiv höhergradigen AV-Blockierung von ca. 1% stellt die Katheterablation ebenfalls bei der AV-Knoten-Reentrytachykardie heute die Therapiemethode der Wahl dar [141]. Bevorzugt wird die Ablation der langsamen Leitungsbahn (slow-pathway - Ablation). Anatomisch wird hierbei der Katheter im Bereich der Insertionsstelle der langsamen Leitungsbahn am posterioren Vorhofseptum positioniert. Tritt während der Energieabgabe ein akzelerierter, junktionaler Rhythmus auf, deutet dies auf die Nähe des Katheters zum AV-Knoten hin und ist somit ein Indikator für eine erfolgreiche RF-Strom-Abgabe. Bei Auftreten einer ventrikuloatrialen Dissoziation während dieser junktionalen Rhythmen ist die Energieapplikation sofort zu unterbrechen, da sie ein erhöhtes Risiko einer höhergradigen AV-Blockierung anzeigt [79]. Von der Ablation der schnellen Leitungsbahn mit Insertion am hohen Septum (anteroseptal) ist man in den letzten Jahren bei einer erhöhten Inzidenz an hochgradigen AV-Blockierungen gegenüber der Slow-pathway-Ablation trotz

einer etwas geringeren Rezidivrate abgekommen [121]. Trotz der hohen Erfolgsraten muss jedoch die Indikation zur Slow-Pathway-Katheterablation durch das mögliche Auftreten eines AV-Blockes III° mit folgender obligater Schrittmacherimplantation streng gestellt werden. Zusätzliche Risikofaktoren für eine konsekutive AV-Blockierung sind Adipositas, vorangegangene Herzoperationen mit anatomischen Strukturänderungen, die hypertensive Herzkrankheit und die Anwendung des Verfahrens durch unerfahrene Katheterisierer [121].

WPW-Syndrom

Das WPW-Syndrom stellt heute ebenso eine primäre Indikation zur Katheterablation dar. Mit einer kurativen Erfolgsrate von >90% und Rezidivraten von 3-10% ist diese allen anderen Therapieformen überlegen. Behandelt werden Patienten mit symptomatischen Tachykardien und Patienten ohne Symptomatik mit Risikoberufen oder plötzlichem Herztod in der Familienanamnese [141]. Bei Kindern ist die Indikation strenger zu stellen [55].

Während einer elektrophysiologischen Untersuchung wird durch intrakardiales Mapping die Lokalisation der akzessorischen Bahn festgestellt. Empirisch befinden sich >50% der Leitungsbahnen in der freien Wand zwischen linkem Vorhof und linker Kammer, 25% posteroseptal, 15% in der freien Wand des rechten Herzens und 5% anteroseptal [141]. Rechtsseitige Leitungsbahnen werden am besten via Vena femoralis über die untere Hohlvene, anteroseptale evtl. über die Vena cava superior erreicht. Links lokalisierte akzessorische Bahnen werden entweder retrograd transarteriell oder transseptal vom rechten Vorhof aus mit ähnlichen Erfolgsraten angegangen. Die meisten Rezidive treten nach Pitschner et al. früh auf [122]. Nach 3 Monaten Rezidivfreiheit kann von einem kurativen Behandlungserfolg von 99,8% ausgegangen werden [132]. Rezidive treten gehäuft bei Patienten mit Lokalisation der Leitungsbahn im septalen-, im anterioren- und lateralen Bereich des rechten Herzens auf. Hier besteht die Schwierigkeit, den Ablationskatheter während der Energieabgabe stabil zu platzieren [73][146].

Ektope atriale Tachykardien

Die Ablation ektoper atrialer Tachykardien setzt ein oft aufwendiges Mappingverfahren zur Lokalisation des Tachykardiefokus voraus. Hier können vor allem dreidimensionale Mapping-Techniken wie beispielsweise das CARTO-System von Vorteil sein.

Der Fokus findet sich häufig im Bereich anatomischer Strukturen wie der Crista terminalis, der Klappenringe, der Einmündung der Pulmonalvenen und Hohlvenen sowie am Ansatz der Herzohren. Kann der Ort der Tachykardieentstehung genau lokalisiert werden, zeigt eine Katheterablation in diesem Bereich einen hohen kurativen Effekt mit einer geringeren Rezidivquote [114].

Ventrikuläre Tachykardien

Auch bei ventrikulären Tachykardien stellt die RF-Ablation gegenüber der Therapie mit implantierbarem Cardioverter/Defibrillator in Kombination mit Antiarrhythmika ein potentiell kuratives Therapieverfahren dar. Leider gestaltet sich die Ablation hier, im Gegensatz zu den supraventrikulären Arrhythmien, oft wesentlich schwieriger. Voraussetzung für eine erfolgreiche Ablation ist die exakte Lokalisation der Tachykardie, d.h. des Fokus oder des Reentrykreises, die mit Hilfe moderner Mappingmethoden vorgenommen werden kann. Hierfür muss die Tachykardie im elektrophysiologischen Labor durch programmierte Ventrikelstimulation auslösbar sein und ebenso während der Lokalisationsdiagnostik vom Patienten hämodynamisch toleriert werden. Der spontane Übergang in raschere und polymorphe Tachykardien erschwert das Mapping ebenso wie das Vorhandensein mehrerer morphologischer Formen [142]. Nur bei umschriebenen Ursprungsorten und monomorphen Tachykardien, wie bei Patienten mit idiopathischen ventrikulären Tachykardien aus dem RVOT oder LVOT [87][89] oder nach Korrektur kongenitaler Vitien [47], ist die Technik der RF-Katheterablation mit einer hohen Akut- und Langzeiterfolgsrate assoziiert. Da eine genaue Lokalisationsdiagnostik beim Vorliegen struktureller Herzkrankheiten, wie bei dilatativer Kardiomyopathie

[90], bei Myokardinfarkt [12][106] oder bei Vorliegen multipler Tachykardien, nur schwer möglich ist, konnte sich in diesem Zusammenhang bis heute die Therapie mit RF-Ablation trotz komplexer Mappingsysteme noch nicht als Therapie der ersten Wahl etablieren. Insbesondere können sich Schwierigkeiten bei der Ablation ergeben, wenn die Tachykardie nicht subendokardial sondern epikardial oder intraseptal lokalisiert ist, was in einer Untersuchung von Kaltenbrunner et al. mit insgesamt 28 Patienten bei 32% der Tachykardien der Fall war [82]. Mit konventionellen RF-Ablationskathetern lässt sich hier oft weder eine ausreichende Läsionsfläche noch –tiefe erreichen [39][16][130]. Leider liegen bis heute nur Studien mit kleinen Fallzahlen zur Katheterablation von VTs vor. Bei der Ablation ventrikulärer Tachykardien variieren die Akuterfolgsraten zwischen 40% [143] und 76% [85]. Stevenson et al. abladierten Patienten mit multiplen ventrikulären Tachykardieformen (im Mittel 3,6 pro Patient), wobei alle auslösbaren Tachykardien interventionell angegangen wurden. Im Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten ließen sich Rezidive in mehr als 30% der Fälle beobachten. Auch die Mortalität konnte in einer Studie von Willems et al. [153] in einem Follow-up von im Mittel 18 Monaten nicht signifikant gesenkt werden. Sie betrug in einem Kollektiv von n=67 Patienten in der Gruppe der erfolgreich abladierten Patienten 12% vs. 16% bei nicht erfolgreicher Ablation. Der Grund hierfür ist neben der Gefahr des plötzlichen Herztodes auch die Wirkung anderer ablationsunabhängiger Faktoren, wie etwa die Progression einer Herzinsuffizienz.

Aufgrund der begrenzten Zahl der bisher behandelten Patienten ist das Risiko der Katheterablation ventrikulärer Tachykardien nicht abschließend zu beurteilen [153]. Schwere Komplikationen wurden bei bis zu 10% der Patienten beobachtet [12][143]. Am häufigsten wurde über das Auftreten meist transienter zerebraler Perfusionsstörungen und AV-Blockierungen berichtet [12][143].

1.4 Klinische Evaluierung des Ablationserfolges

Im klinischen Alltag gilt eine Katheterablation als erfolgreich, wenn die zu behandelnde Rhythmusstörung nach der Ablation durch programmierte Stimulation nicht mehr auslösbar ist. Ebenso kann die Terminierung einer laufenden Tachykardie während der Ablation als Hinweis auf Erfolg gewertet werden.

Es existieren jedoch physikalische Parameter, die während der Ablation „online“ registriert werden können und ebenso Prädiktoren für den Ablationserfolg darstellen.

1.4.1 Temperaturmessung

Im klinischen Alltag wird die Temperatur während der Ablation mit einem Temperatursensor in der Spitzenelektrode des Katheters (Thermistor) gemessen. Dies ist vor allem von Bedeutung, um Temperaturen an der Katheter-Gewebe-Grenze von $>100^{\circ}\text{C}$ zu vermeiden und damit einer Überhitzung des Gewebes vorzubeugen. Bei der temperaturgesteuerten Ablation wird im Ablationsgenerator vor der Stromabgabe ein bestimmter Temperatur-Zielwert vorgewählt. Durch eine automatisierte Dosierung der Leistung wird dieses Temperaturmaximum nicht überschritten.

1.4.2 Impedanzmessung

Die Impedanz ist der elektrische Widerstand zwischen Anode und Kathode d.h. zwischen Ablationselektrode und Indifferenzelektrode (unipolarer Ablationsmodus) am Rücken des Patienten. Er berechnet sich aus der Summe von Ohmschem, kapazitivem und induktivem Widerstand. Der Ohmsche Widerstand wird nach der Formel $R=U/I$ errechnet, wobei U die Spannung und I die Stromstärke sind. Da bei der Anwendung der Radiofrequenzablation die kapazitiven Widerstände vernachlässigbar gering sind, entspricht die Impedanz dem Ohmschen Widerstand, der sich in diesem Fall aus den Wirkwiderständen

der metallenen Leiter und Elektroden, des biologischen Gewebes und des Generatorinnenwiderstands zusammensetzt.

Bei der klinischen Anwendung der Katheterablation spielt die Impedanzmessung eine wichtige Rolle. Die Messung der Präablationsimpedanz (Impedanz bei positioniertem Katheter vor Beginn der Ablation) gibt Aufschluss, ob der Ablationskatheter ausreichenden Kontakt zum Myokard hat. Dies basiert auf dem physikalischen Prinzip, dass biologische Gewebe unterschiedlich schnell und in charakteristischer Weise Strom leiten. Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass die spezifischen Widerstände für den Herzmuskel höher sind als für Blut [43].

Während der Gewebeerwärmung bei der Ablation sinkt die Impedanz typischerweise um Werte von 5 bis 10Ω ab [53][30]. Beim Auftreten stärkerer Impedanzabfälle während der Ablation, gleichbedeutend mit einem starken Anstieg der Temperatur intramyokardial, steigt das Risiko eines plötzlichen Impedanzsprunges nach oben stark an [66]. Dieser Impedanzsprung wird durch eine Koagelbildung an der Katheterspitze bei Temperaturen von $>100^\circ\text{C}$ ausgelöst. Eine klinische Studie konnte zeigen, dass bei einem Impedanzabfall von $>13\Omega$ ein Impedanzsprung mit einer Sensitivität von 82% und einer Spezifität von 80% zu erwarten ist [66]. Der positiv prädikative Wert betrug für diesen Parameter 28%. So eignet sich die Messung der Ablationsimpedanz neben der Temperaturmessung ebenso, um die Erhitzung des Myokardgewebes zu beurteilen und somit eine Überhitzung und Perforation zu vermeiden.

1.4.3 Kinetik des Nekrosewachstums

Bei fest vorgegebenem Temperaturzielwert wird 90% der gewählten Temperatur nach $2,2 \pm 3,0\text{s}$ erreicht [94], danach stellt sich ein Steady-state-Zustand ein. Die Wärme im katheternahen Myokard entsteht als Widerstandswärme bei hoher Stromdichte an der Kontaktstelle des Katheters mit dem Myokardgewebe. In tieferen Gewebeschichten hingegen findet die Erwärmung langsamer statt, da der Prozess der passiven Wärmeleitung hier

wesentlich mehr Zeit beansprucht. Somit ist das Läsionswachstum in den ersten Sekunden sehr schnell, verlangsamt sich jedoch im weiteren Verlauf stark. Dieses Nekrosewachstum kann am besten durch eine monoexponentielle Funktion beschrieben werden [110]. In-vitro- und In-vivo-Studien haben gezeigt, dass nach 7 bis 10s einer Wechselstromapplikation die Nekrosen die Hälfte ihrer Maximalausdehnung erreichen und dass die maximalen Läsionsgrößen nach 30 bis 40s erreicht werden [53][154][155].

1.5 Limitierungen der konventionellen Kathetertechnologie

Die Anwendung der Hochfrequenzkatheterablation bei Tachyarrhythmien hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und kann bei einigen Formen der tachykarden Herzrhythmusstörungen mit hohen kurativen Erfolgsraten eingesetzt werden. Trotzdem stößt diese Technik immer wieder deutlich an die Grenzen ihrer Anwendbarkeit. Gerade die Ablationstherapie bei Vorhofflimmern ist neben der Ablation von ventrikulären Tachykardien noch schwierig. Wird bei ersterer versucht mit dem Elektrodenkatheter lange, lineare Nekroselinien zu erzeugen, ist bei der Ablation von ventrikulären Tachykardien oft das Erreichen tiefer, transmuraler Nekrosen für den Ablationserfolg notwendig. Diesen Anforderungen werden herkömmliche Kathetertechnologien bisher nur bedingt gerecht.

Die Ablationsleistung kann bei zu geringen Nekroseausmaßen nicht beliebig gesteigert werden, da die Gefahr einer Myokardüberhitzung mit Gasblasenbildung, die Entstehung von Blutkoageln an der Katheterspitze bis hin zur Geweberuptur in hohen Leistungsbereichen sehr groß wird.

Die Optimierung der bisherigen Kathetertechnologie und ihre Erweiterung wird somit in den kommenden Jahren einen hohen Stellenwert in der klinischen Forschung einnehmen. Neue Kathetergeometrien im Bereich der Hochfrequenzkatheterablation sind in Entwicklung und die Evaluierung

alternativer Energieformen wie Ultraschall, Laser, Mikrowellen und Cryotechnik ist im Gange. Um eine sichere Anwendung am Patienten zu gewährleisten ist eine präklinische Erprobung und Evaluierung dieser Neuerungen unumgänglich.

1.6 Alternative Energiequellen und Ablationstechniken

Trotz vielfältiger Vorteile der Katheterablation mit hochfrequentem Wechselstrom unterliegt diese Technik in bestimmten Fällen den beschriebenen, eindeutigen Limitierungen. Aus diesem Grund wird derzeit intensiv an alternativen Energiequellen geforscht. Hier kommen vor allem Ultraschall-, Mikrowellen-, Laser-, die chemische Ablation und Cryoablation in Betracht [110]. Während die Laserablation gegenüber der RF-Ablation keine nennenswerten Vorteile bietet und sehr teuer ist [110], stellen die übrigen Verfahren in Spezialfällen echte Alternativen zur Hochfrequenzkatheterablation dar. Laser-, Kryo- und die chemische Ablation werden bereits klinisch angewandt. Ultraschall- und Mikrowellenablation sind jedoch bisher nur im Tierexperiment erprobt. Gerade bei der Anwendung von Ultraschall- und Mikrowellenablation spielt die Kathetertechnologie selbst eine limitierende Rolle. Bei der von Brugada et al. [15] vorgestellten intrakoronaren chemischen Ablation mit Ethanol besteht trotz der Vorteile einer initial reversiblen Inaktivierung des Ablationssubstrates durch vorausgehende Injektion gekühlter Kochsalzlösung eine Limitation durch die schlechte Steuerbarkeit (Reflux der zytotoxischen Substanz in andere Gefäßäste) [110]. Dies erklärt die noch geringen Erfolgsraten und hohen Komplikationsraten dieser Methode. Trotzdem sind gerade die Weiterentwicklung der Ultraschall- und der chemischen Ablationsmethoden durch die Möglichkeit der Induktion größerer Läsionen, vor allem im Hinblick auf die Ablation von ventrikulären Tachyarrhythmien, recht vielversprechend [110]. Auch könnte eine Kombination verschiedener

Techniken, wie Ultraschall mit herkömmlichen Elektrophysiologiekathetern, zur gleichzeitigen Darstellung elektro-physiologischer und anatomischer Gegebenheiten, eine Methode der Zukunft sein [48]. Um die Praktikabilität und Einsatzfähigkeit solcher Verfahren beurteilen zu können bedarf es vor dem klinischen Einsatz am Patienten aussagekräftiger Versuchsverfahren, welche eine möglichst genaue Einschätzung der klinischen Wirkung erlauben. Ein solches Verfahren stellt das hier beschriebene Versuchsmodell mit der Hilfe moderner Thermografie dar.

1.7 Ziel der Studie

Zielsetzung dieser Studie war es, einen In-vitro-Messplatz zu entwickeln, mit dem es möglich ist, die thermischen Charakteristika unterschiedlicher Ablationskatheter auf das Myokardgewebe detailliert zu untersuchen und zu analysieren.

Folgende Anforderungen sollten hierbei erfüllt werden:

- Eine mehrdimensionale, farbcodierte, dynamische Darstellung der Temperaturkinetik während der Katheterablation unter standardisierten Bedingungen
- Die möglichst authentische Simulation der physiologischen Parameter während der Katheterablation im klinischen Einsatz
- Eine schnelle, einfache und kostengünstige Methode zur präklinischen In-vitro-Testung neuer Kathetertechniken
- Die Entwicklung eines suffizienten, alternativen Messverfahrens zur Einsparung von Tierversuchen

Exemplarisch sollte das Modell durch die thermodynamische Testung drei verschiedener RF-Kathetersysteme im Rahmen einer experimentellen Studie validiert und die Messgenauigkeit des Versuchsmessplatzes ermittelt werden. Hierfür wurden ein Standard-, ein Large-Tip- und ein gekühlter RF-Katheter verwandt.

2 Material und Methodik

Die grundlegende Idee zu dieser Arbeit war die Entwicklung und Etablierung eines In-Vitro-Versuchsmodells, welches die Realität im Organismus während der RF-Katheterablation möglichst genau abbilden kann. Das Ziel war die qualitative und quantitative Beurteilung der Temperaturphänomene im Myokardgewebe (Gewebequerschnitt) unter dem jeweiligen Ablationskatheter. Da aus Gründen mangelnder Praktikabilität eine Durchführung der Versuche am ganzen, geschlossenen Herzmuskel nicht in Frage kam, entschieden wir uns, die Ablationsenergie auf linksventrikuläre Myokardwürfel mit normierten Abmessungen zu applizieren. Die direkte Umgebung des Myokardwürfels und des Ablationskatheters sollte die physiologischen Zustände im Herzen möglichst exakt und standardisiert simulieren.

2.1 In-vitro-Versuchsaufbau

Das Kernstück des Versuchsaufbaus stellte ein zweigeteiltes Plexiglasbecken mit einem Fassungsvermögen von jeweils 6 Litern dar. In die Frontwand ist ein temperaturpermeables, optisches Medium mit einer Materialstärke von 3mm und einem Durchmesser von 53,5mm eingelassen. Die Radiofrequenzenergie wurde auf Stücke linksventrikulären Schweinemyokards appliziert. Das Myokard stammte von frisch exzidierten Schweineherzen von Schlachttieren des jeweiligen Versuchstags. Die einzelnen Myokardstücke lagen während des Versuchs im Inneren des Beckens und wurden mit einer geeichten Andruckvorrichtung plan gegen das optische Medium gedrückt. Durch eine Vorrichtung, die für eine stabile und flache Auflage der Katheterspitze sorgte, wurde ein Ablationskatheter von oben auf dem Myokardstück positioniert. Eine

kupferne Referenzelektrode befand sich direkt gegenüber der Katheterauflagefläche an der Unterseite des Myokardwürfels und wurde von ihrer Fläche her so gewählt, dass die gemessenen Impedanzwerte zwischen dem Katheter und dieser Flächenelektrode denen in vivo entsprechen. Um möglichst physiologische Bedingungen zu simulieren, wurde das Becken mit isotonischer Kochsalzlösung (NaCl 0,9%) befüllt und diese durch eine Thermostatspumpe (Julabo MP-5, Fa. Julabo Labortechnik GmbH, Seelbach) entsprechend der normalen Körpertemperatur auf einer konstanten Temperatur von $37,0 \pm 1,5^\circ\text{C}$ gehalten.

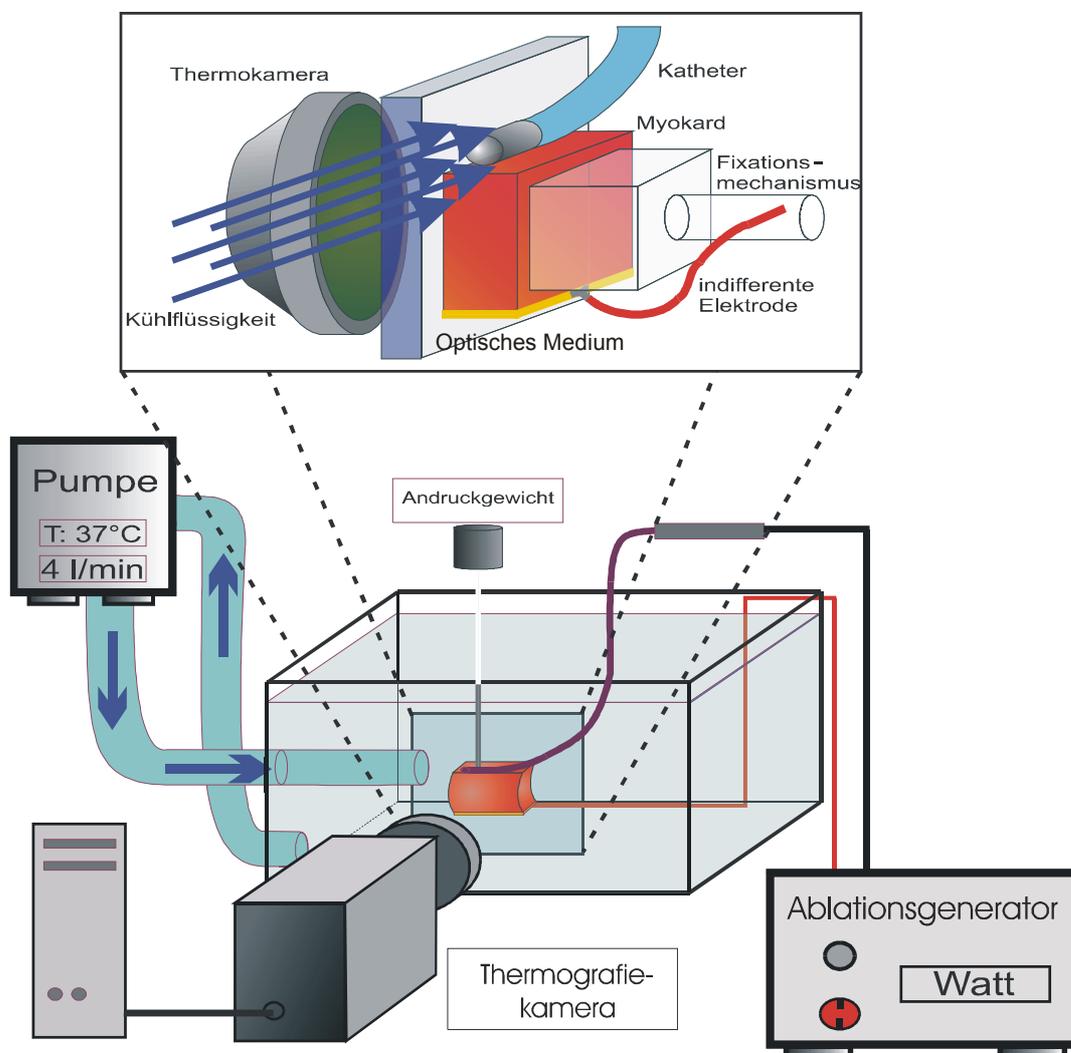


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

Durch ein im Querschnitt halbkreisförmiges Anflutrohr mit 1,0cm Radius (Öffnungsfläche $3,142\text{cm}^2$) erfolgte eine konstante Superfusion mit Kochsalzlösung (4 Liter/min) auf der Myokardoberfläche, was in etwa dem Herzzeitvolumen beim Erwachsenen entspricht. Das Anflutrohr befand sich in einer Entfernung von 20mm zum Ablationsort.

Zur Messung des dynamischen Temperaturverlaufs im Myokardquerschnitt wurde eine Thermografiekamera (AGEMA Thermovision 900, Fa. AGEMA, Danderyd, Schweden) in 15cm Entfernung vor dem optischen Medium außerhalb des Versuchsbeckens positioniert. Durch eine Einzelbildspeicherung kann mit dieser Kamera zu jedem beliebigen Zeitpunkt der Energieabgabe die Temperaturverteilung thermografisch dokumentiert werden. Durch digitale Bildwandlung und eine rechnergestützte Analyse ist es möglich, den Temperaturverlauf im Querschnitt des Myokards mit hoher Auflösung ($\pm 0,1\text{mm}$) farbkodiert darzustellen und die Temperatur an jedem beliebigen Punkt bis auf eine Genauigkeit von $\pm 0,1^\circ\text{C}$ zu bestimmen. Weiterhin können Temperaturminima/-maxima und Isothermen (Zonen mit identischer Absoluttemperatur) lokalisiert, sowie farblich dargestellt werden. Aufgrund von aufgebrachten Eichmarkierungen ist außerdem eine exakte räumliche Vermessung mit einem Millimeterraster möglich.

2.1.1 Optisches Medium

Eines der Kernprobleme bei der Entwicklung des Versuchsmodells war die Tatsache, dass weder Plexi- noch normales Glas für die zu messende thermische Strahlung ausreichend permeabel ist. Die Wahl eines geeigneten optischen Mediums, durch das die Temperaturphänomene im Myokardquerschnitt mit Hilfe der Thermografie messbar gemacht werden konnten, wurde demnach durch mehrere Faktoren bestimmt. Einerseits sollte die Transmission, d.h. die Durchlässigkeit des Materials für Wärmestrahlung, möglichst hoch sein, um an der Oberfläche des Mediums realistische Werte aus dem Inneren des Beckens ableiten zu können. Andererseits musste das

Material wasserbeständig und thermisch stabil sein. Als bestgeeignetes Material zeigte sich hierfür Saphirglas.

2.1.2 Thermokamera

Zur Erfassung und Dokumentation der Temperaturvorgänge im Myokardquerschnitt war eine spezielle Thermografiekamera notwendig. Wir benutzten hierzu das Modell AGEMA Thermovision 900 der Firma AGEMA, Danderyd (Schweden).

Das Prinzip der Temperaturmessung durch die Thermokamera (Scanner) ist die Detektion von Lichtquanten (Photonen) mit Hilfe von Halbleitermaterialien mit unterschiedlichen Dotierungen (gezielte Verunreinigung des Halbleitermaterials mit Fremdatomen zur Beeinflussung der Leitfähigkeit). Die Absorption von Photonen bewirkt eine Erhöhung der Leitfähigkeit oder die Freisetzung von Ladungsträgern (z.B. Elektronen oder „Löcher“) im Halbleiter. Zur Aufnahme eines Temperaturbildes wird die Oberfläche des Messobjektes (hier der Myokardquerschnitt) in zwei Richtungen (horizontal und vertikal) abgetastet („gescannt“) und Punkt für Punkt vermessen.

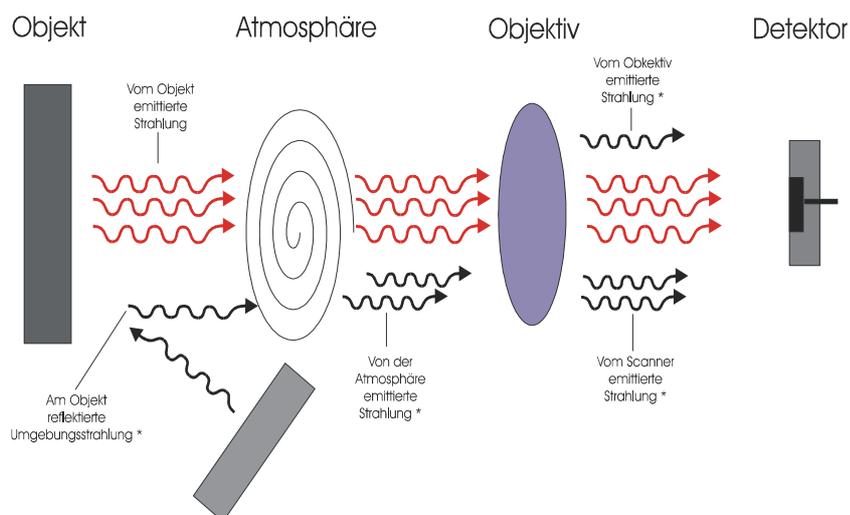
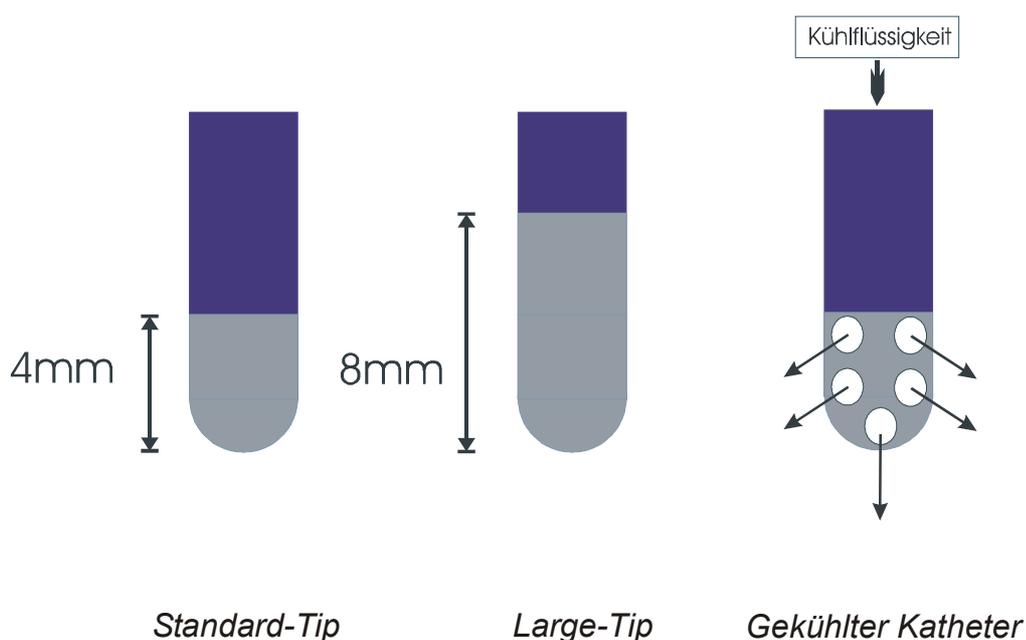


Abbildung 11: Strahlungseinflüsse auf die Thermografiekamera. Die Störstrahlung (*), welche das Messergebnis des Detektors verfälschen würde (schwarze Pfeile), wird rechnergestützt eliminiert.

Der Aufbau des Infrarotbildes entspricht dem eines TV-Bildes. Um eine hohe Empfindlichkeit der Detektoren zu erreichen, müssen diese stark gekühlt werden. Dies konnte bislang nur durch die Verwendung flüssigen Stickstoffs erreicht werden. Mittlerweile ermöglichen neue Kühlverfahren (z.B. Peletier-Elemente), wie in unserem Fall, gute Messungen bei moderaten Kühltemperaturen. Der Temperaturbereich, der von der Thermovision 900-Kamera registriert werden kann, liegt zwischen -20 und $+500^{\circ}\text{C}$. Bei 30°C kann die Temperatur mit $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ genau angegeben werden. Störstrahlung aus der Umgebung und aus der Atmosphäre wird durch eine in die Kamera integrierte Kalibrierungsfunktion rechnerisch eliminiert, so dass sie in der Detektion der zu untersuchenden Temperaturphänomene am Messobjekt keinen Einfluss darstellt. Ebenfalls wird die von der Gerätetemperatur abhängige Eigenstrahlung des Scanners und des Objektivs vom Thermovision 900-System automatisch kompensiert.

2.1.3 Elektrodenkatheter

Folgende RF-Kathetersysteme wurden auf ihre thermodynamischen Eigenschaften während der RF-Ablation untersucht:



- Ablations-Katheter (D-Type) mit 4mm Spitzenelektrode, 7 French Katheterdurchmesser (*Standard-Tip*); Fa. Cordis Webster Inc.; USA
- Ablations-Katheter (J-Type) mit 8mm Spitzenelektrode, 7 French Katheterdurchmesser (*Large-Tip*); Fa. Cordis Webster Inc.; USA
- Gekühlter Ablations-Katheter (Sprinkler) mit 4mm Spitzenelektrode, 7 French Katheterdurchmesser (*Cooled-Tip*); Fa. Medtronic; USA

Jeder aufgeführte Katheter besteht aus einem kunststoffummantelten elektrischen Leiter. Am distalen Ende des Katheters befindet sich eine Metallelektrode (Abbildung). Proximal der Spitzenelektrode befinden sich weitere 3 Ringelektroden (auf der Abbildung oben nicht dargestellt). Über die genannten Metallelektroden können sowohl Impulse im Herzen unipolar (zwischen Elektrodenspitze und Referenzelektrode) als auch bipolar (zwischen den einzelnen Elektroden an der Katheterspitze) registriert (Sensing) und abgegeben (Pacing) werden. Ebenso kann zwischen der Spitzenelektrode und der Referenzelektrode ein hochfrequenter Wechselstrom zur Ablation des arrhythmogenen Substrats abgegeben werden.

In der Elektrodenspitze ist bei jedem Katheter ein Temperatursensor zur kontinuierlichen Temperaturmessung integriert (Thermistor). Jeder Katheter kann kontrolliert über ein sich im Katheter befindliches Seilzugsystem, welches vom distalen Kathetergriff aus bedient wird, gekrümmt und somit intrakardial gesteuert werden.

Das gekühlte Kathetersystem wurde mit Hilfe einer speziellen Hochdruckpumpe mit physiologischer Kochsalzlösung durchströmt. Dieser Durchsatz belief sich auf 20ml/min. Die Kühlung wurde bei jeder Ablation jeweils 10s vor Ablationsbeginn gestartet.

Die Auswahl der RF-Kathetersysteme wurde durch die in der Klinik gestellten Anforderungen bestimmt. So wird der Standard-Katheter vorwiegend zur Ablation bei supraventrikulären Tachykardien eingesetzt. Der Large-Tip-Katheter findet seine Anwendung hauptsächlich bei der Isthmusablation (Vorhofflattern), während der gekühlte Katheter vorwiegend zur Ablation

ventrikulärer Tachykardien und ebenso zur Isthmusablation bei Vorhofflattern eingesetzt wird.

2.1.4 Radiofrequenzgenerator

Als Energiequelle diente ein Radiofrequenzgenerator der Fa. Stockert (EP Shuttle, Stockert GmbH Freiburg) mit einer Arbeitsfrequenz von 500kHz, der sowohl temperatur- als auch leistungsgesteuert betrieben werden kann. Die Ablationsenergie kann entsprechend einer vorwählbaren Leistung (Bereich 0-100W) über eine variable Dauer von 0-120s abgegeben werden.

Zur Überwachung der RF-Ablation wurden während der Energieabgabe folgende Messwerte „online“ angezeigt: aktuelle Temperatur der Katheterspitze, Laufzeit der RF-Abgabe, Spannung, Stromstärke, Leistung, sowie die Impedanz im Ablationsstromkreis. Die Daten wurden auf einen Rechner übertragen und standen nach der Ablation zur weiteren Bearbeitung zur Verfügung.

2.1.5 Ablationssubstrat

Die Ablationen wurden an Schweinemyokard durchgeführt, welches von frisch geschlachteten Tieren des jeweiligen Versuchstages stammte (Ischämiezeit $2 \pm 0,5$ h). Die Exzidate mit einer Größe von 3 x 1 x 1,5cm wurden aus dem linksventrikulären Myokard direkt vor Versuchsbeginn präpariert. Insgesamt wurden für die gesamte Versuchsreihe ca. 40 Schweineherzen präpariert.

2.2 Versuchsdurchführung

Das Versuchsprotokoll sah die Messung der Temperaturkinetik mittels Thermografie sowohl unter zeitlichen als auch räumlichen Gesichtspunkten bei Verwendung der drei beschriebenen Ablationskatheter, sowie die Analyse der

makroskopischen Nekrosedimensionen im Myokardexzidat nach beendeter Ablation vor.

MESSUNG THERMODYNAMISCHER UND ELEKTROPHYSIOLOGISCHER PARAMETER:

Mit jedem Kathetermodell (n=3) wurden RF-Applikationen unterschiedlicher Leistungen durchgeführt (10, 20, 30, 40 und 50W), wobei pro Leistungsstufe mindestens n=7 Applikationen erfolgten. Die Ablationsdauer betrug jeweils 60s. Die Katheterspitze lag plan auf dem Myokard, parallel zum optischen Medium auf. Die Superfusion (NaCl 0,9%; 37°C) wurde bei 4l/min (laminare Strömung über Myokard 0,21m/s) konstant gehalten. Alle Ablationen erfolgten epikardial, um standardisierte Verhältnisse zu erzielen. Während jeder Ablation wurden die maximale Temperatur an der Katheterelektrode (Thermistor) und der Impedanzverlauf während der Ablation dokumentiert. Die Temperaturphänomene wurden während jeder RF-Applikation im Myokardquerschnitt durch die Thermografiekamera registriert und in 5-Sekunden-Intervallen in Form eines farbcodierten Temperaturbildes auf einem Datenträger gespeichert.

MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DER LÄSIONEN:

Nach jeder Ablation wurde der Katheter einer genauen Inspektion unterzogen. Besondere Aufmerksamkeit galt der Erfassung von karbonisierten Gewebsfragmenten.

Zunächst erfolgte die Identifizierung der Nekrose anhand der Begrenzung des weißlich verfärbten, koagulierten Gewebes vom übrigen, dunkelrot erscheinenden Myokard. Danach folgte die Untersuchung des Epikards bezüglich seiner Intaktheit. Epikardrupturen im Nekroseareal wurden ebenso vermerkt wie Karbonisierungen des darunterliegenden Myokards, imponierend in Form von Dunkelfärbung und Verkohlung.

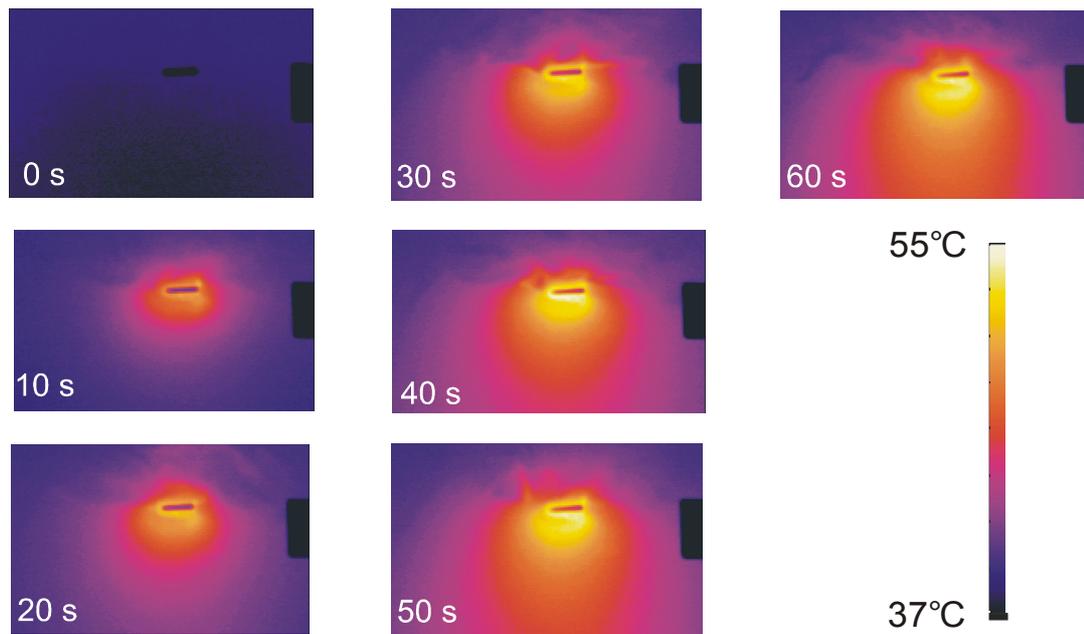


Abbildung 12: Exemplarische, farbcodierte Darstellung der Temperaturverteilung im Myokardquerschnitt während eines Ablationsprozesses mit einem Standard-Katheter bei 50W Ablationsleistung.

Nach einem vertikalen Schnitt durch die Mitte der Nekrose wurden die Läsionsdimensionen mit einer Millimeterschublehre bestimmt.

Das Läsionsvolumen wurde entsprechend der Formel für ein abgeflachtes Ellipsoid berechnet:

$$V = 1/6 \times \pi \times \text{Länge} \times \text{Breite} \times \text{Tiefe}$$

Da versuchsbedingt nur die Hälfte der klinisch relevanten Läsion induziert wurde, musste in Anlehnung an Abbildung 13 für die Volumenbestimmung folgende korrigierte Formel angewandt werden:

$$V = 1/6 \times \pi \times 2C \times B \times A$$

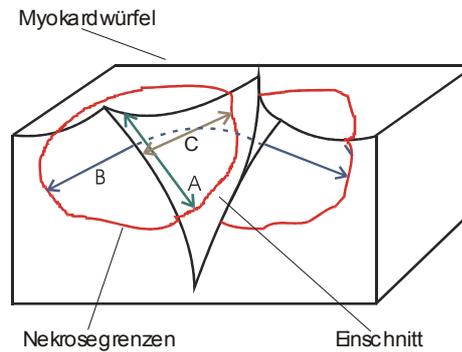


Abbildung 13: Schematische Darstellung der Vermessung der induzierten Nekroseareale im Myokard. A=Nekrosentiefe/B=maximale Nekrosebreite/C=Nekroselänge

2.3 Auswertung der Thermografiedaten

Die Analyse der Temperaturkinetik aus den thermografischen Daten erfolgte anhand lotrecht unter der Katheterspitze liegender Messpunkte. Mit Hilfe einer Schablone wurden so die Temperaturwerte im Abstand von 1mm bis in eine Myokardtiefe von 10mm ermittelt.

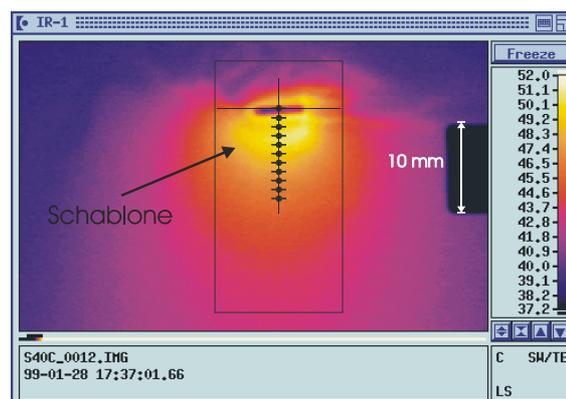


Abbildung 14: „Screenshot“ einer Temperaturaufnahme während eines Ablationsprozesses mit dem Standard-Tip bei 40W, 55s. Die für uns relevanten Temperaturmesspunkte wurden bei jeder Aufnahme mit Hilfe einer Millimeterschablone lotrecht unter dem Kathetermittelpunkt ermittelt und ausgewertet.

2.4 Statistische Analyse

Die Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit für unabhängige Variablen mit mehreren Freiheitsgraden (wie Temperaturwerte) erfolgte mit Hilfe des Student-T-Tests. Die angegebenen Daten sind durch Mittelwert \pm Standardabweichung definiert, das Signifikanzniveau α auf 0,05 festgelegt.

Zur statistischen Datenauswertung wurden die Statistikprogramme Excel 2000 und Origin 5.0 herangezogen.

3 Ergebnisse

3.1 Entwicklung und Validierung des Versuchsaufbaus

3.1.1 Ermittlung eines optimalen optischen Mediums

Durch die Konzeption des In-Vitro-Modells bedingt, muss die Messung der thermischen Strahlung durch ein optisches Medium erfolgen. Hierbei kann ein Teil der Strahlung, abhängig von der Wellenlänge, das optische Medium unverändert passieren (Transmission), der Rest wird reflektiert (Reflexion) und vom optischen Medium selbst absorbiert (Absorption). Die Transmission berechnet sich nach der Kirchhoffschen Formel.

$$\text{Kirchhoff-Regel: } \tau + \alpha + \rho = 1$$

τ = Transmission

α = Absorption

ρ = Reflexion

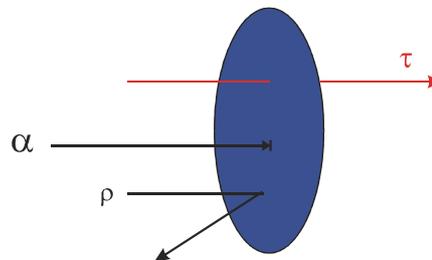


Abbildung 15: Die Kirchhoffsche Formel besagt, dass beim Einbringen eines optischen Mediums in einen Strahlengang die Summe aus Transmission (Anteil der Strahlung, welche das Medium durchdringt), Absorption der Strahlung im Medium und Reflexion am Medium stets 1 ist.

Um eine möglichst gute Abbildung der Temperaturprozesse im Inneren des Versuchsbeckens durch die Thermografiekamera erzielen zu können, muss die Transmission der Wärmestrahlung im entsprechenden Temperaturbereich möglichst hoch sein.

Als mögliche Materialien standen uns generell aus Praktikabilitäts- und Kostengründen Quarzglas und Saphirglas zur Verfügung. Bei beiden Materialien besteht für das von uns gemessene Strahlungsspektrum eine Transmission $>70\%$, wobei die Transmissionseigenschaften von Saphirglas im geforderten Temperaturbereich höher und gleichmäßiger sind.

Transmissionsgrad

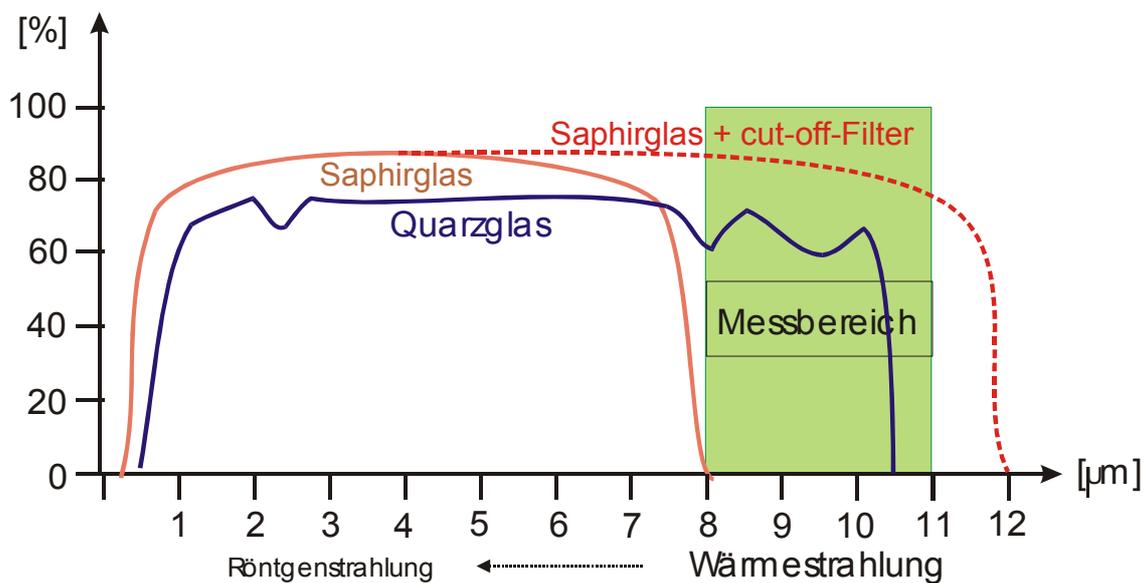


Abbildung 16: Transmissionsverhalten der Materialien Quarzglas und Saphirglas im Bereich zwischen den Wellenlängen 1 und 12 μm . Das für das Versuchsmodell ausschlaggebende Messfenster befindet sich zwischen 8 und 11 μm Wellenlänge. Mit Hilfe eines speziellen Cut-Off-Filters zeigt Saphirglas in diesem Bereich einen Transmissionsgrad von $>80\%$.

Eine erste Pilot-Versuchsreihe mit unserem Versuchsmodell führten wir mit dem Medium Quarzglas durch. Die Messergebnisse zeigten sich hier als nicht befriedigend. Vor allem im Bereich geringerer Wellenlängen, d.h. bei höheren Temperaturen um 90-100°C (Bereich 8-9 μm) waren die Ergebnisse fast nicht zu verwerten, da in diesem Bereich teilweise nur eine Transmission von 60% erreicht wird.

Die eigentliche Versuchsreihe führten wir nach den Erfahrungen mit Quarzglas mit dem Material Saphirglas durch. Dieses erbrachte weit bessere und aussagekräftigere Messergebnisse. Bei Saphirglas liegen laut Literatur die Transmissionseigenschaften im Bereich unseres Messfenster mit einem zusätzlich eingefügten cut-off-Filter bei knapp über 90%.

3.1.2 Transmissionsgrad der Saphirglasscheibe

Vor Versuchsbeginn wurde der theoretische Transmissionsgrad der speziell von uns verwandten Saphirglasscheibe experimentell ermittelt. Dazu benutzten wir einen sogenannten Schwarzen Strahler. Hierbei handelt es sich um einen feuerfesten Hohlzylinder mit einer kleinen Öffnung an der Frontseite, der elektrisch aufgeheizt wird und durch eine oder mehrere Luftmäntel zur Wärmeisolation umgeben ist.

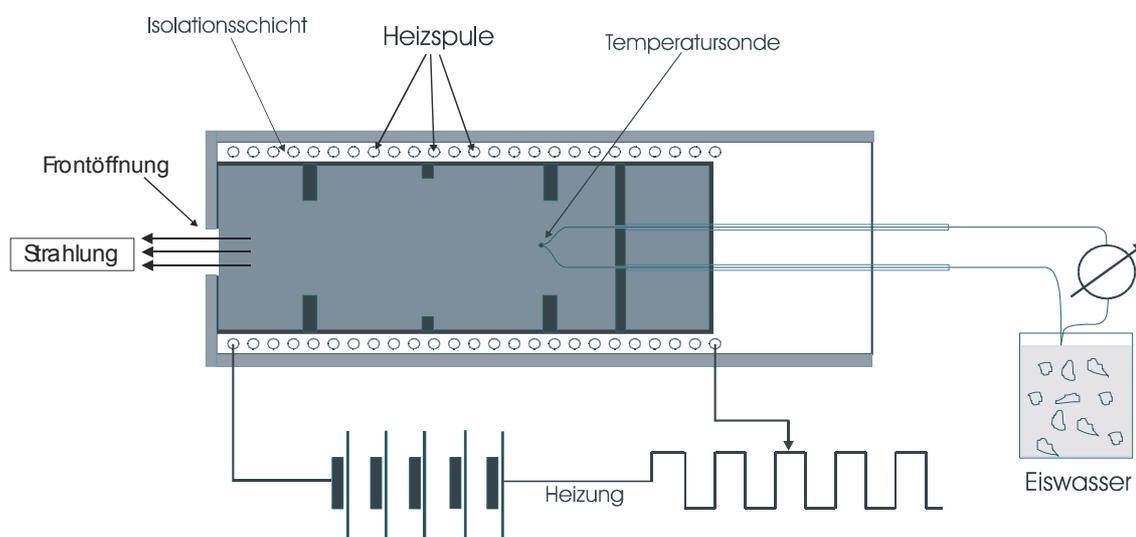


Abbildung 17: Schematische Darstellung eines Schwarzen Hohlraumstrahlers. Der Zylinder wird durch eine Heizspule in der Zylinderwand gleichmäßig erhitzt. Eine Temperatursonde misst den exakten Temperaturwert im Zylinderinneren. Die Strahlung, welche aus dem Zylinder durch die schmale Öffnung austritt ist in ihrer Wellenlänge genau definiert.

Strahlung, die von außen durch das Loch eintritt, wird im Inneren vielfach reflektiert bzw. gestreut und dabei in hohem Maße absorbiert. Der Bruchteil

dieser Strahlung, der aus der frontalen Öffnung wieder austritt, ist daher äußerst gering. Der Absorptionsgrad ε im Inneren ist nahezu 1. Die emittierte Strahlung, welche die Öffnung des geheizten Hohlraumes verlässt, ist deshalb in ihrer Wellenlänge genau definiert und identisch mit der von einer schwarzen Fläche gleicher Temperatur abgegebenen Strahlung. Sie wird auch als Hohlraumstrahlung bezeichnet [44].

Der Hohlraumstrahler wurde schrittweise auf Temperaturen zwischen 50 und 120°C erhitzt. Die durch die frontale Öffnung austretende Wärmestrahlung wurde durch die Thermokamera in einem ersten Versuchsschritt direkt und in einem zweiten mit der im Strahlengang befindlichen Saphirglasscheibe registriert. Der Quotient der jeweils ermittelten Temperaturpaare ergab einen Wert von $0,92 \pm 0,01$. Die Transmission unserer Saphirglasscheibe betrug somit 92% (Abbildung 18).

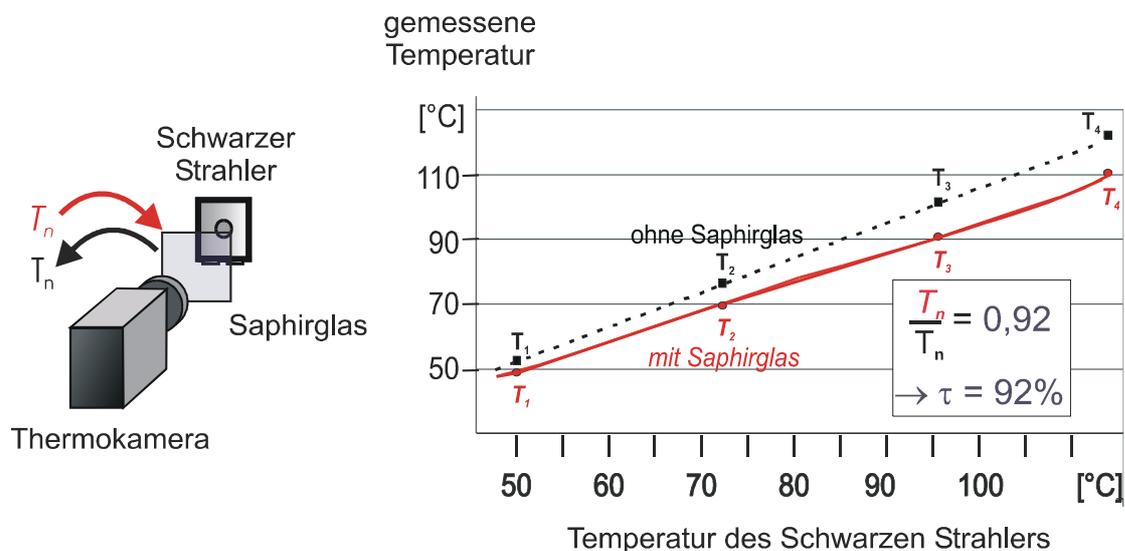


Abbildung 18: Ermittlung der Transmission der Saphirglasscheibe. Der Schwarze Hohlraumstrahler wird schrittweise auf Temperaturen zwischen 50 und 120°C erhitzt. Bei jedem Temperaturschritt wird eine Messung mittels Thermografiekamera direkt und eine zweite mit dazwischen liegender Saphirglasscheibe durchgeführt. Der Quotient aus den jeweiligen Temperaturwertepaaren ist 0,92. Dies bedeutet, dass 92% der Hohlraumstrahlung im untersuchten Temperaturbereich ungehindert die Saphirglasscheibe passieren kann (Transmissionsgrad).

3.1.3 Validierung des Versuchsaufbaus

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Messgenauigkeit der Thermokamera während simultaner, computergestützter Korrektur der im Modell auftretenden Störstrahlung bestimmt (siehe auch Abschnitt 2.1.2).

In einem Versuchsbecken wurde physiologische Kochsalzlösung durch die Thermostatpumpe in Schritten zu je 10°C von einer Anfangstemperatur von 20°C bis auf 70°C erwärmt. Bei jedem Temperaturschritt wurde die Absoluttemperatur jeweils an der Grenzfläche zwischen Myokard und Saphirglasscheibe mit einem Temperatursensor (Katheterspitze eines Standardkatheters) und zusätzlich mit einer in das Myokard eingeführten Temperatursonde gemessen. Simultan wurden die Temperaturwerte an der Saphirglasscheibe außerhalb des Beckens durch die Thermografiekamera registriert.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Messverfahren. Somit konnte von einer genauen Wiedergabe der Temperaturwerte durch die Thermokamera ausgegangen werden.

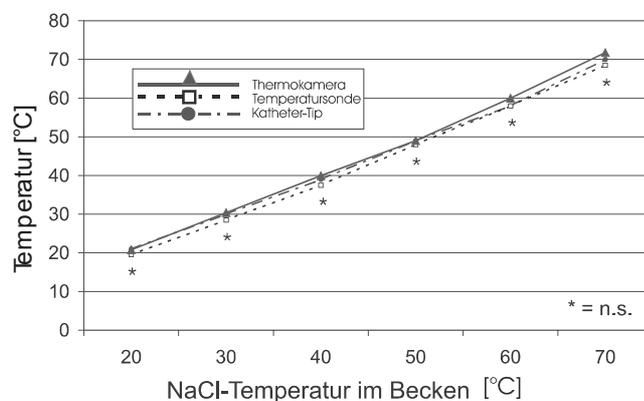


Abbildung 19: Experimentelle Validierung der Thermografiemessung. Bei einer schrittweisen Erwärmung der Kochsalzlösung zeigen die gemessenen Temperaturwerte im Beckeninneren (Temperatursonde im Myokard und Thermistor im Katheter-Tip) und die von der Thermografiekamera von außerhalb des Beckens durch die Saphirglasscheibe gemessenen Werte keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die thermografisch ermittelten Temperaturwerte mit hoher Genauigkeit die Temperaturwerte im Inneren des Versuchsbeckens wiedergeben.

Katheter-Messreihen

3.2 4mm-Standard-Katheter

Mit dem 4mm-Standard-Ablationskatheter wurden insgesamt $n=35$ leistungsgesteuerte RF-Ablationen im unipolaren Modus durchgeführt. Leistungsvorgaben waren jeweils 10, 20, 30, 40 und 50W. Jeder Ablationsprozess hatte eine Dauer von 60s. Die temperaturdynamischen Effekte im Myokardquerschnitt wurden in 5-Sekunden-Intervallen durch die Thermografieeinheit gespeichert. Nach jeder Ablation wurde eine makroskopische Vermessung der Nekrosezone im Myokard durchgeführt.

3.2.1 Qualitative Auswertung der Thermografiemessungen

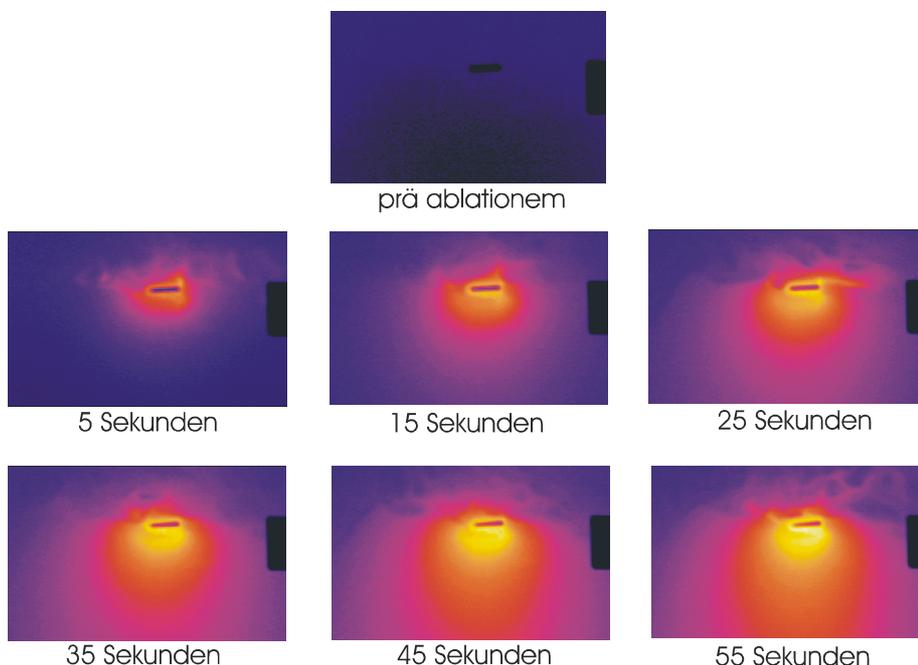


Abbildung 20: Exemplarische Darstellung einer thermografisch registrierten Ablation mit dem Standard-Katheter bei 50W Leistung und einer Dauer von 60s (zeitlicher Abstand der Aufnahmen 10s). Die Zonen hoher Temperaturen sind hell, die niedriger Temperaturen dunkel dargestellt.

Unabhängig vom vorgegebenen Leistungswert zeigt sich ein kontinuierlicher Temperaturanstieg über die gesamte Dauer der Ablation. Die höchsten Temperaturen sind dabei direkt an der Grenze zwischen Katheterspitze und Gewebe lokalisiert. Die Wärmeleitung ins Gewebe scheint beim Standard-Katheter radiär in die Tiefe zu gehen, wobei sich Zonen gleicher Temperaturen typisch in der Form abgeflachter Ellipsoide darstellen. Exemplarisch wird dies an einer thermografischen Aufnahme nach 55s Ablationszeit bei 50W Leistung dargestellt. Die Isotherme (Zone identischer Temperatur) bei 49°C ist zur Verdeutlichung schwarz markiert (*Abbildung 21*).

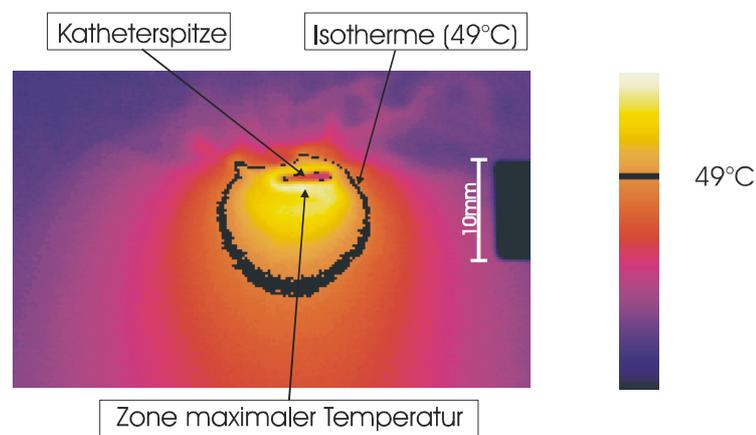


Abbildung 21: Temperaturverteilung im Myokardquerschnitt nach 55s Ablationszeit bei 50W Leistung. Schwarzfärbung der 49°C-Isotherme, welche die Form eines abgeflachten Ellipsoids aufweist. Das Temperaturmaximum (hell) ist durch die Superfusion mit NaCl-Lösung von links unter den rechten Teil der Katheterspitze verlagert.

Beim Standard-Tip überwiegt die Isothermenbreite in allen thermografisch ausgewerteten Verteilungen die Isothermentiefe signifikant.

Aus der Darstellung ist ebenfalls erkennbar, dass die Zone der maximalen Temperatur (hellgelb) nicht exakt mittig unter dem Katheter liegt, sondern etwas exzentrisch nach rechts verschoben zur Darstellung kommt. Ebenso ist eine höhere Temperaturentwicklung der Kühlflüssigkeit über dem Myokardstück mit Bildung von Flüssigkeitsverwirbelungen, vor allem über dem distalen Elektrodenende, zu erkennen. Diese Effekte sind dadurch zu erklären, dass der Kühleffekt in Form der Superfusion mit NaCl-Lösung im Bereich nahe des Kühlmittelaustritts (Anflutrohr links) größer ist und damit die Temperaturmaxima

sowohl im Myokard als auch im Kühlmittel nach rechts verschoben werden (*Abbildung 21*).

Eine weitere Beobachtung ist die nahezu konstante und während der ganzen Ablation im Vergleich zum umgebenden Myokard niedrigere Temperatur der Katheterelektroden Spitze (*Abbildung 22*).



Abbildung 22: Während der Ablation (50W, 60s) bleibt die Katheterspitze im Vergleich zur zunehmenden Erwärmung des umgebenden Myokards kühl.

Thermografisch gemessen steigt die Elektrodentemperatur während des gesamten Verlaufes der Ablation bei höchster Leistungsstufe nicht über 46°C an. Der Grund dafür ist die RF-Energie, die nicht die Elektrode selbst, sondern nur das umgebende Gewebe durch Induktion erhitzt. Die geringe Erwärmung der Katheterspitze ist dabei ein passiver Vorgang durch die Wärmeabgabe des angrenzenden Myokardgewebes.

3.2.2 Temperaturkinetik in unterschiedlichen Myokardtiefen

Wird der Temperaturverlauf in verschiedenen Myokardtiefen lotrecht unter dem Ablationskatheter betrachtet, so zeigt sich, dass in den katheternahen Gewebeschichten die Temperatur in den ersten Sekunden stark ansteigt. Im weiteren Verlauf der Energieabgabe zeigt sich hier eine immer geringer werdende Temperaturzunahme pro Zeitintervall. Der Temperaturverlauf gleicht hier einer Exponentialfunktion (streng monoton wachsende Sättigungsfunktion). In den tieferen Myokardschichten hingegen zeigt sich schon zu Beginn der Ablation eine deutlich geringere Temperaturzunahme pro Zeitintervall. In 8 mm Gewebetiefe steigt die Temperatur mit der Zeit sogar nahezu linear an (

Diagramm 1). Der initial (bis 15s Ablationsdauer) signifikante Temperaturunterschied zwischen Mykardoberfläche und 1mm Gewebetiefe nimmt mit zunehmender Ablationszeit kontinuierlich ab (

Diagramm 2). Dies ist durch Erwärmung der tieferen Gewebeschichten durch kontinuierliche Wärmeleitung zu erklären bedingt. Die oberflächlichen Gewebetemperaturen nahe der Katheterspitze hingegen werden durch Wärmeinduktion erzeugt (hohe Dichte des elektrischen Feldes um die Katheterspitze), welche einen anfänglich raschen Temperaturanstieg bewirkt. Der hier fließende elektrische Strom führt zu einer Beschleunigung der Schwingungen der im Myokard befindlich gelösten Ionen. Da die Stromdichte (Stromstärke pro Fläche) mit der 4. Potenz der Entfernung von der Elektrode abfällt, wird nur ein schmaler Saum des Gewebes unmittelbar um die Katheterspitze direkt durch den Stromfluss erwärmt.

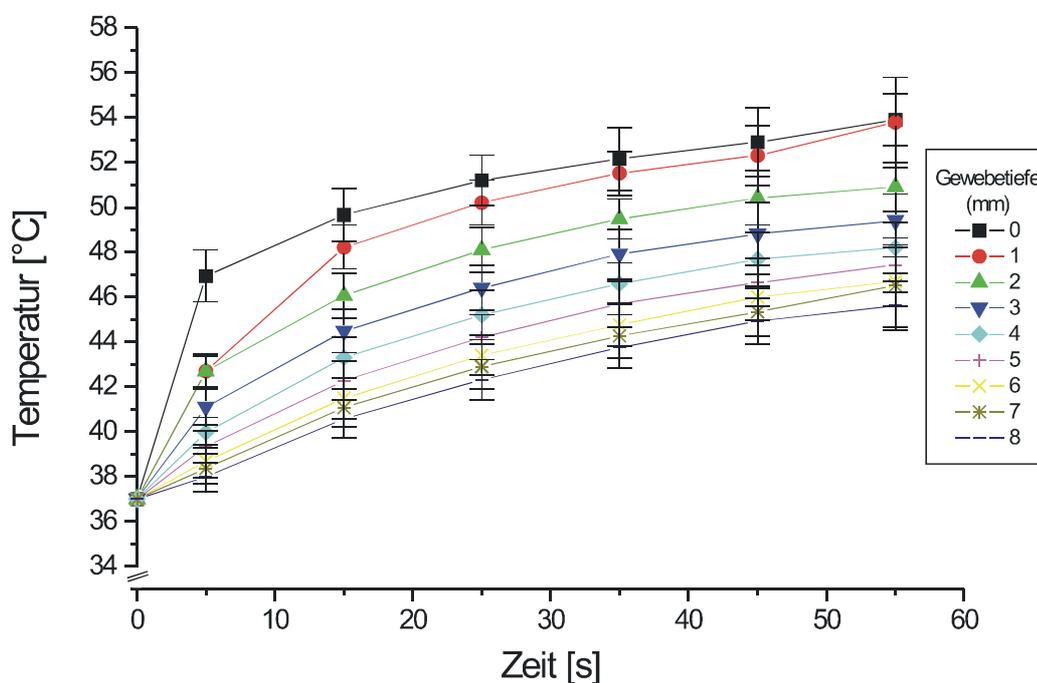


Diagramm 1: Zeitliche Temperaturentwicklung in verschiedenen Myokardtiefen unter der Katheterspitze (50W Ablationsleistung). An der Gewebeoberfläche steigt die Temperatur zu Beginn der Ablation durch Induktion rasch an, während sich in tieferen Myokardschichten ein geringerer aber gleichmäßiger Temperaturanstieg durch Wärmeleitung zeigt.

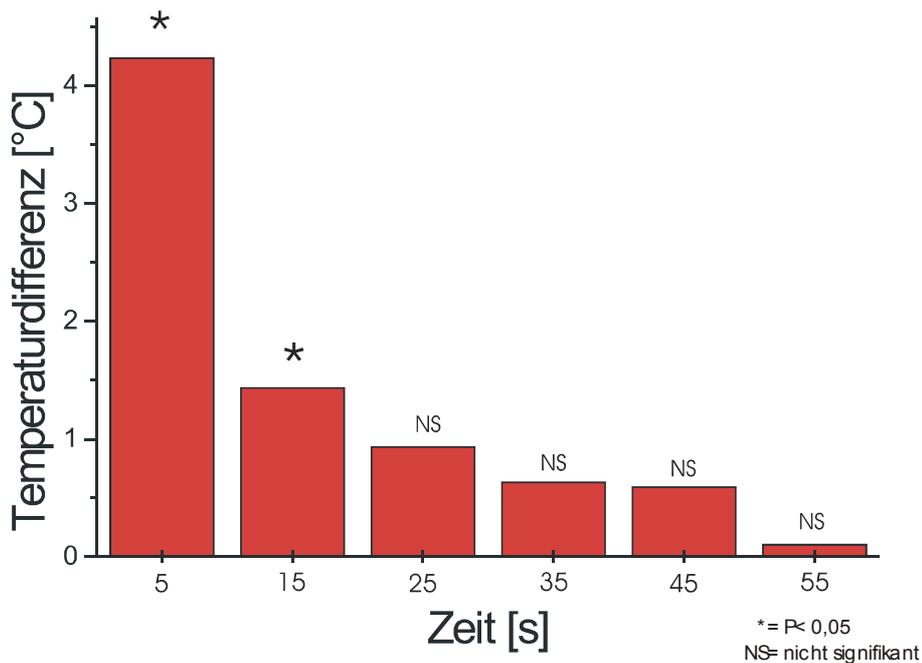


Diagramm 2: Absolute Temperaturdifferenz zwischen der Temperatur an der Grenze zwischen Katheter und Myokard und der Temperatur in 1 mm Gewebetiefe. Bis 15s nach Ablationsbeginn zeigt sich in 1 mm Tiefe eine signifikant niedrigere Temperatur als an der Grenzfläche. Im weiteren zeitlichen Verlauf gleicht sich die Temperatur in 1 mm Tiefe immer mehr der Oberflächentemperatur an.

Nach 55s herrschen an der Grenzschicht und in 1mm Tiefe nahezu die selben Temperaturen. Dies wird durch den oberflächennah starken Kühleffekt der Gewebesuperfusion mit Kochsalzlösung bedingt, der der Temperaturinduktion entgegenwirkt.

Wird der Endpunkt der Ablation betrachtet, so zeigen die Temperaturverlaufskurven in allen Gewebeschichten immer noch eine Steigungstendenz. Es wird daher bei einer Ablationsdauer von 60s kein „steady state“ der Temperaturen am Ende der RF-Abgabe erreicht.

Bei der Betrachtung der Temperaturverteilung lotrecht unter der Katheterspitze (*Diagramm 3*) zeigen sich bei 50W nach 55s Ablation im Bereich unterhalb 1mm Gewebetiefe große Temperaturdiskrepanzen. Mit zunehmender Tiefe werden die Temperaturunterschiede jedoch immer geringer. Die Temperatur-Tiefen-Verteilung gleicht hier einer streng monoton fallenden Abklingfunktion (Exponentialfunktion), welche sich asymptotisch der Grundtemperatur im Versuchsbecken und Myokard von 37°C annähert.

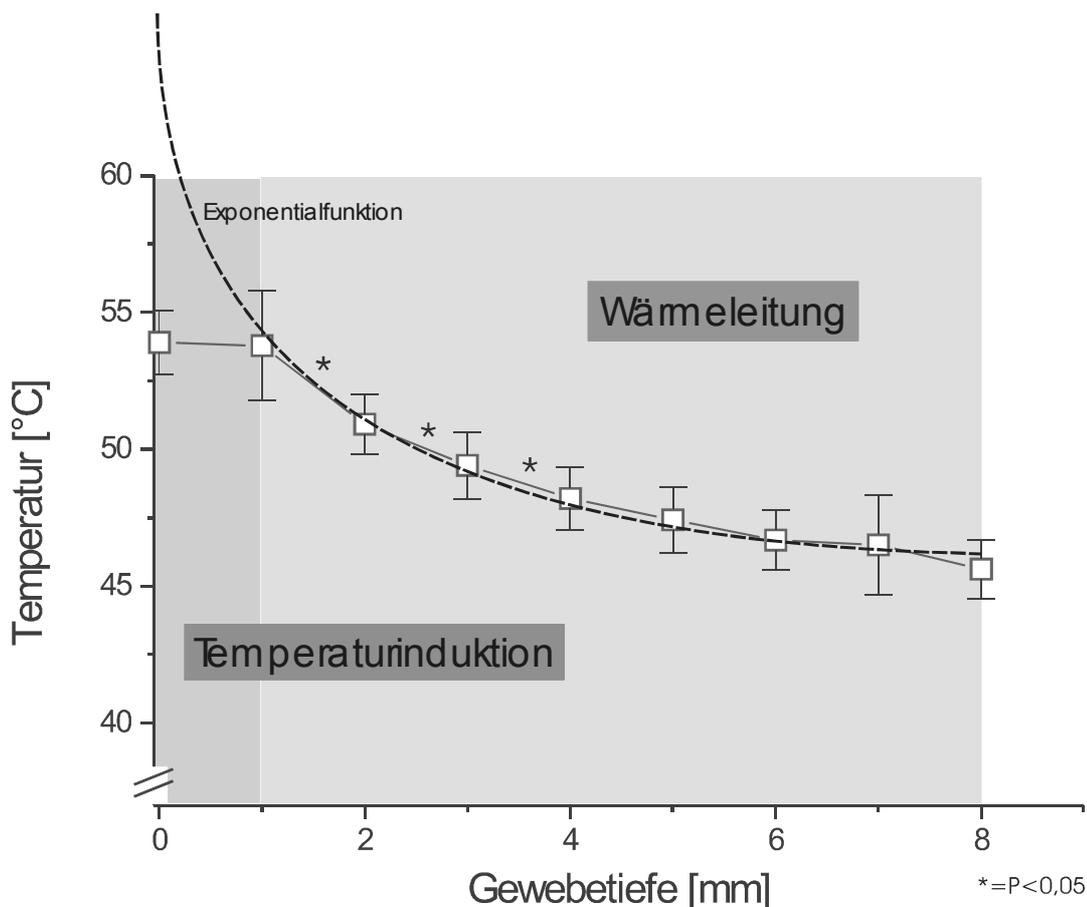


Diagramm 3: Temperaturverteilung nach 55s Ablationszeit bei 50W in unterschiedlichen Gewebetiefen. Die Verteilungsfunktion gleicht zwischen 1mm und 8mm Gewebetiefe einer abnehmenden Exponentialfunktion (Abklingfunktion). Hier findet eine Temperaturerhöhung durch kontinuierlich Wärmeleitung statt. Im Bereich bis 1mm unter der Katheterspitze wird die Temperaturerhöhung durch das dichte elektrische Feld induziert. Durch den gegenwirkenden Kühlungseffekt der Superfusion an der Gewebeoberfläche stellt sich ein nahezu gleichmäßig hohes Temperaturniveau in diesem Bereich ein.

3.2.3 Temperaturkinetik in Abhängigkeit von der Ablationsleistung

Wird die Temperaturkinetik im Gewebe bei Anlegen unterschiedlicher Ablationsleistungen verglichen (Leistungsstufen 10, 20, 30, 40 und 50W), so zeigt sich eine eindeutige Abhängigkeit der Tiefenausdehnung der Temperatur von der angelegten Ablationsleistung. Zur optischen Verdeutlichung wurde hierzu in

Abbildung 23 die Isotherme von 44°C exemplarisch dunkel angefärbt. Je höher die angelegte Leistung, desto tiefer liegt diese Isotherme im Gewebe.

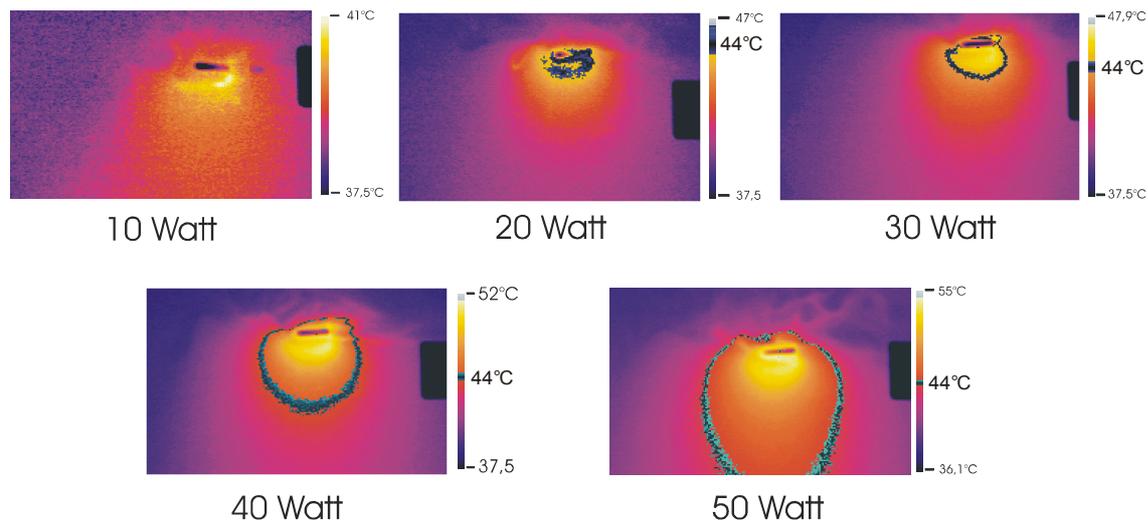


Abbildung 23: Temperaturverteilung im Myokardquerschnitt nach 55s Ablationszeit bei Voreinstellung unterschiedlicher Ablationsleistungen. Die Isotherme mit 44°C ist dunkel gefärbt. Qualitativ zeigt sich mit steigender Ablationsleistung eine zunehmende Ausdehnung der Isotherme. Die Temperatur-Tiefen-Ausdehnung ist direkt abhängig von der angelegten Ablationsleistung.

Diagramm 4 zeigt die Temperaturprofile lotrecht unter dem Kathetermittelpunkt nach 55s Ablationszeit bei unterschiedlichen Ablationsleistungen. Mit zunehmender Leistung nehmen auch die absoluten Gewebetemperaturen zu. Am deutlichsten manifestiert sich dies im Bereich um die Katheterspitze, wo die Temperatur direkt durch die Stärke des leistungsabhängigen Stromfeldes bestimmt wird.

Weiterhin zeigt sich besonders im Bereich katheternaher Gewebeschichten ein mit zunehmender Leistung größer werdendes Temperaturgefälle. Verdeutlicht wird dies in *Diagramm 5*. Je höher die am Katheter angelegte Ablationsleistung ist, desto ausgeprägter zeigt sich der Temperaturwertabfall in den oberen, katheternahen Gewebeschichten. Dieser Effekt kann durch die mit zunehmender Leistung steigende Absolutdifferenz zwischen der strominduzierten Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze und der initialen Myokardtemperatur von 37°C erklärt werden.

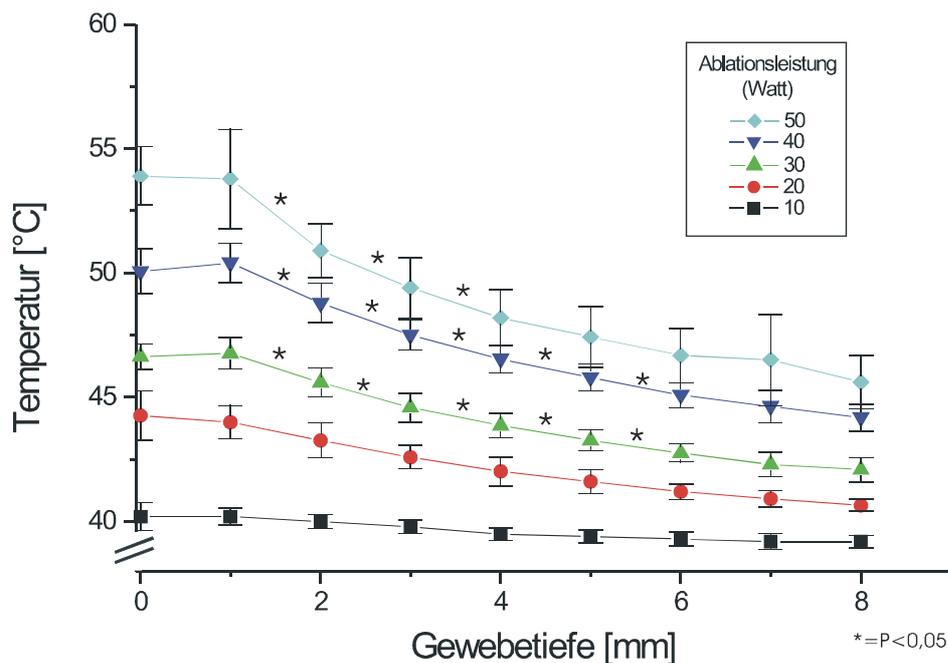


Diagramm 4: Temperaturverteilungprofil unter der Katheterspitze nach 55s Ablationszeit in Abhängigkeit von der angelegten Leistung. Die Steilheit des exponentiellen Temperaturabfalls ist von der Oberflächentemperatur im Bereich 1mm unter der Katheterspitze abhängig.

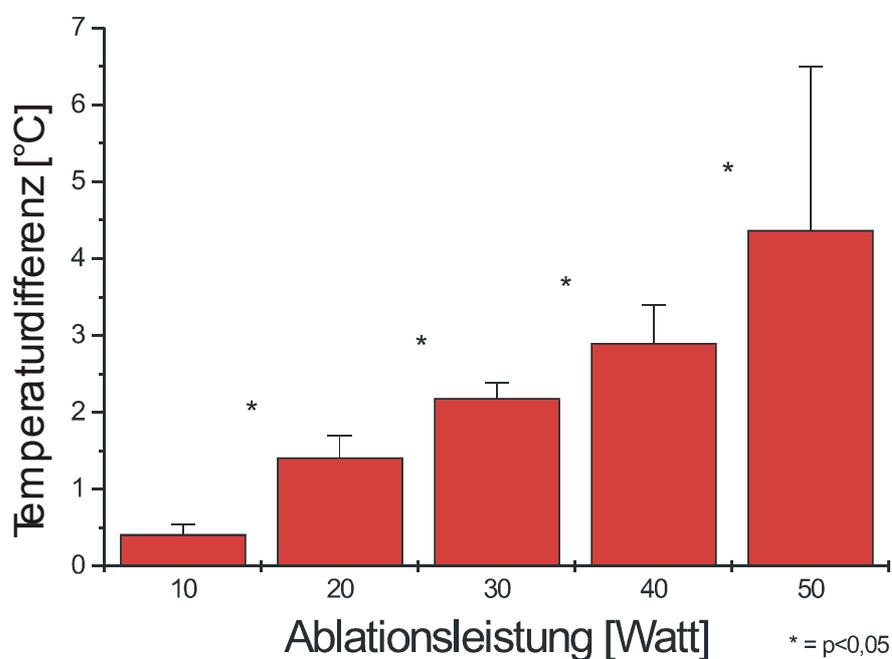


Diagramm 5: Absolute Temperaturdifferenz zwischen der Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze und der Temperatur in 3mm Gewebetiefe unter der Katheterspitze nach 55s Ablationszeit. Je höher die angelegte Leistung, desto größer die Differenz.

3.2.4 Beurteilung der induzierten Läsionen

Nach jeder Energieabgabe wurde das Myokardexzidat makroskopisch untersucht und die entstandene Nekrose wie in *Kapitel 2.2* beschrieben vermessen. Anschließend wurde die Korrelation der thermografisch ermittelten Temperaturwerte mit den entsprechenden Nekrosedimensionen untersucht.

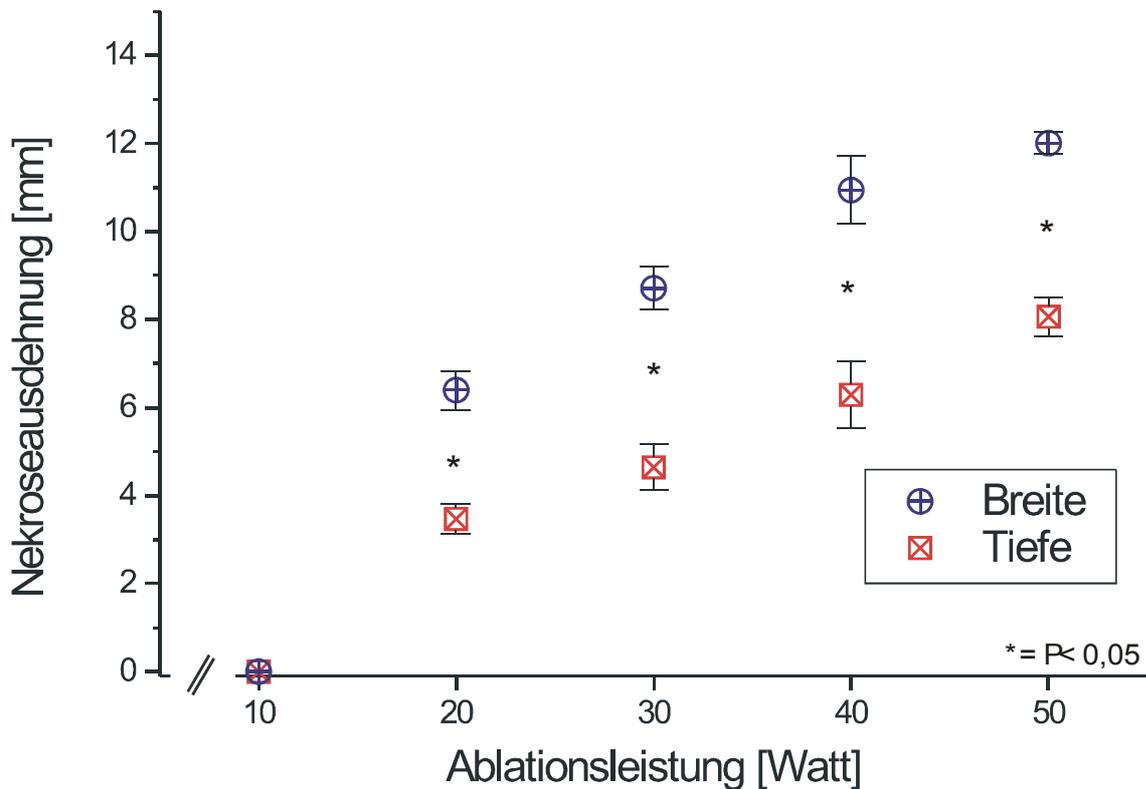


Diagramm 6: Nekrosetiefe und Nekrosebreite in Abhängigkeit von der Ablationsleistung. Bei den Leistungsstufen zwischen 20 und 50W überwiegt die Nekrosebreite signifikant gegenüber der Nekrosetiefe.

Diagramm 6 zeigt ein nahezu paralleles Ansteigen der Nekrosetiefe und des maximalen Durchmessers, wobei die Tiefe stets signifikant geringer als der gemessene Durchmesser ist. Diese Ergebnisse entsprechen ebenfalls den thermografisch ermittelten Isothermenmorphologien.

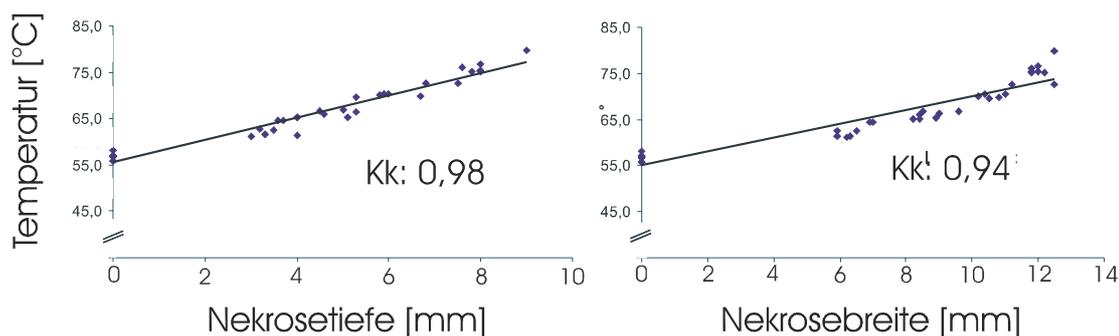


Diagramm 7: Korrelation von Nekrosentiefe bzw. -breite und thermografisch gemessener Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze (Kk=Korrelationskoeffizient).

Trägt man die Nekrosentiefe bzw. den maximalen Nekrosedurchmesser gegen die thermografisch ermittelte Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze auf, so zeigen sich mit 0,98 bzw. 0,94 in beiden Fällen hohe Korrelationskoeffizienten. Die Läsionsausmaße korrelieren demnach stark mit der Gewebe-Oberflächen-Temperatur (*Diagramm 7*).

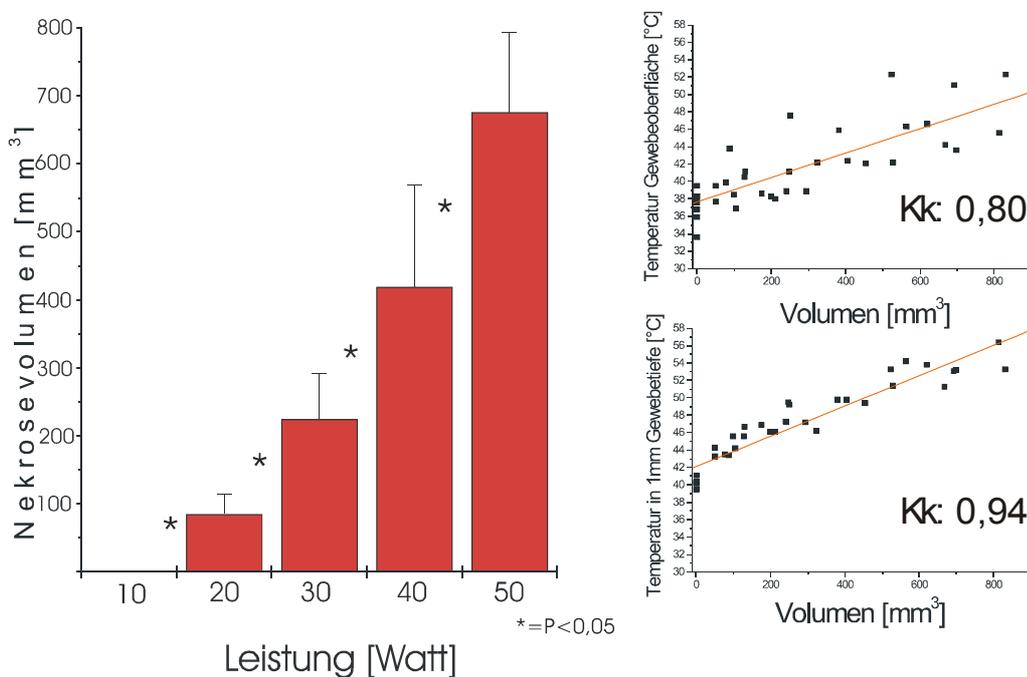


Diagramm 8: - links: Nekrosevolumina in Abhängigkeit von der Ablationsleistung - rechts: Korrelation der Temperaturen an der Katheter-Gewebe-Grenze (*oben*) bzw. der Temperaturen in 1mm Gewebetiefe (*unten*) und den dazugehörigen Nekrosevolumina (Kk=Korrelationskoeffizient).

Diagramm 8 zeigt die Nekrosevolumina in bezug auf unterschiedliche Ablationsleistungen. Je größer die pro Zeiteinheit abgegebene Ablationsenergie ist, desto voluminöser wird die induzierte Läsion. Bestimmt man die Korrelation von Nekrosevolumina und Gewebe-Oberflächen-Temperaturen, so findet man einen Korrelationskoeffizienten von 0,80. Eine noch höhere Korrelation von 0,94 ergibt sich aus dem Vergleich von Nekrosevolumina und Temperaturen in 1mm Gewebetiefe. Dies kann durch die in 1mm Gewebetiefe fehlende Superfusion erklärt werden, welche an der Oberfläche zu größeren Temperaturschwankungen und somit zu einer größeren Streuung der Temperaturwerte führt.

3.2.5 Katheter-Tip-Temperatur

Von besonderer Bedeutung ist der Vergleich zwischen der an der Katheterspitze gemessenen Temperatur im Versuchsbecken und der durch die Thermografiekamera registrierten Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze nach 55s Ablationszeit.

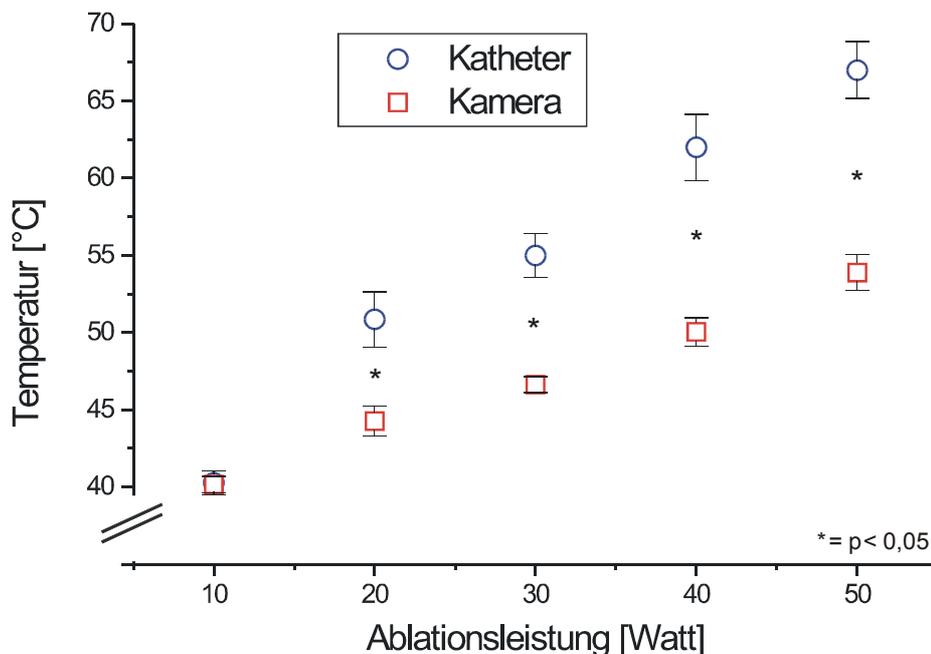


Diagramm 9: Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze. Die durch den Thermistor in der Katheterspitze gemessenen Temperaturen unterscheiden sich signifikant von den durch die Thermografiekamera gemessenen Werten.

Aus *Diagramm 9* wird ersichtlich, dass sich mit Zunahme der gewählten Ablationsleistung auch ansteigende, signifikante Temperaturdifferenzen zwischen beiden Messverfahren ergeben. Dabei zeigt der Temperatursensor in der Katheterspitze stets höhere Temperaturen als die Thermokamera an der Katheter-Gewebe-Grenze.

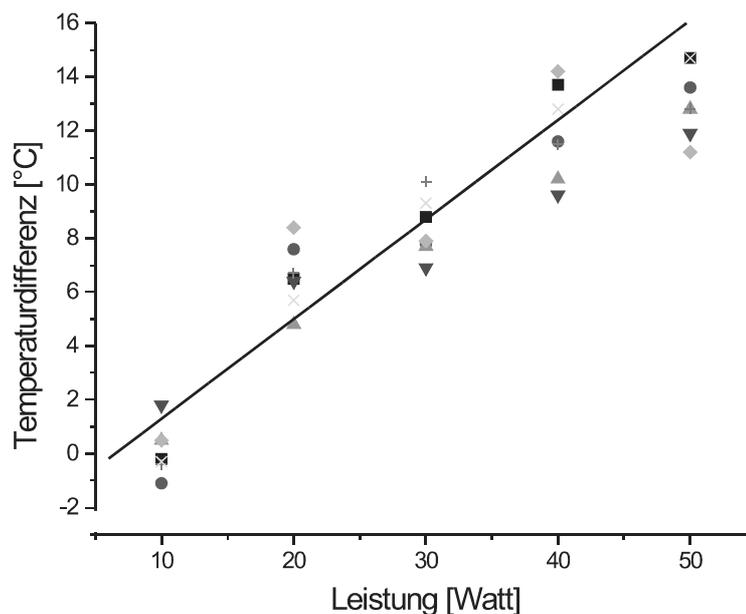


Diagramm 10: Absolute Temperaturdifferenzen zwischen den Messverfahren Thermistor (in der Katheter-Spitze) und Thermografie. Die Differenzen nehmen mit Zunahme der Ablationsleistung linear zu.

Diagramm 10 zeigt ein stetiges, lineares Anwachsen der Temperaturdifferenz bei Leistungszunahme. Dieses Phänomen kann durch vielfältige Einflüsse erklärt werden und wird im Diskussionsteil ausführlich behandelt.

3.3 Large-Tip-Katheter

Das Versuchsprotokoll und die Durchführung mit dem 8mm-Large-Tip-Katheter glich dem des Standard-Katheters. Auch hier wurden insgesamt n=35 RF-Applikationen mit den Leistungsstufen 10-50W über 60s durchgeführt.

3.3.1 Qualitative Auswertung der thermografischen Messungen

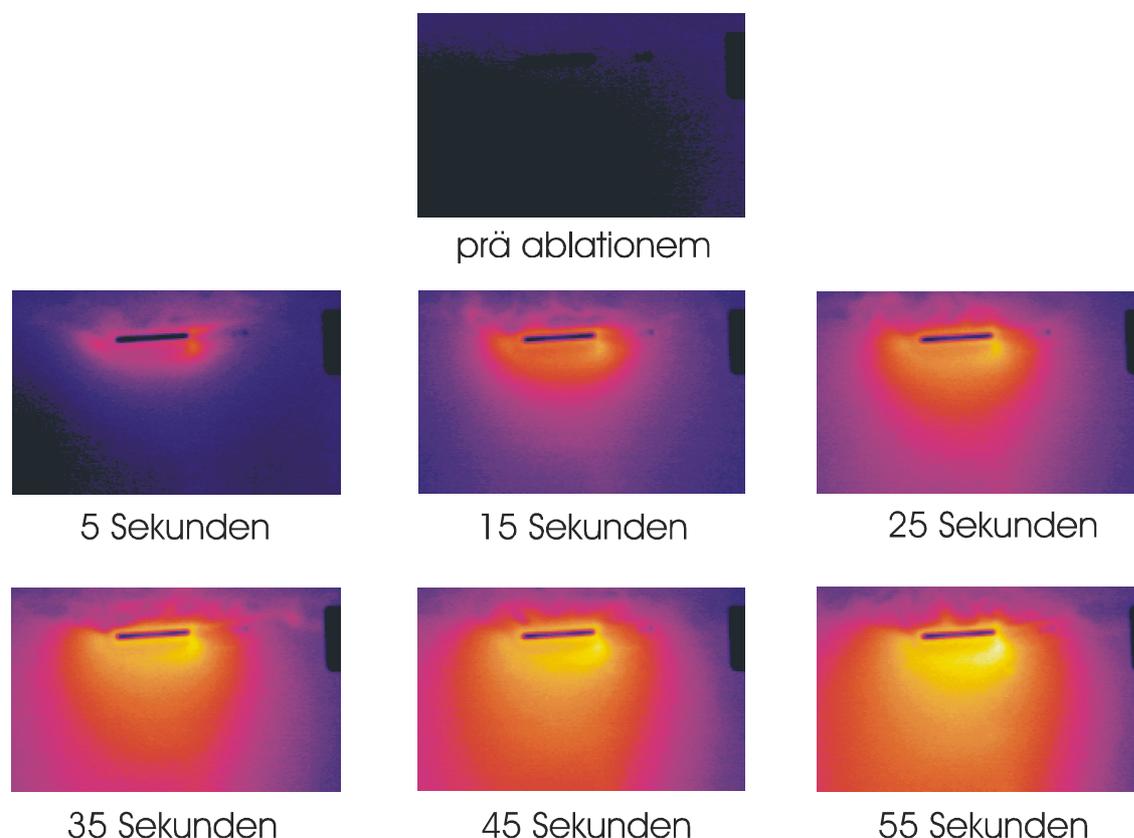


Abbildung 24: Exemplarische Darstellung einer thermografisch registrierten Ablation mit dem Large-Tip-Katheter bei 50W Leistung über 60s (zeitlicher Abstand der Aufnahmen 10s). Die Zonen hoher Temperaturen sind hell, die niedriger Temperaturen dunkel dargestellt.

Im Gegensatz zum Standard-Tip fällt auf, dass insgesamt eine geringere Temperaturentwicklung zu verzeichnen ist. Die maximal gemessenen Temperaturen bei 50W Ablationsleistung liegen im Mittel bei $46,6^{\circ}\text{C}$ und somit um bis zu 8°C signifikant niedriger als die Maximaltemperaturen beim Standardkatheter ($53,9^{\circ}\text{C}$). Durch die größere Elektrodenfläche resultiert hier eine geringere Stromdichte und somit eine geringere Temperaturentwicklung.

Durch die veränderte Kathetergeometrie kommt es beim Large-Tip zu einer stärkeren Ausbreitung der Temperatur in der horizontalen Achse. Wie beim Standard-Tip bleibt auch bei den Ablationen mit dem Large-Tip die Elektrode signifikant kühler als das umgebende Gewebe. Sie erreicht beim Large-Tip bei einer maximalen Leistung von 50W nach 55s nur $40,1^{\circ}\text{C} \pm 1,6^{\circ}\text{C}$ im Vergleich zum Standard-Tip mit $44,3^{\circ}\text{C} \pm 1,5^{\circ}\text{C}$ (Abbildung 25).

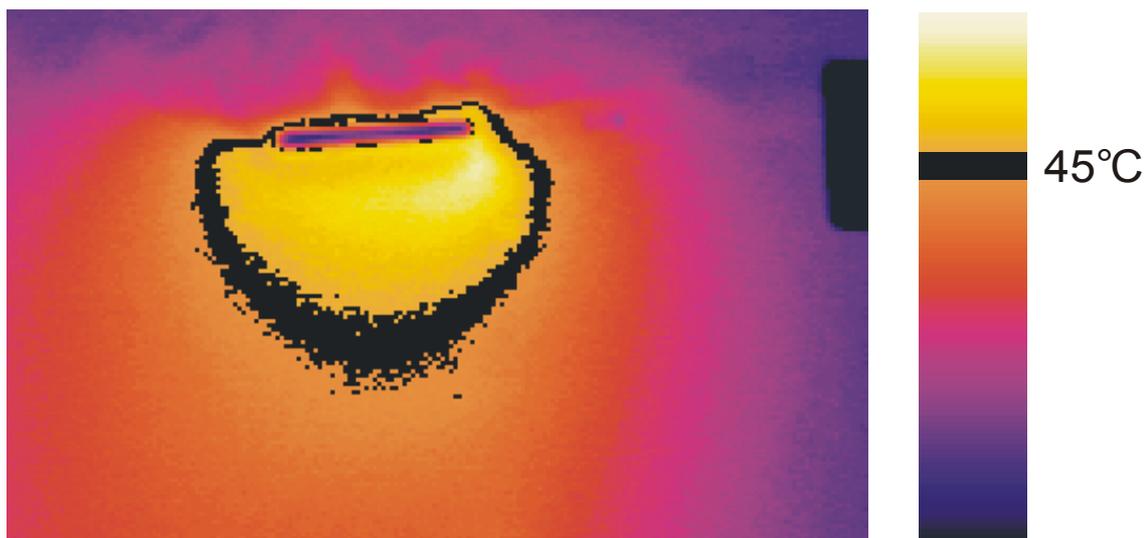


Abbildung 25: Temperaturverteilung im Myokardquerschnitt nach 55s Ablationszeit bei 50W. Exemplarische Schwarzfärbung der 45°C-Isotherme. Im Gegensatz zum Standard-Tip tendiert die Temperaturausbreitung mehr in die Breite als in die Tiefe. Wie auch beim Standard-Tip ist das Temperaturmaximum (hellgelb) durch die Superfusion mit NaCl-Lösung unter den rechten Teil der Katheterspitze verlagert.

3.3.2 Temperaturkinetik in unterschiedlichen Myokardtiefen

Die Temperaturausbreitung im Myokard bei der Ablation mit dem Large-Tip ähnelt der beim Standardkatheter. Ein wesentlicher Unterschied ist jedoch das Vorliegen eines signifikant niedrigeren Temperaturniveaus in allen Myokardschichten (*Diagramm 11*).

Auch beim Large-Tip wird, wie beim Einsatz des Standard-Katheters, schon in den ersten Sekunden in den katheternahen Gewebeschichten ein hoher Prozentsatz der Maximaltemperatur erreicht, wenn auch nach 5s der prozentuale Anteil an der Maximaltemperatur im Vergleich zum Standardkatheter geringer ist. Dies bedeutet, dass der Temperaturanstieg an der Gewebeoberfläche in den ersten Sekunden weniger steil als beim Standard-Tip ist. So wird nach 5s Ablationsdauer an der Grenzschicht beim Standard-Tip bereits knapp 60% der Maximaltemperatur erreicht, während beim Large-Tip erst 45% erreicht werden. Auch dieser Effekt kann durch die größere Fläche der Elektrodenspitze erklärt werden. Das umliegende Gewebe wird aufgrund der geringeren Dichte des Stromfeldes langsamer und weniger stark erhitzt als dies beim Standard-Tip geschieht.

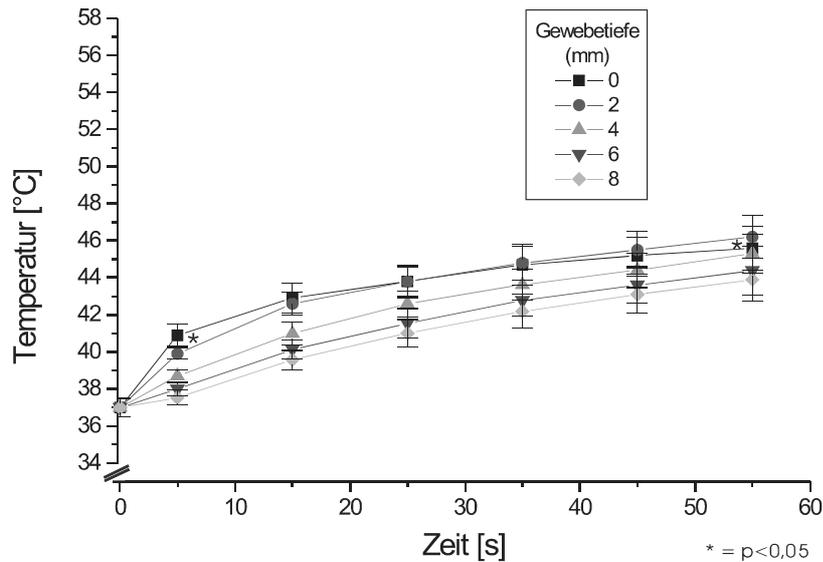


Diagramm 11: Zeitliche Temperaturentwicklung in verschiedenen Myokardtiefen unter der Katheterspitze (50W, 60s). Die Temperatur steigt zu Beginn der Ablation an der Oberfläche weniger steil als beim Standard-Katheter an.

Ein weiterer Unterschied zum Standard-Tip zeigt sich im Bereich bis 1mm Gewebetiefe. Während zu Beginn der Ablation die Temperatur an der Gewebegrenzschicht signifikant höher ist als in 1mm Gewebetiefe, kehrt sich dieses Verhältnis während der Stromabgabe um. Nach 25s besteht an der Oberfläche und in 1mm Tiefe die gleiche Temperatur. Nach 55s ist die Temperatur in 1mm Gewebetiefe signifikant höher als an der Oberfläche (45,6°C vs. 46,6°C). Erklärung hierfür ist der größere Kühleffekt durch die Superfusionslösung bei sehr großer Elektrodenoberfläche des Katheters. Da die Hitzeentwicklung in den katheternahen Bereichen durch Induktion bedingt ist, ist das Temperaturmaximum beim Large-Tip deutlich unterhalb der Gewebeoberfläche anzutreffen. Dort überwiegt die Wärmeinduktion den Kühleffekt (*Diagramm 12*). Insgesamt mindert die Perfusion bei großer Angriffsfläche an der Katheterspitze ebenfalls stark die Maximaltemperatur.

Die Temperaturwerteverteilung in bezug auf die einzelnen Gewebeschichten nach 55s Ablationszeit bei 50W Leistung stellt sich entsprechend der niedrigeren Temperaturen im Gegensatz zum Standard-Tip somit flacher dar. Sie gleicht jedoch nach wie vor einer Exponentialfunktion, wobei sich die Temperaturkurve asymptotisch der Referenztemperatur von 37°C annähert.

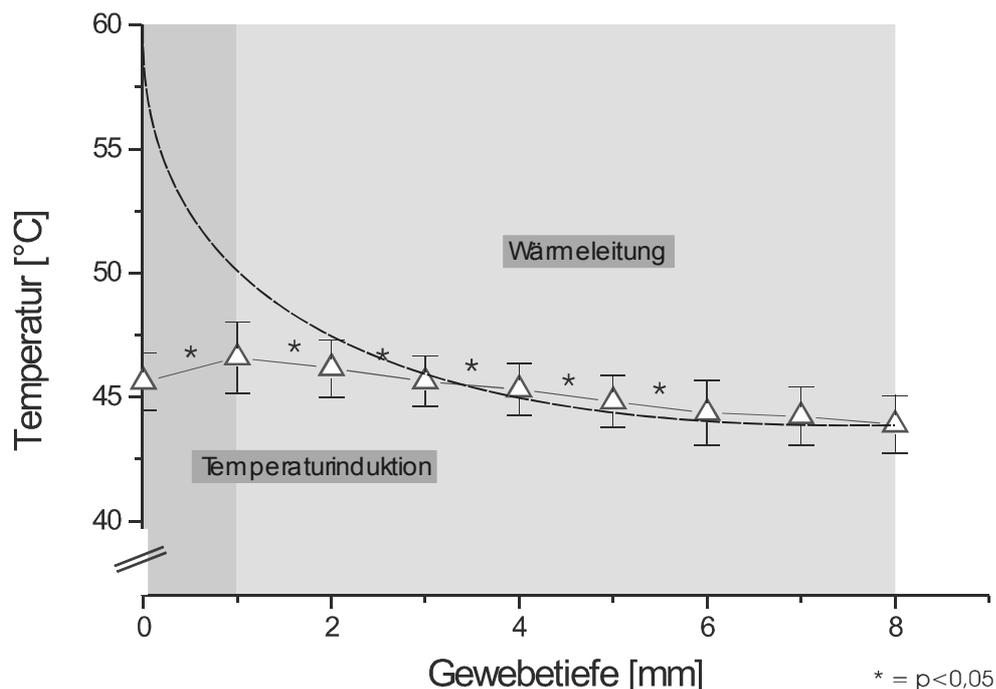


Diagramm 12: Temperaturverteilung nach 55s Ablationszeit bei 50W in unterschiedlichen Gewebetiefen. Die Verteilungsfunktion gleicht zwischen 3mm und 8mm Gewebetiefe einer abnehmenden Exponentialfunktion, welche im Vergleich zum Standard-Katheter bei wesentlich niedrigerem Temperaturniveau flacher ist. Der Kühleffekt an der Gewebeoberfläche überwiegt bei großer Angriffsfläche die Wärmeinduktion und senkt ebenfalls die Absoluttemperatur in 1mm Tiefe, welche deshalb unterhalb der errechneten Exponentialfunktion liegt.

3.3.3 Beurteilung der induzierten Läsionen

Im Gegensatz zum Standardkatheter zeigt der Large-Tip-Katheter schon bei niederen Ablationsleistungen wesentlich breitere Nekrosezonen. Das Verhältnis zwischen Nekrosebreite und -tiefe unterscheidet sich signifikant von dem des Standardkatheters (*Diagramm 13*). Der Large-Tip-Katheter induziert ab $\geq 30W$ Ablationsleistung signifikant breitere aber weniger tiefe Läsionen.

Vergleicht man diesen Aspekt mit den via Thermografie gewonnenen Daten, so wird auch hier dieses Breite/Tiefe-Verhältnis bestätigt. Die Isothermendimension kann mit der Ausdehnung der Nekrosezone direkt verglichen werden, da sich eine Nekrosezone durch Überschreiten einer bestimmten kritischen Temperatur optisch demaskiert. *Abbildung 26* verdeutlicht die Übereinstimmung der Thermografiedaten mit den Nekrosedaten.

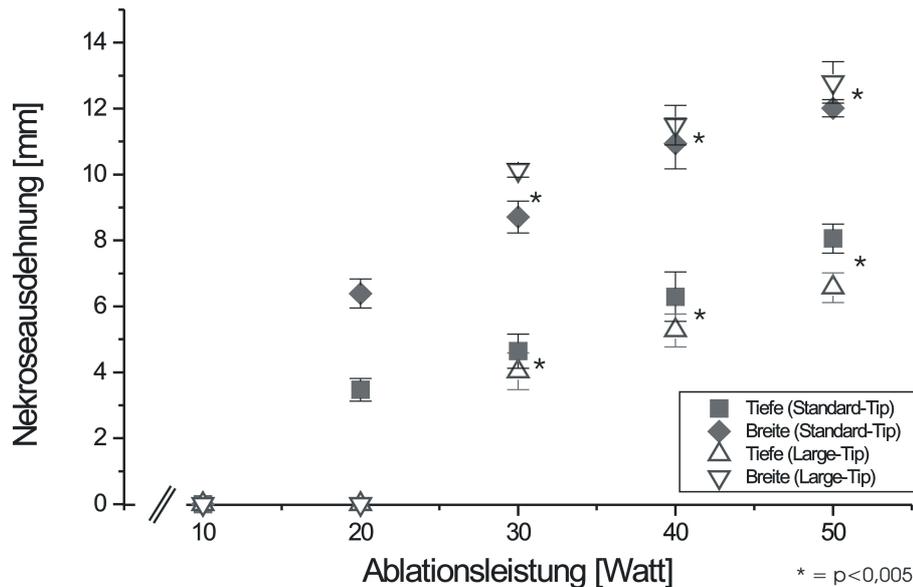


Diagramm 13: Vergleich der Nekrosebreite und -tiefe bei Ablation mit dem Large-Tip und dem Standard-Tip. Der Standard-Tip induziert bei einer Ablationsleistung von ≥ 30 W signifikant tiefere Läsionen, während beim Large-Tip die Läsionsbreite überwiegt.

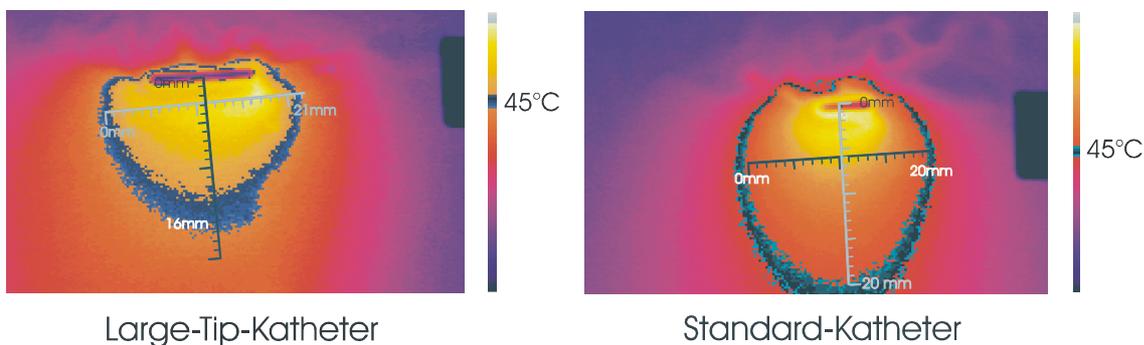


Abbildung 26: Isothermenausdehnung bei der Ablation mit 50W nach 55s. Vergleich zwischen Standard-Tip und Large-Tip. Die 45°C-Isotherme liegt beim Standard-Tip signifikant tiefer, weist aber eine geringere Breite im Vergleich zum Large-Tip auf.

Diagramm 14 zeigt die Nekrosevolumina in Abhängigkeit der Ablationsleistung. Wie beim Standard-Katheter zeigen sich auch hier mit steigender Leistung zunehmende Läsionsdimensionen, wobei das maximale Läsionsvolumen bei 50W, verglichen mit dem des Standard-Katheters, im Mittel um 200mm^3 kleiner ist. Diese Differenz erklärt sich durch den hohen Energieverlust bei gleicher Leistung, bedingt durch die große Elektrodenfläche und die damit geringere Stromdichte und deshalb auch geringere Erwärmung, sowie den größeren Kühleffekt durch die Superfusion.

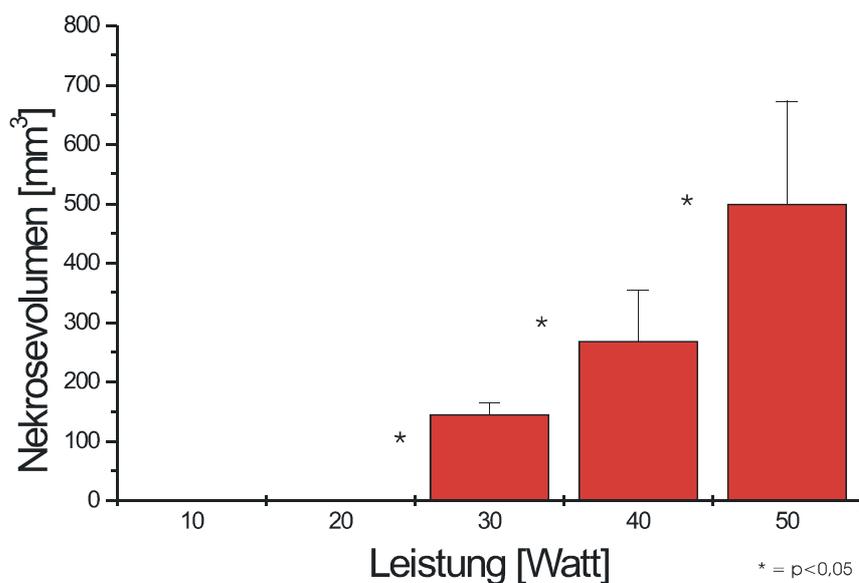


Diagramm 14: Läsionsvolumina beim Large-Tip in Abhängigkeit von der Ablationsleistung. Wie beim Standard-Tip zeigt sich eine direkte Abhängigkeit der Volumina von der angelegten Leistung.

3.3.4 Katheter-Tip-Temperatur

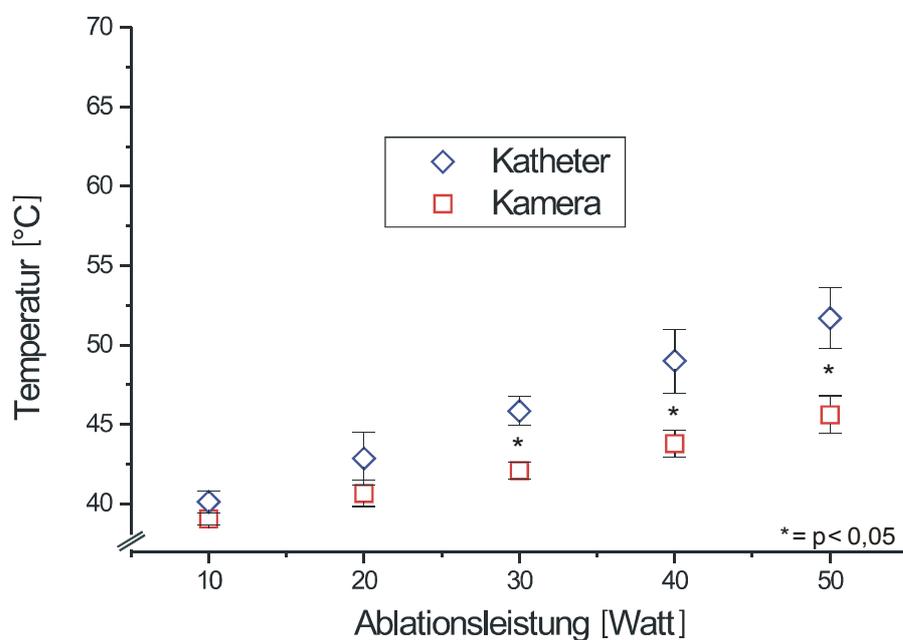


Diagramm 15: Grenztemperatur an der Katheter-Gewebegrenze. Die durch den Thermistor in der Katheterspitze gemessene Temperatur unterscheidet sich signifikant von der durch die Thermografiekamera gemessenen Temperatur. Wie beim Standard-Katheter ist die vom Thermistor gemessene Temperatur ab 30W signifikant höher als die von der Thermografiekamera registrierte Temperatur.

Auch beim Large-Tip-Katheter zeigt sich eine deutliche Diskrepanz der Temperaturwerte, welche einerseits durch den Ablationskatheter und andererseits durch die Thermokamera im Bereich der Katheter-Gewebe-Grenzschicht registriert werden (*Diagramm 15*). Wie bereits beim Standard-Katheter beschrieben, sind auch beim Large-Tip die Thermistor-Messwerte der Katheterspitze signifikant höher als die thermographisch registrierten Temperaturen. Die Diskrepanz zwischen den gepaarten Messwerten nimmt ebenfalls wie beim Standard-Katheter mit zunehmender Leistung stetig zu.

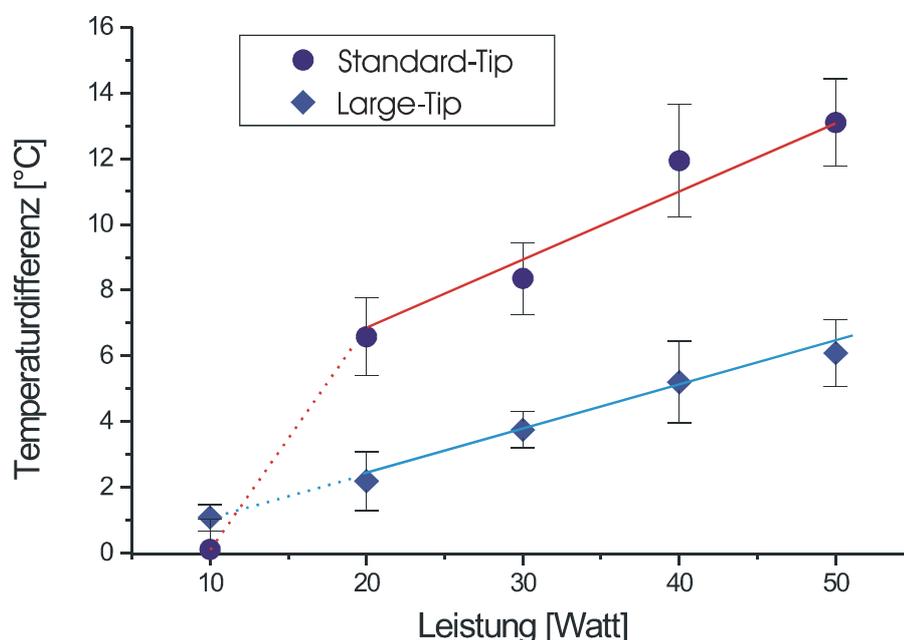


Diagramm 16: Vergleich der Temperaturdifferenzen zwischen Thermistor in der Katheterspitze und Thermografie in Bezug auf die Ablation mit dem Standard- und dem Large-Tip-Katheter. Die Differenzen zeigen sich beim Standard-Tip signifikant größer und nehmen mit zunehmender Leistung noch stärker zu.

Betrachtet man die Temperaturdifferenzen bei beiden Kathetersystemen im Vergleich, so fällt auf, dass die Temperaturunterschiede beim Large-Tip-Katheter geringer sind und diese auch mit steigender Ablationsleistung in geringerem Maße zunehmen. Dies ist ebenfalls auf das insgesamt niedrigere Temperaturniveau bei der Ablation mit dem Large-Tip zurückzuführen (*Diagramm 16*).

3.4 Gekühltes Kathetersystem

Neben Standard- und Large-Tip-Katheter stellt der gekühlte 4mm-Ablations-Katheter ein weiteres auf Radiofrequenzstrom beruhendes Ablationssystem dar. Die Besonderheit besteht in einem integrierten Kühlsystem. Eine kontrollierte Kühlung der Katheterspitze wird dadurch ermöglicht, dass sich in der 4mm-Elektrodenspitze Poren befinden, aus denen physiologische Kochsalzlösung mit einer Temperatur von 20°C während der Ablation austritt. Hierdurch soll die Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze bei hohen Leistungen reduziert werden, um so eine Überhitzung der Katheterspitze mit entsprechenden Komplikationen zu vermeiden. Durch diesen Vorgang ist ein größerer Energietransfer durch die Induktion höherer Temperaturen in tieferen Gewebeschichten möglich. Mittels dieses Konzepts wird die Induktion tieferer, transmuraler Läsionen angestrebt, wie sie bei der Ablation von Kammertachykardien oder akzessorischen Bahnen oft notwendig sind.

Auch beim gekühlten Katheter wurde das bereits vorgestellte Versuchsprotokoll mit insgesamt n=35 Ablationen bei den Leistungsstufen 10-50W über 60s Dauer analog zum Standard- und Large-Tip-Katheter verwandt.

3.4.1 Qualitative Auswertung der thermografischen Messungen

Bei der Betrachtung einer Thermografiesequenz während der Ablation mit dem gekühlten Katheter fällt auf, dass die geometrische Form der Temperatúrausbreitung der des Standard-Katheters sehr ähnelt. Dies ist durch die Geometrie der Ablationselektrode (4mm-Tip) zu erklären, welche der des Standardkatheters entspricht. Im Gegensatz zu konventionellen Ablationssystemen ist jedoch ein für den gekühlten Katheter typischer Kühlsaum um die Ablationselektrode zu erkennen. Analysiert man alle Bildsequenzen, so zeigt sich, dass die Temperatur zwischen Katheterspitze

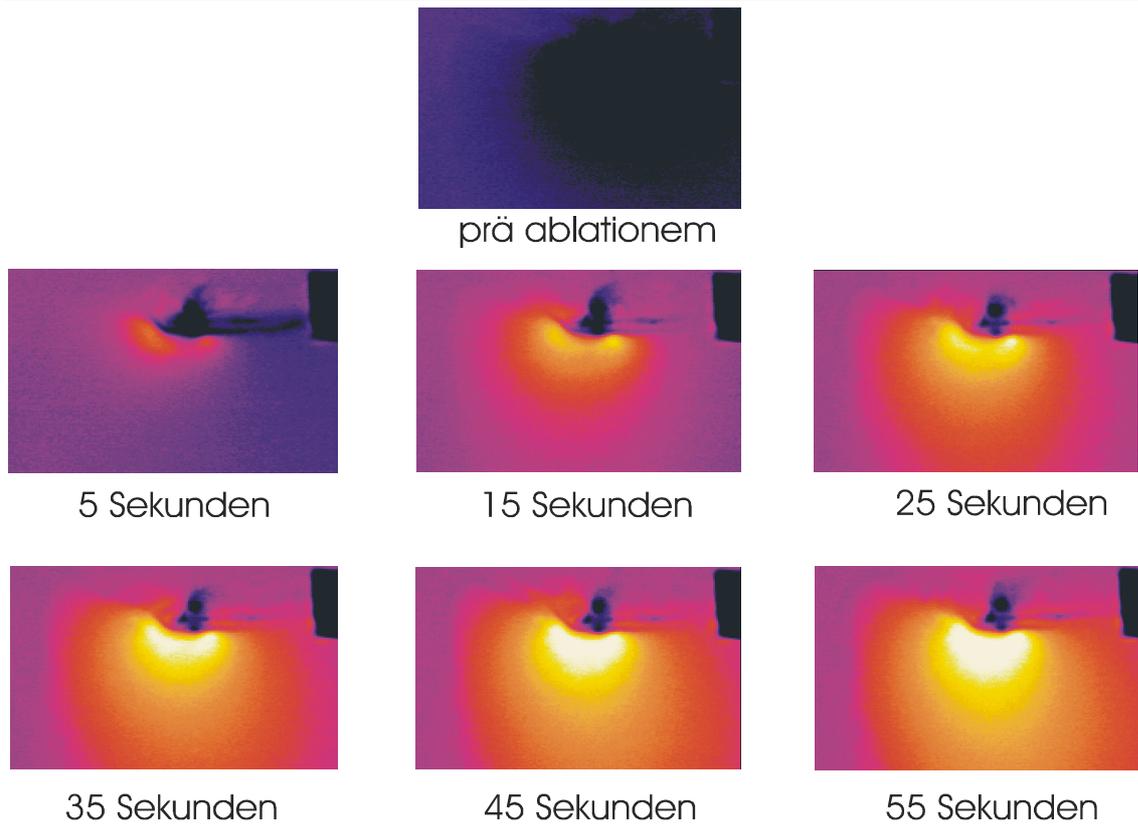


Abbildung 27: Exemplarische Darstellung einer thermografisch registrierten Ablation mit dem offen-gekühlten Katheter bei 50W Leistung. Die Zonen hoher Temperatur sind hell, die niedriger Temperatur dunkel dargestellt.

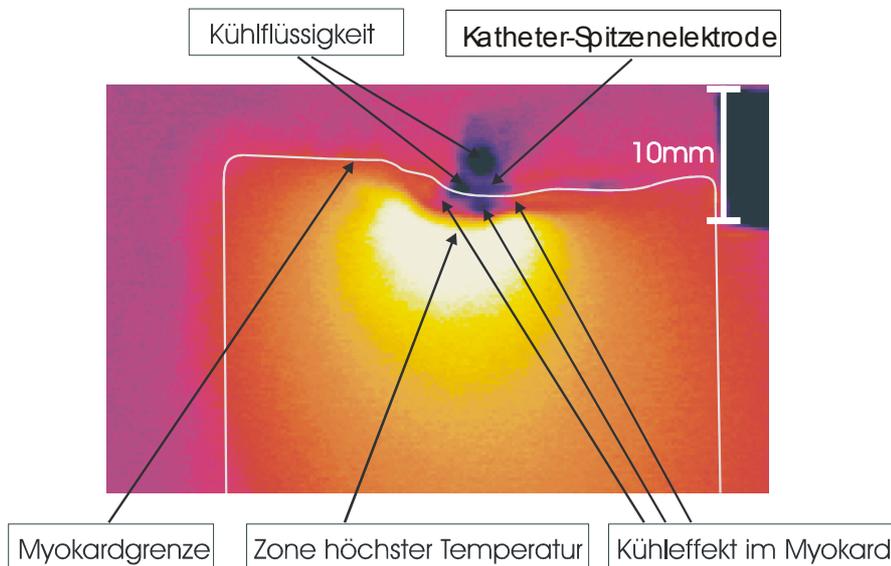


Abbildung 28: Detaildarstellung der Temperaturphänomene bei der Ablation mit dem offen-gekühlten Kathetersystem. Die Katheterspitze wird von einem Kühlraum umgeben. Die Zone höchster Temperatur befindet sich in ca. 1mm Gewebetiefe.

und Myokard stets weniger als 46°C beträgt. Durch den gleichmäßigen Austritt der Kühlflüssigkeit während der Ablation wird die Mykardoberfläche gekühlt. Die den Katheter gleichmäßig umgebende Kühlflüssigkeit bewirkt, dass sich das Temperaturmaximum nicht mehr direkt an der Katheter-Myokard-Grenze, sondern, im Gegensatz zum Standard- und Large-Tip-Katheter, direkt lotrecht unter der Katheterspitze im Gewebe abbildet.

3.4.2 Temperaturkinetik in unterschiedlichen Myokardtiefen

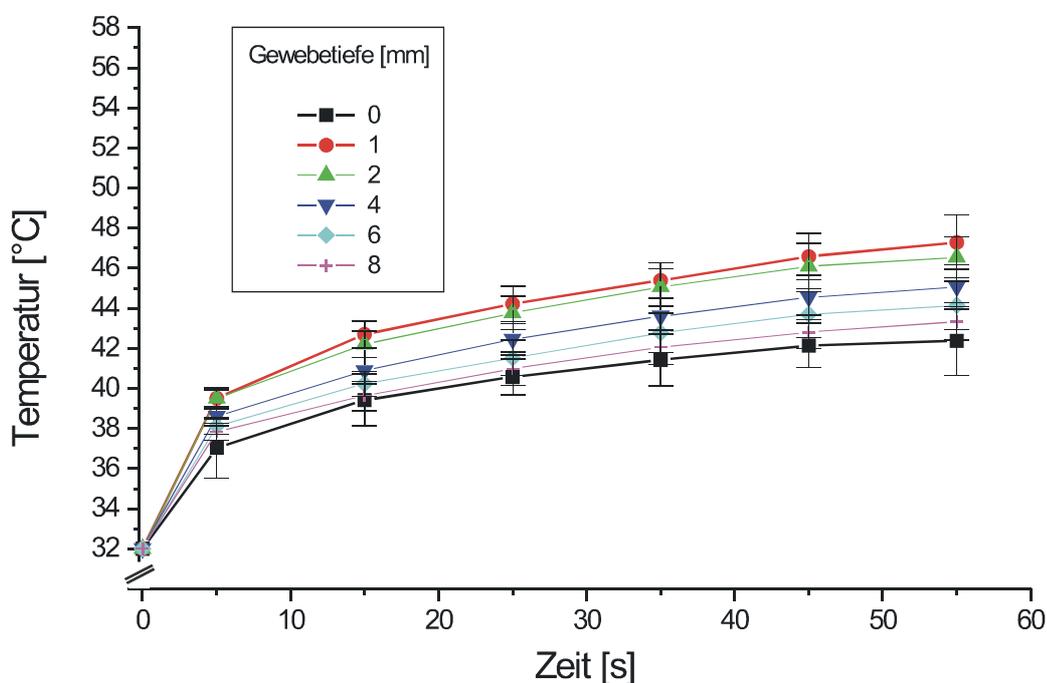


Diagramm 17: Zeitliche Temperaturentwicklung in verschiedenen Myokardtiefen lotrecht unter der Katheterspitze (50W). Im Gegensatz zu Standard- und Large-Tip ist die Temperatur an der Grenze zwischen Myokard und Katheter stets niedriger als die Temperatur in tieferen Gewebeschichten. Die höchsten Temperaturen werden in 1mm Gewebetiefe erreicht.

Der Unterschied zu den konventionellen, nicht gekühlten Ablationssystemen liegt, wie bereits erwähnt, in der Kühlung der Katheterspitze. Somit ist die Maximaltemperatur beim gekühlten Katheter nicht direkt an der Katheter-Gewebe-Grenze, sondern in 1mm Tiefe nachweisbar. Die Oberflächentemperatur bleibt von Beginn der Ablation an signifikant niedriger als die Temperatur in 1mm Gewebetiefe und überschreitet bei 50W Leistung zu

keinem Zeitpunkt $45,5^{\circ}\text{C}$. Mit zunehmender Ablationszeit wird der beschriebene Temperaturunterschied zwischen der Gewebeoberfläche und 1mm Gewebetiefe stetig größer.

Insgesamt zeigt sich auch beim gekühlten System ein niedrigeres Temperaturniveau im Vergleich zum nicht gekühlten Standard-Katheter. Durch den starken Effekt der eigenen Kühlung liegt das Temperaturniveau an der Gewebeoberfläche sogar unter dem des Standard- und des Large-Tip-Katheters.

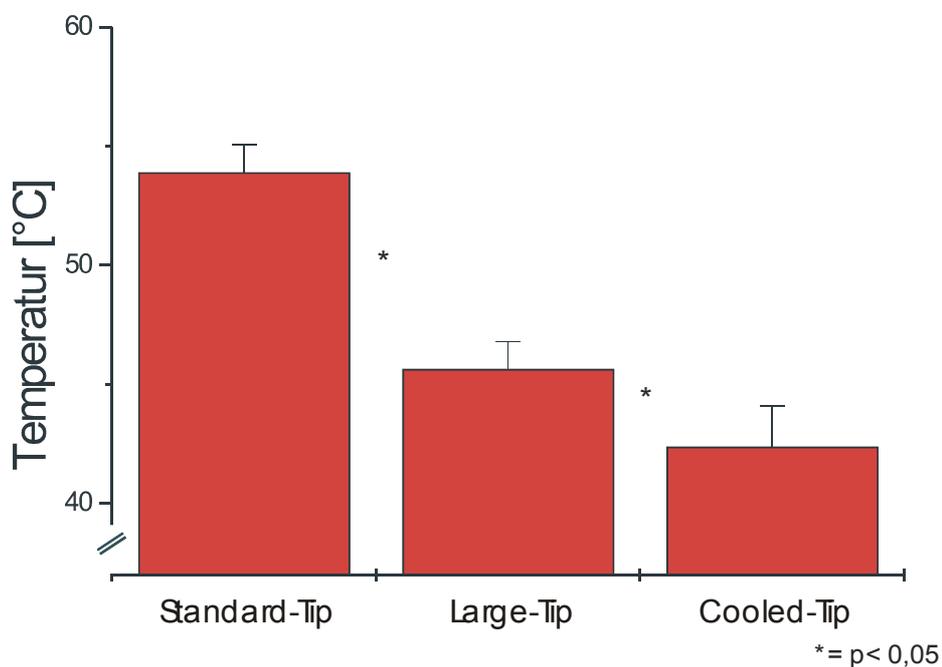


Diagramm 18: Temperaturen an der Grenzfläche zwischen Katheter und Myokard. Die signifikant höchste Temperatur ist beim konventionellen Standard-Tip mit kleiner Elektrodenfläche zu finden. Die Temperatur beim Large-Tip ist durch die große Elektrodenoberfläche wesentlich geringer als beim Standard-Tip. Beim Cooled-Tip findet sich aufgrund des Kühleffekts die signifikant geringste Temperatur.

Bei der Betrachtung des Temperaturprofils lotrecht unter der Katheterspitze ist ebenso wie beim Standard- und Large-Tip ein Abfall der Temperatur mit zunehmender Gewebetiefe im Sinne einer abklingenden Exponentialfunktion zu verzeichnen.

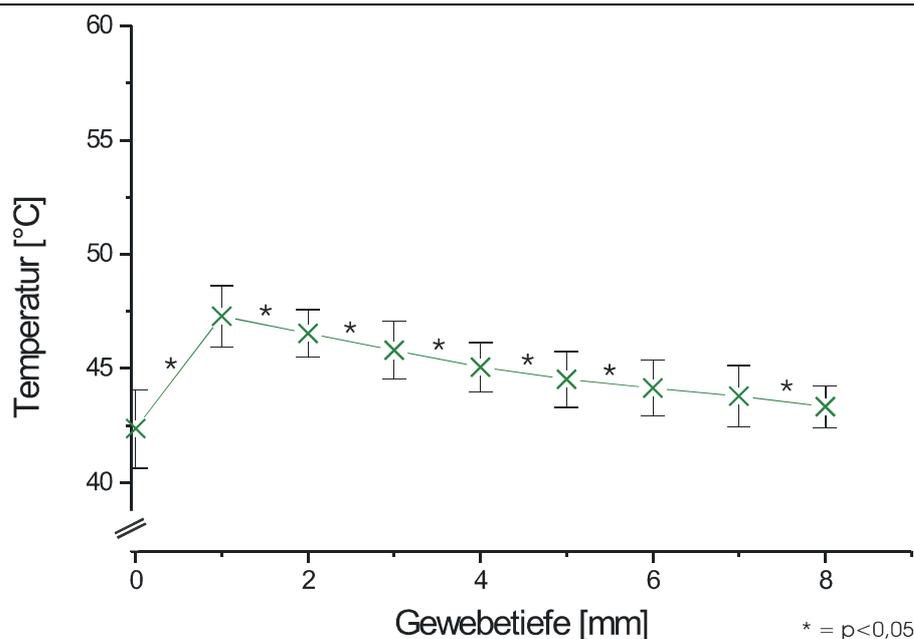


Diagramm 19: Temperaturverteilung nach 55s Ablationszeit bei 50W in unterschiedlichen Gewebetiefen. Die Verteilungsfunktion gleicht zwischen 1mm und 8mm Gewebetiefe einer abnehmenden Exponentialfunktion (Abklingfunktion) wie sie ebenso beim Standard- und Large-Tip zu verzeichnen ist. Der Unterschied zu den beiden anderen Kathetern zeigt sich in der signifikanten Temperaturdifferenz zwischen der Gewebeoberfläche und 1mm Gewebetiefe.

Der Hauptunterschied zwischen den drei untersuchten Ablationskathetern, in bezug auf die Temperaturkinetik im Myokardquerschnitt, ist vor allem innerhalb der katheternahen Grenzschicht zu verzeichnen. Hier kommt es durch die unterschiedlichen Kühleffekte zu verschiedenen aber signifikant unterschiedlichen Temperaturphänomenen. Nur beim Standardkatheter ist ein Abfall der Temperaturwerte in die Tiefe direkt von der Katheter-Gewebe-Grenze zu verzeichnen (geringster Kühleffekt). Beim Large-Tip und beim gekühlten Katheter steigt die Temperatur ausgehend von der Gewebegrenzfläche bis in 1mm Tiefe an, um dann wieder abzufallen (*Diagramm 20*).

Um die beschriebenen Effekte noch deutlicher darzustellen, zeigt *Diagramm 21* eine temperaturgesteuerte Ablation. Die Katheter-Tip-Zieltemperatur wurde dabei auf 55°C eingestellt und während der Ablation bei variabler Leistungsabgabe durch den Ablationsgenerator aufrechterhalten. Während diese Temperatur beim Standard-Katheter der Höchsttemperatur im Gewebe entspricht, so sind die entstehenden Temperaturen beim Large-Tip und im

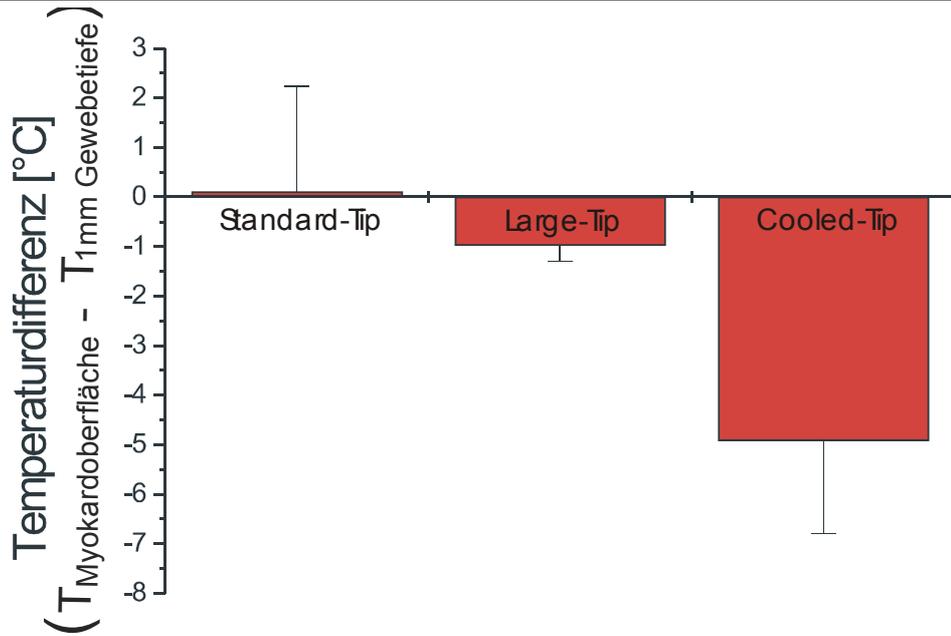


Diagramm 20: Temperaturdifferenzen zwischen der Katheter-Gewebe-Grenzschicht und 1mm Myokardtiefe. Nur beim Standard-Tip ist die Maximaltemperatur an der Grenzschicht lokalisiert (Temperaturdifferenz positiv). Beim Large-Tip und besonders beim Cooled Tip steigt die Temperatur von der Grenzfläche in Richtung 1mm Tiefe an.

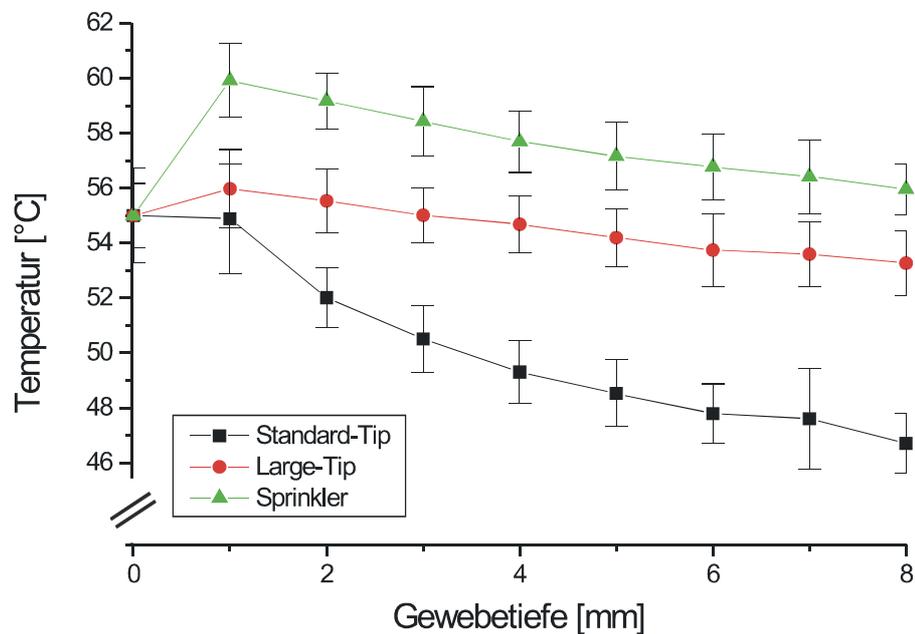


Diagramm 21: Temperaturgesteuerter Ablationsmodus mit einer vorgegebenen Katheter-Tip-Temperatur von 55°C bei variabler Leistung. Man sieht deutlich die signifikanten Temperaturunterschiede in 1mm Gewebetiefe, welche zu unterschiedlichen Nekrosedimensionen führen.

Besonderen beim gekühlten Katheter im Myokard wesentlich höher. Dies bewirkt die Induktion größerer und tieferer Nekrosen, stellt jedoch vor allem beim temperaturgesteuerten Ablationsmodus (fest vorgegebene Temperatur an der Katheterspitze bei variabler Leistung) eine Gefahr für Komplikationen dar. Da nur die Katheter-Tip-Temperatur aber nicht die eigentliche Maximaltemperatur im Gewebe während der Ablation in der klinischen Praxis gemessen werden kann, kann es durch Fehleinschätzung der angezeigten Temperaturwerte zu Überhitzung und Gasblasenbildungen mit nachfolgenden Myokardrupturen kommen.

3.4.3 Beurteilung der induzierten Läsionen

Auch beim gekühlten Kathetersystem zeigt die Temperaturverteilung thermografisch die Form eines abgeflachten Ellipsoids.

Das Verhältnis von gemessener Läsionstiefe zu –breite zeigt im Vergleich mit den Werten des Standard-Tips keinen signifikanten Unterschied, obwohl sich eine Tendenz zu tieferen und weniger breiten Läsionen durch den gekühlten Katheter bei Betrachtung von *Diagramm 22* zu zeigen scheint.

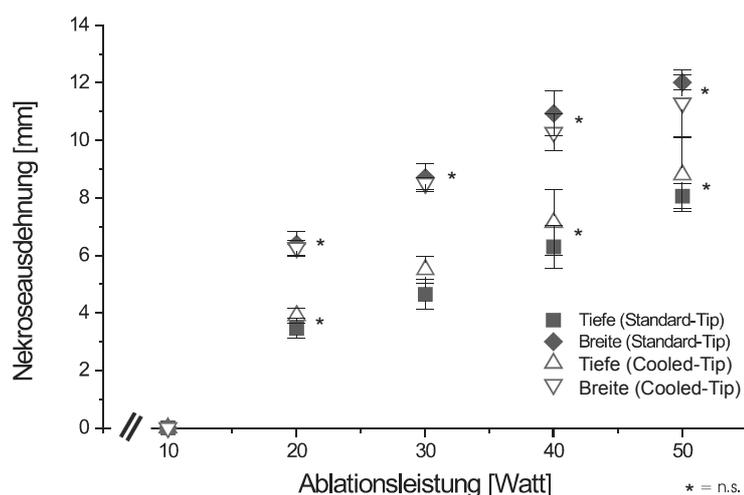


Diagramm 22: Vergleich der Nekrosebreite und -tiefe bei Ablation mit dem Cooled-Tip und dem Standard-Tip. Die Läsionstiefen und -breiten unterscheiden sich nicht signifikant. Es besteht jedoch eine Tendenz zu tieferen Läsionen beim Cooled Tip und zu breiteren Läsionen beim Standard-Tip.

Die Läsionsvolumina von Cooled-Tip und Standard-Tip (50W Ablationsleistung) unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant voneinander. Der ausschlaggebende Unterschied zeigt sich bei gleicher Ablationsleistung in der erreichten Gewebe-Oberflächen-Temperatur. Dadurch, dass diese beim gekühlten Katheter signifikant niedriger bleibt, können in tieferen Schichten höhere Temperaturen erreicht werden, ohne dass es zu Komplikationen an der Mykardoberfläche kommen kann. Im temperaturgesteuerten Ablationsmodus können daher mit dem Cooled-Tip im Vergleich zum Standard-Tip tiefere und größere Läsionen erzielt werden.

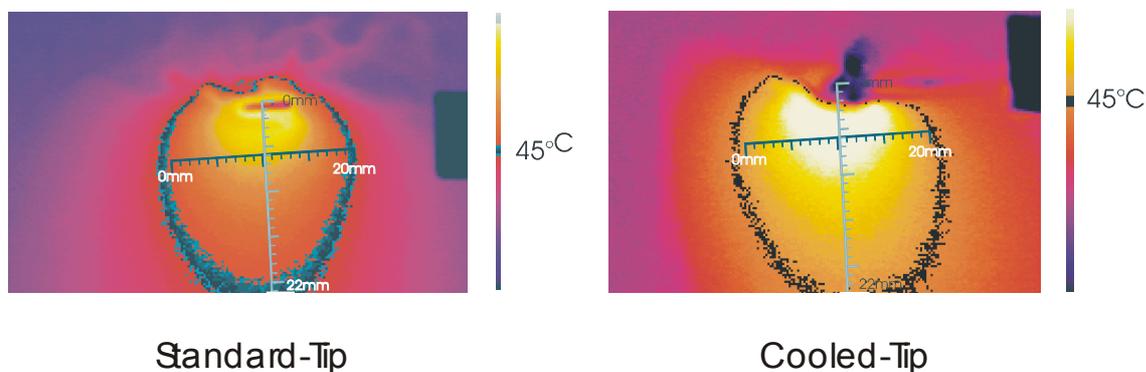


Abbildung 29: Vergleich der Isothermenausdehnung bei der Ablation nach 55s, 50W zwischen Standard-Tip und Cooled-Tip. Die Dimensionen der Isothermen (hier exemplarisch 45°C) unterscheiden sich nicht signifikant in ihrer Tiefen- und Breitenausdehnung.

Bei der Betrachtung der Thermografiebilder zeigt sich ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den Isothermendimensionen im Vergleich von Standardkatheter und gekühltem Katheter. Exemplarisch wird dies in *Abbildung 29* an zwei Thermografiebildern dargestellt, welche bei 50W Leistung nach 55s registriert wurden.

3.4.4 Katheter-Tip-Temperatur

Ebenso wie beim Standard-Tip und beim Large-Tip besteht auch beim Cooled-Tip eine Diskrepanz zwischen der vom Temperatursensor der Katheterspitze

gemessenen Temperatur und der thermografisch registrierten Temperatur an der Gewebe-Katheter-Grenze. Auch hier registriert der Thermistor des Katheters eine signifikant höhere Temperatur an der Grenzschicht als die Thermografiekamera (*Diagramm 23*).

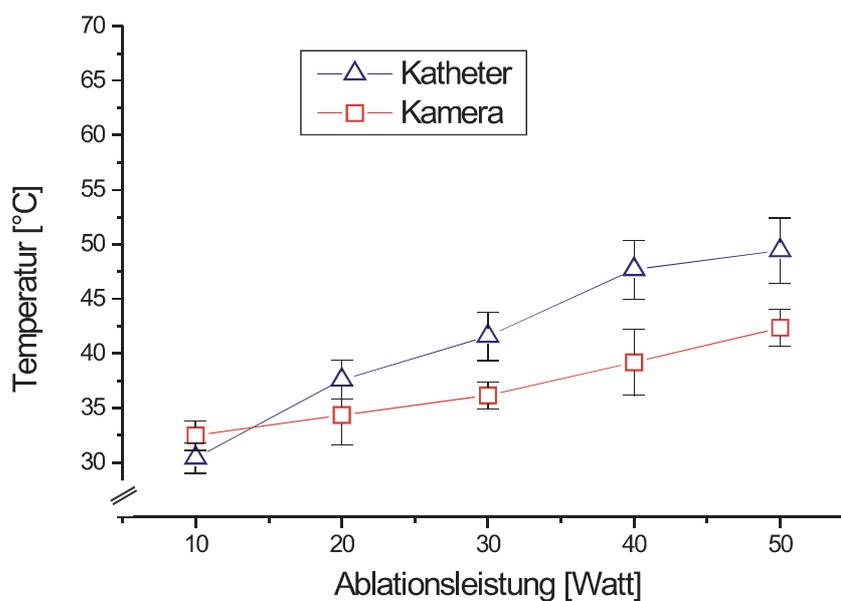


Diagramm 23: Grenztemperatur an der Katheter-Gewebegrenze. Die durch den Thermistor in der Katheterspitze gemessene Temperatur unterscheidet sich signifikant von der durch die Thermografiekamera gemessenen Temperatur. Wie beim Standard-Katheter sind die vom Thermistor gemessenen Temperaturen signifikant höher als die von der Thermografiekamera registrierten Werte.

3.5 Minimaltemperatur der Nekroseentstehung

Aus den ermittelten Nekrosetiefen wurde durch die Zuordnung der thermografisch ermittelten Temperaturwerte in der entsprechenden Gewebetiefe ein absoluter Temperaturwert für die Demarkation der Nekrosen in unserem Versuchsmodell von 43,3°C ermittelt. Dieser Wert ist der Mittelwert aus den Daten aller drei untersuchter Kathetersysteme. Dies bedeutet, dass in unserem Modell eine Läsion ab Gewebetemperaturen von größer 43,3°C induziert wird.

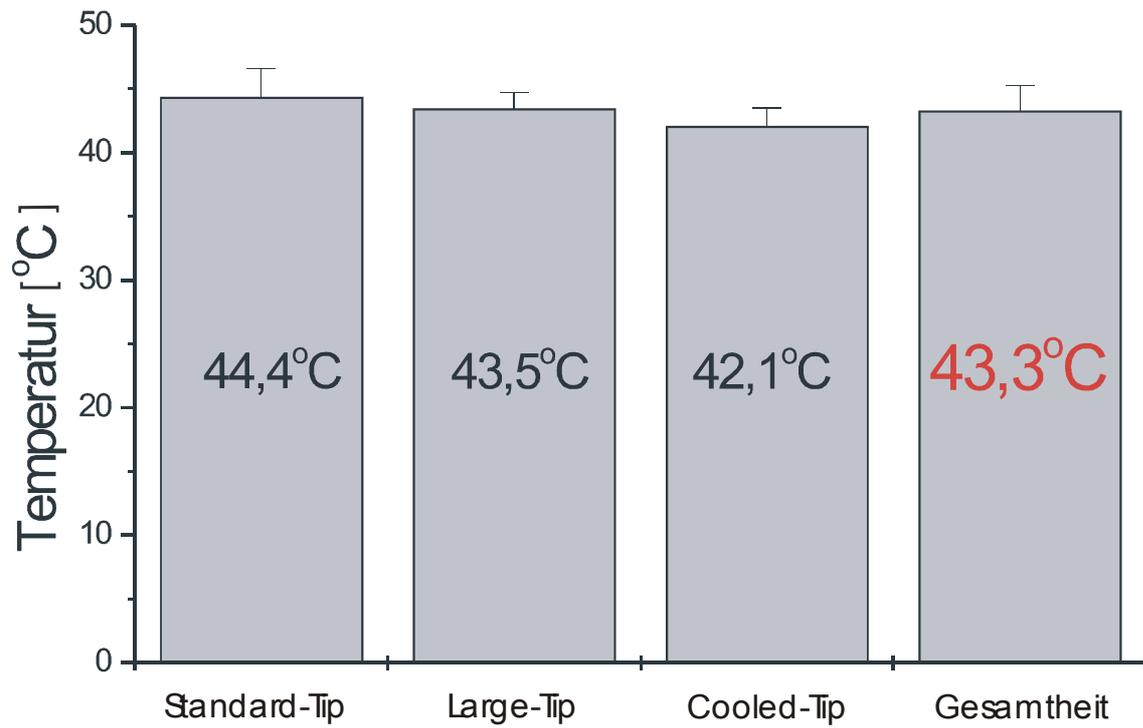


Diagramm 24: Absolute Temperaturwerte (thermografisch im Myokardquerschnitt ermittelt), bei denen bei der Ablation eine optisch erkennbare Nekrosezone im Myokard entsteht. Gemittelt über alle drei Katheter beträgt die Demarkationstemperatur 43,3°C.

Diskussion

3.6 Validität des Versuchsmodells

Das Ziel der Studie war die Entwicklung eines In-vitro-Versuchsmodells, welches die Temperaturkinetik im Myokardquerschnitt bei RF-Ablation unter möglichst physiologischen Bedingungen darstellen kann. Die registrierte Temperaturkinetik sollte eine möglichst hohe Korrelation zu den induzierten makroskopischen Läsionen aufweisen. Daraus sollten sich spezifische Temperatur- und Läsionsprofile ableiten lassen, die eine Charakterisierung der thermodynamischen Effekte unterschiedlicher Katheter- und Ablationssysteme ermöglichen. Um die sichere klinische Anwendung zu gewährleisten, sollten diese gewonnenen Ergebnisse in Relation zu den bekannten Effekten des 4mm-Standardkatheters gesetzt werden.

Wie jedes In-vitro-Modell spiegelt auch das hier vorgestellte die Situation in vivo nur mit gewissen Einschränkungen wider. So ist es schon oft aus technischen Gründen nicht möglich, den realen dynamischen Situs in allen Einzelheiten zu simulieren und dabei noch ein valides Versuchsmodell zu erhalten. Andererseits lassen sich mit Hilfe von In-vitro-Modellen die zu untersuchenden Vorgänge meist mit einer sehr hohen Reproduzierbarkeit und Standardisierbarkeit analysieren. Die in der Realität unbeeinflussbaren Faktoren im Tiermodell können gezielt standardisiert und variiert werden.

Im Folgenden werden die einzelnen versuchsspezifischen Determinanten detailliert dargestellt und ihre Auswirkung auf die Versuchsdurchführung diskutiert.

3.6.1 Ablationssubstrat

Als Ablationssubstrat wurde Schweinemyokard gewählt, das am Versuchstag wenige Stunden zuvor frisch exzidiert wurde. Der linke Ventrikel wurde isoliert und in mehrere Proben von jeweils 3cm (± 1 mm) Länge, 1cm (± 1 mm) Breite und 1,5cm (± 1 mm) Tiefe geschnitten. Eine exakte Normierung des Substrats war aus Standardisierungsgründen wichtig, da beispielsweise bei sehr kleinen Stücken ein unverhältnismäßig großer Effekt des Flüssigkeitsmediums auf die Temperaturkinetik zu erwarten war. Des Weiteren durfte aufgrund der notwendigen Fixation des Substrats eine gewisse Obergrenze der Myokarddimension nicht überschritten werden, da bei zu großen Stücken eine Fixierung ohne übermäßigen Anpressdruck nicht mehr möglich gewesen wäre.

In den in der Literatur beschriebenen vergleichbaren In-vitro-Modellen variieren die Ausmaße der Myokardproben erheblich. So verwandten beispielsweise Panescu et al. Myokardstücke von 4cm Breite [117], Anfinsen et al. jedoch Stücke mit 7cm Kantenlänge [2]. Ideale Ausmaße sind nicht beschrieben und hängen stark von der Art und Konzeption des In-vitro-Modells ab.

Als Ablationsfläche wählten wir die epikardiale Myokardseite. Eine Ablation auf unterschiedlich trabekulierten Endokardflächen schien uns aufgrund der stark variierenden lokalen Superfusion und des Katheter-Myokard-Kontakts, also einer insgesamt schwierigen Standardisierbarkeit, nicht sinnvoll. Bezüglich der Wärmeleitkapazität ist ein signifikanter Unterschied zwischen Endo- und Epikard nicht beschrieben. Sicherlich sollte aber eine Messreihe mit gezielter Evaluierung dieser Parameter nach erfolgreicher Etablierung dieses In-Vitro-Modells durchgeführt werden.

Ein ganz wesentlicher Punkt ergibt sich aus der Tatsache, dass als Substrat avitales, nicht perfundiertes Myokard Verwendung fand. Klinisch ist vorstellbar, dass die intramyokardiale Perfusion eine mögliche Rolle in bezug auf den Langzeiterfolg nach Katheterablation spielt. Diese wäre durch die endotheliale Schädigung der Mikrovaskularisation in der Umgebung der direkten Nekrosezone erklärbar [52]. Allerdings konnten Haines et al. in einer Arbeit aus dem Jahre 1989 zeigen, dass die Perfusion des Myokards mit Blut keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Läsionsinduktion herbeiführt, denn der

mit Abstand größte Teil des Kühleffektes am Ablationsort wird durch das zirkulierende Blut verursacht. Bei der temperaturgesteuerten Ablation in dieser Studie war für die Aufrechterhaltung einer konstanten Temperatur von 80°C mit Gewebepfusion kein Mehrbedarf an Leistung aufzubringen als ohne Durchblutung. Weiterhin wurde beobachtet, dass durch die Erhitzung mit RF-Energie eine schnelle Koagulation in den Mikrogefäßen und eine Vasokonstriktion ausgelöst wird, was zum schnellen Sistieren der Pfusion im Ablationsgebiet führt [52]. Eine Aufrechterhaltung der Mikroperfusion des Myokardstückes wäre außerdem schon aus rein technischer Sicht extrem aufwendig, wenn überhaupt, durchführbar gewesen. Alterationen der induzierten Läsionen durch physiologische Prozesse im Heilungsverlauf sind nur im Tiermodell ausreichend zu analysieren und stellen kein ausgewiesenes Ziel des hier beschriebenen In-vitro-Modells dar, dessen Aufgabe die Evaluierung des thermischen Soforterfolges ist.

Weiterhin bedingt der statische Zustand unseres Substrates, im Gegensatz zum kontrahierenden Herzen, eine gleichmäßig stabile und feste Katheterauflage. Durch diesen optimierten Katheter-Wandkontakt wird ein optimaler Energietransfer gewährleistet was zur Ausbildung maximierter Läsionen beiträgt. Im klinischen Einsatz ist aufgrund der myokardialen Trabekulierung und Wandbewegung von einem geringeren Energietransfer durch einen z.T. schlechteren Wandkontakt und eine geringere Kühlleistung auszugehen, was insgesamt eine geringere Läsionsinduktion zur Folge hat. Die In-vitro-Evaluierung führt somit eher zu einer Überschätzung der ablativen Wirksamkeit eines Kathetersystems, womit die Sicherheit für den Patienten beim späteren klinischen Einsatz erhöht werden kann.

3.6.2 Versuchsbecken und Superfusion

Die Dimensionen des Versuchsbeckens mussten unterschiedlichen Erfordernissen gerecht werden. Einerseits sollte eine gute Bedienbarkeit des Versuchsaufbaus, d.h. das unkomplizierte Wechseln und Fixieren der Myokardproben und eine sichere und dabei einfache Positionierung des Ablationskatheters, möglich sein. Andererseits sollte gewährleistet werden, dass die Superfusionslösung auch in Bereichen mit weniger Umwälzung,

beispielsweise an den Beckenränder, eine konstante Temperatur von $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ beibehält und eine rasche Abkühlung durch ein zu großes zirkulierendes Volumen und eine zu große Flüssigkeitsoberfläche verhindert wird. Mit den gewählten Maßen von jeweils $20 \times 30 \times 10\text{cm}$ und einem Fassungsvermögen von insgesamt 12l konnte den zuvor genannten Kriterien Rechnung getragen werden. In der Literatur finden sich unterschiedlichste Abmessungen von In-vitro-Versuchsaufbauten, variierend zwischen 2 und 10l, welche in den meisten Fällen durch die individuellen Anforderungen bedingt waren [18] [28] [49] [52] [75] [88].

Die Wahl von isotonischer Kochsalzlösung als Superfusionsflüssigkeit zur Simulation des Blutstroms über dem Ablationsort war aus rein technischen Gründen heparinisiertem Blut vorzuziehen. Die Anwendung der Messtechnik wäre in diesem Falle nicht oder nur sehr begrenzt möglich gewesen, denn korpuskuläre Bestandteile oder geronnenes Blut zwischen Ablationssubstrat und Saphirglasscheibe hätten durch Absorption und Reflexion zwangsweise zu einer Verfälschung der Temperaturwerte geführt. Weiterhin wäre auch eine standardisierte Positionierung des Ablationskatheters durch die fehlende Sicht hinter der optischen Scheibe erschwert worden. Die vergleichbaren Ergebnisse mehrerer unterschiedlicher Studien konnten zeigen, dass der Wahl der Superfusionslösung beim Messen von Temperaturphänomenen keine wesentliche Rolle zu teil wird, wobei bislang keine vergleichbare Arbeit mit direkter Thermografie wie in unserem Ansatz durchgeführt wurde. So wird von vielen Arbeitsgruppen ebenfalls 0,9%ige Kochsalzlösung für die Untersuchung von Ablationsphänomenen in-vitro verwandt [9] [49] [119] [117], während Anfinsen et al. [2] eine NaCl-Glucose-Lösung verwenden und Jain et al. eine Lösung aus 55% NaCl 0,9% und 45% Dextrose 5% bevorzugen. Haines et al. hingegen verwandten Krebs-Henseliet-Lösung (Vollelektrolytlösung), welche mit 95% Sauerstoff und 5% CO_2 äquilibriert wurde [52]. Demazumder et al. hingegen benutzten heparinisieretes Schweineblut, das bei einer Temperatur von 37°C in einem In-vitro-Aufbau zur Darstellung der biophysikalischen Phänomene bei gekühlten Kathetersystemen zirkuliert [28].

Betrachtet man die entsprechenden physikalischen Eigenschaften flüssiger Medien, so zeigt sich ein nur geringer Unterschied der spezifischen Wärmeleitfähigkeit λ von reinem Wasser mit 0,58W/mK und Blut mit 0,47W/mK bei 37°C. Dazu kommt weiterhin, dass die Wärmeleitfähigkeit von Flüssigkeiten in Abhängigkeit von Strömung und Turbulenzen variiert [133].

Bestimmte Phänomene, die im Sinne einer Komplikation bei der klinischen Anwendung auftreten können, sind allerdings ohne die Beteiligung von Blut nicht möglich und daher in unserem Set-up nicht nachweisbar. Dazu zählt der Impedanzanstieg durch Koagelbildung und Karbonisierung an der Ablationselektrode. Im Gegensatz dazu ist allerdings das Phänomen des Gasblasenbildung und Ruptur des Myokards bei Überhitzung der Katheterspitze auch bei Verwendung von Kochsalzlösung zu beobachten. In diesem Zusammenhang spielt die Kühlung des Ablationsortes eine erhebliche Rolle. Durch die Verwendung der epikardialen Myokardschicht und der hocheffizienten Superfusion in unserem Versuchsaufbau war dieses Phänomen der Überhitzung nur in Ausnahmefällen zu beobachten.

Die Superfusionsrate mit Kochsalzlösung wurde mit 4l/min festgelegt. Zu deren Berechnung gingen wir von einer Superfusionsrate in der Höhe des Herzzeitvolumens in Ruhe (HF: ca. 60/min) bei einem mittleren, gesunden Erwachsenen (Schlagvolumen ca. 60-70ml) aus. Das Anflutrohr entspricht mit 3,142cm² in etwa der Fläche der Aortenklappe (3,5-5cm² [57]) bzw. der Pulmonalklappe. Es wird daher eine mittlere Flussgeschwindigkeit im Bereich des Ablationsortes von ca. 0,21m/s erreicht, was in etwa der Flussgeschwindigkeit entlang des Endokards beim Menschen entspricht [127]. Aus Standardisierungsgründen haben wir einen Ablationsort zugrundegelegt, der anatomisch bedingt einer hohen Superfusionsrate ausgesetzt ist, beispielsweise im Bereich des Ausflusstraktes. Eine höhere Flussgeschwindigkeit des Superfusionsmediums bedeutet einen größeren Kühleffekt an der Myokardoberfläche mit der Möglichkeit einer höheren Leistungsabgabe und somit Maximierung der erreichbaren Nekrosen.

Durch diese Simulation des „idealen Ablationsortes“ mit optimierter Läsionsgröße erfolgt im Hinblick auf die Patientensicherheit im klinischen

Einsatz ebenfalls eher eine Überschätzung des Effekts eines Ablationssystems. Von Bedeutung ist dies gerade bei der Testung neuer Kathetersysteme, die am Patienten nicht selten im temperaturgesteuerten Modus eingesetzt werden. Des Weiteren sind aber auch die Unterschiede einzelner Kathetersysteme bei maximaler Wirkung ausgeprägter und besser zu evaluieren.

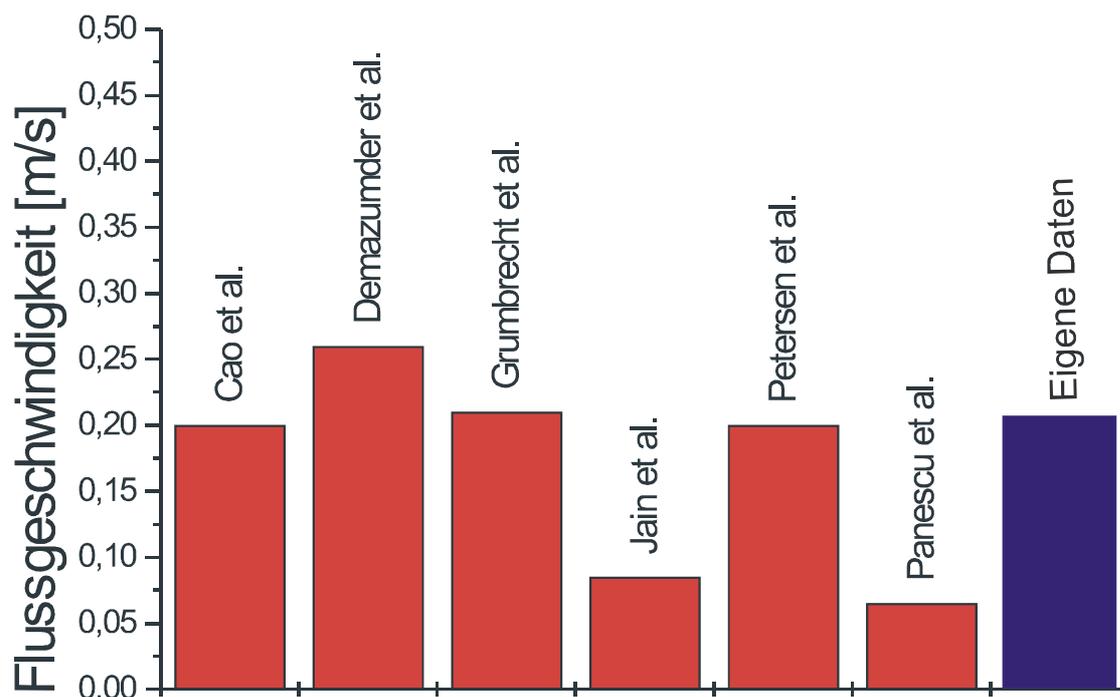


Diagramm 25: Superfusionsraten in In-vitro-Modellen. Die von uns gewählte Rate von 0,21m/s liegt im mittleren Bereich der von anderen Arbeitsgruppen gewählten Flussgeschwindigkeiten. Das arithmetische Mittel der verschiedenen Superfusionsraten liegt bei 0,17m/s, was in etwa der Flussgeschwindigkeit in unserem Versuchsmodell entspricht.

In der Literatur variieren die gewählten Superfusionsraten der Kühlmedien erheblich. Panescu et al. arbeiteten zur Validierung ihrer mathematischen Temperaturverteilungs-Modelle mit einer Strömungsgeschwindigkeit von nur 0,085m/s an der Endokardfläche [117]. Demazumder et al. hingegen beschrieben maximale Superfusionsraten von bis zu 0,26m/s [28]. In *Diagramm 25* sind einige Superfusionsraten von In-vitro-Modellen dargestellt ([19] [49] [76] [119]).

3.6.3 Substratfixation und Katheterpositionierung

Die Fixierung der Myokardprobe an der Saphirscheibe erfolgte durch einen gefederten Plexiglasblock. Nachdem die Ablationssubstrate in ihren Maßen standardisiert waren, wurde bei jeder Ablation der gleiche Druck auf den Gewebekblock ausgeübt. Der Federdruck wurde so gewählt, dass der Myokardblock an der Saphirglasscheibe ohne hohen Druck stabil und plan ohne Luft- und größere Flüssigkeitseinschlüsse anlag. Eine Veränderung des thermischen Verhaltens des Myokards unter Druckeinwirkung kann natürlich nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurde bei den, in diesem Rahmen auftretenden, geringen Drücken dieser Faktor nicht weiter berücksichtigt. Vergleicht man die Myokardfixierung mit den In-vitro-Modellen anderer Autoren, so findet man je nach Anforderung an die Versuchsaufbauten unterschiedliche Vorrichtungen. Von der alleinigen Fixierung des Substrates durch den Ablationskatheter [119] [9], über eine Positionierung innerhalb eines Plexiglasrahmens [19] bis hin zur Einbettung des Substrates in eine Haltevorrichtung von 5 Seiten [28] oder in eine zylindrischen Plexiglasröhre [49] existiert eine Vielfalt von Fixationstechniken.

Die Position und der Andruck des Ablationskatheters an die Endokardoberfläche und somit der Wandkontakt variieren auch beim klinischen Einsatz am Patienten stark und stellen nicht selten eine Limitierung des Ablationsverfahrens dar. Wir entschlossen uns, aus den zuvor genannten Sicherheitsaspekten und um eine möglichst große Läsion zu erzielen, zu einer tangentialen Auflage des Katheters auf die Oberfläche. Weiterhin waren auf diese Weise auch die verschiedenen katheterbedingten Charakteristika am besten darstellbar [2] [102] und der Unterschied zu den anderen Kathetersystemen am exaktesten herauszuarbeiten.

Als Maß für den Wandkontakt wurde, wie auch im klinischen Einsatz, die Präablationsimpedanz gewählt. Die Impedanz verhält sich umgekehrt proportional zur resultierenden Stromstärke und entspricht bei Standardisierung aller anderen Variablen dem Ohmschen Widerstand. Sie korreliert gut mit der Andruckkraft [157] [4] und ermöglicht deshalb einen standardisierten Gewebekontakt des Katheters (Mess-Strom $2\mu\text{A}$). Der in unserem

Versuchsmodell angestrebte Impedanzwert entsprach der typischen Präablationsimpedanz während des klinischen Einsatzes beim Menschen (70-150 Ω) [54].

	Standard-Tip	Large-Tip	Cooled-Tip
0,2N Andruck	95Ω	80Ω	110Ω
Mittelwert	96,91 Ω	79,57 Ω	111,63 Ω
Standardabweichung	4,9	4,7	3,3

Tabelle 0.1: Präablationsimpedanz als Standardisierungsfaktor für den Katheterandruck während der Ablation; in der oberen Zeile sind die katheterspezifischen Richtwerte bei 0,2N Andruck auf die Endokardfläche aufgeführt. Die zweite Zeile zeigt die während der Versuche gemessenen Werte im Mittel.

Es zeigte sich, dass durch einen Andruck der Katheter mit bereits 0,2N (= 20g) dieser physiologische Wertebereich erreicht wurde. Abhängig von der Geometrie der Elektrodenspitze und der Kühlung des Systems variierten die Präablationsimpedanzen der drei Katheter zwischen 80 und 110 Ω . Durch die unterschiedlichen Eigenschaften der untersuchten Kathetersysteme gegenüber dem Standard-Tip (Elektrodengeometrie beim Large-Tip und Kühleigenschaften beim Cooled-Tip) war jedem Kathetermodell bei gleichem Andruckgewicht eine andere Ausgangsimpedanz zuzuordnen. Diese Richtimpedanzen wurden für alle drei Kathetertypen vor Durchführung der eigentlichen Versuchsreihen ermittelt. Bei der Durchführung der Versuche wurde vor jeder Ablation der Katheter so positioniert, dass sich die Impedanz im Bereich des vorgegebenen Richtwertes befand. In der unten abgebildeten Tabelle sind diese Richtwerte in der obersten Zeile vermerkt. Darunter sind die Mittelwerte der

Präablationsimpedanzen mit ihren dazugehörigen Standardabweichungen während der Versuchsreihen verzeichnet.

3.6.4 Stromfluss und Indifferenzelektrode

Die Größe und Position der Indifferenzelektrode, die wesentlichen Einfluss auf Strompfad, Impedanz, Stromdichte und die entstehende Tip-Temperatur haben [111], wurde ebenfalls so gewählt, dass bei der Positionierung des Katheter mit 0,2N (20g) Andruck Präablationsimpedanzen im Bereich zwischen 70 und 150 Ω zu verzeichnen waren, wie sie auch im In-vivo-Situs vorherrschen.

Um weiterhin auch die Richtung des Stromflusses den klinischen Verhältnissen anzupassen, wurde eine Position der Indifferenzelektrode auf der dem Katheter gegenüberliegenden Seite des Myokardblocks gewählt, so dass ein Fluss lotrecht durch das Myokard induziert wurde (siehe *Abbildung 10*). Nath et al. und Haines et al. postulieren in einer In-vivo-Studie mit 20 Patienten eine Unabhängigkeit der Impedanz, Spannung, Stromdichte, Tip-Temperatur und somit auch der Läsionsentstehung von der Positionierung der Indifferenzelektrode, wenn die Größe derselben konstant gehalten wird [111] [54]. Sie gehen, unabhängig von der Position der Indifferenzelektrode, von einer homogen radiären Stromdichte im Bereich von 1mm um die Katheterspitze aus. Da die Induktion der Temperatur nur in diesem eng umschriebenen Bereich um die Katheterspitze stattfindet, wird eine Unabhängigkeit der Temperaturentwicklung von der Indifferenzelektrode postuliert.

Im Gegensatz dazu weisen Jain et al. in einer Studie mit Temperaturdarstellung während der Ablation durch ein Finite-Elemente-Modell, einem mathematisch-numerischen Verfahren, eine Abhängigkeit der Läsionsausmaße von der Position der indifferenten Elektrode nach. Sie beschreiben eine größere Relevanz der Elektrodenpositionierung bei der leistungsgesteuerten Ablation. Hier beeinflusst die Position signifikant die Richtung der Läsionsausdehnung. Als optimale Positionierung wird eine parallele Anordnung von Katheter und Indifferenzelektrode mit dazwischenliegendem Ablationssubstrat beschrieben, wie dies in unserem Modell ebenfalls realisiert wurde [74].

Betrachtet man die Größe und Position der Indifferenzelektrode anderer Studien, so ist auch hier eine Vielzahl an Variationen zu verzeichnen. Wird die indifferente Elektrode überhaupt beschrieben, variieren Ausmaß und Lage zwischen dem kompletten Ablationsbecken als Nullelektrode [9] bis zu kleinen, genau definierten Plattenelektroden direkt unter dem Myokardblock [28].

Zusammengefasst sind die Variablen „Gewebetemperatur, Superfusionsrate des flüssigen Mediums, Strompfad der RF-Energie und Impedanzverhältnisse“ mit der Ablationssituation in vivo vergleichbar, was eine vergleichbare Dimensionierung der induzierten Läsionen erwarten lässt. Tendenziell wurde durch den optimierten Katheter-Wandkontakt und die Kühlung aber eher eine Überschätzung der Nekroseausmaße bewirkt.

3.6.5 Temperaturmessung durch moderne Thermografieverfahren

Die räumlich und zeitlich lückenlose, zweidimensionale Darstellung der Temperaturkinetik im Myokardquerschnitt während der RF-Ablation mit Hilfe der Thermografie ist ein Novum und in dieser Form in der Literatur bisher noch nicht beschrieben worden. Mit dieser Technik ist es möglich, Abbildungen zu erstellen, welche mit einer räumlichen Auflösung von 0,1mm die Temperaturdynamik im Myokardquerschnitt an jeder beliebigen Position abbilden. Durch die Darstellung der Temperaturen in Form eines Falschfarbenbildes, welches jedem Temperaturwert eine definierte Farbe zuordnet (Auflösung 0,1°C bei 30°C), kann die Temperaturkinetik visualisiert und so ein qualitatives Bild der Temperaturverteilung während des Ablationsprozesses erstellt werden. Durch eine sehr hohe Abbildungsfrequenz im zeitlichen Verlauf kann ebenfalls der dynamische Aspekt der Temperaturverteilung während der Ablation erfasst und analysiert werden.

Solch detaillierte Verteilungsmuster und dynamische Prozesse waren bisher nur in Form computergestützter [92], numerisch berechneter Modelle (Finite Elemente) [19] [75] [117] [101] [145] oder physikalisch, theoretischer Modelle [51] darstellbar. All diesen Modellen gemeinsam ist aber, dass sie nur eine theoretische, näherungsweise Abbildung der Realität versuchen. Außerdem

konnte bislang nur eine begrenzte Anzahl der prozess-beeinflussenden Faktoren einbezogen werden, andernfalls wären die Modelle zu komplex und nicht mehr berechenbar geworden. Da nach Haverkamp et al. [58] insgesamt 14 verschiedene Determinanten Einfluss auf die Wirkung von hochfrequentem Wechselstrom auf biologisches Gewebe haben und diese Faktoren sich weiterhin gegenseitig in dynamischer Weise beeinflussen, wird deutlich, wie begrenzt die Möglichkeiten solch mathematisch berechenbarer Modelle zwangsläufig sind. Eine deutlich effektivere Berücksichtigung dieser dynamischen Determinanten lässt sich in In-vitro-Modellen erreichen, welche die physiologischen Faktoren im lebenden Organismus zu simulieren versuchen. Am häufigsten kommen hier vor allem intramyokardiale Temperatursonden zum Einsatz [18] [28] [49] [52] [75] [88] [117], welche an definierten Punkten im Herzmuskel positioniert werden. Dabei ist einerseits bereits die Größe, andererseits auch eine schwierig reproduzierbare und standardisierbare Positionierung der Sonden, die mit der Anzahl derselben zunimmt, stark limitierend. Weiterhin haben diese Modelle den Nachteil, dass die Temperaturwerte nur an genau definierten Punkten bestimmt werden können. Eine umfassende Darstellung der komplexen dynamischen Temperaturprozesse im Myokardquerschnitt war bisher nicht möglich.

In einer unserer ersten Versuchsreihen, in der zusätzlich Temperatursonden verwandt wurden, zeigte sich außerdem, dass die metallenen Sonden selbst den RF-Strom leiten und somit den Strompfad zwischen Katheter und Indifferenzelektrode beeinflussen und verfälschen können.

Die realistischste aber auch aufwendigste Art der Untersuchung von Ablationsphänomenen stellt der Tierversuch dar, wie er von vielen Autoren zur Untersuchung von Ablationsprozessen oder zur Validierung von In-vitro-Modellen bzw. theoretischen Modellen verwandt wurde [2] [21] [50] [58] [95] [101] [104] [109] [113] [120] [138] [154]. Hier können beispielsweise über eine Läsionsvermessung nach Versuchsende die Auswirkungen bestimmter Ablationsparameter, wie beispielsweise unterschiedlicher Elektrodenkonfigurationen und Ablationstemperaturen bzw. -leistungen untersucht werden. Der Einfluss bestimmter, im In-vitro-Modell gut zu untersuchender Faktoren, wie die Superfusionsrate und Katheterposition zur

Myokardfläche, lassen sich im Tierversuch durch nicht-standardisierbare dynamische Prozesse wie die Herzmuskelkontraktion, Trabekelwerk und unterschiedliche Superfusionsverhältnisse nur schwer evaluieren. Eine Beurteilung der intramyokardialen Temperaturphänomene ist im In-vivo-Versuch bei einem transvasalen Zugang zum Herzen des Versuchstieres gänzlich unmöglich. Durch diese fundamentalen Unterschiede zwischen In-vitro- und In-vivo-Modellen ist ein Vergleich von Untersuchungsergebnissen äußerst schwierig zu interpretieren [92].

Ein unbestrittener Vorteil, der nur im In-vivo-Versuch ermöglicht wird, ist die Beurteilung der induzierten Läsionen im Langzeitverlauf. Verwendet man z.B. die Kälte-(Cryo)-Ablation, so ist bei diesem Verfahren ein intakter biologischer Organismus notwendig, um überhaupt eine Nekrose auszubilden, da die Läsionsbildung nicht auf dem Ausfällen von Eiweißstoffen (Koagulationsnekrose) basiert. Im Gegensatz dazu entsteht bei der Applikation von Wärme die typische Koagulationsnekrose, die nachweisbar ihre maximale Ausdehnung am Ende der RF-Abgabe erreicht und die im weiteren Verlauf in ihren Dimensionen durch biologische Vorgänge nicht signifikant verändert wird. Dies bedeutet, dass bei Einsatz eines Ablationssystems dessen Wirkung auf Erwärmung des Myokards beruht, die Nekrosen im Langzeitverlauf dem Soforterfolg entsprechen und somit eine Evaluierung mittels Thermografie sofort anhand der sichtbaren Nekrosen durchgeführt werden kann. Dennoch wäre eine Beurteilung von Ablationstechniken die auf einen intakten Organismus angewiesen sind (Cryo-Ablation) möglich, indem man die für die Läsionsentstehung kritische Temperaturschwellen in Form von Isothermen bestimmt und daraus Hinweise auf die zu erwartende Läsionsgröße gewinnt.

3.6.6 Optisches Medium

Das Kernstück unseres Versuchsaufbaus stellt, neben der Thermografiekamera, ein spezielles optisches Glas im Strahlengang zwischen Substrat und Thermokamera dar. Zur exakten Messung von Temperaturprozessen innerhalb des Versuchsbeckens bedurfte es eines optischen Materials, welches einen möglichst hohen Anteil der thermischen Strahlung ausgehend vom Myokardquerschnitt während der Ablation unverfälscht passieren lässt und somit für die Thermokamera sichtbar macht

(hohe Transmissionsrate). Als optische Medien kamen grundsätzlich folgende Materialien in Frage:

Material	$\lambda_{\text{cut-off}}$ [μm]	Brechzahl η bei $\lambda=2 \mu\text{m}$	besondere Eigenschaften
Magnesium-Flourid (MgF_2) <i>Irtran 1</i>	8	1,3	gut geeignet, hohe Transmission
Saphir (Al_2O_3)	7	1,8	gut geeignet, mit Spezialfilter („cut-off-Filter) weiteres Spektrum (bis $>11 \mu\text{m}$) möglich
Zink-Sulfid (ZnS) <i>Irtran 2</i>	14	2,2	gut geeignet, kostenintensiv
Silizium (Si)	40	3,4	Nur mit Breitband-Anti-Reflexions-Beschichtung (BBAR-Coating) zur Erhöhung der Transmission verwendbar
Germanium (Ge)	50	4,0	Nur mit Breitband-Anti-Reflexions-Beschichtung (BBAR-Coating) zur Erhöhung der Transmission verwendbar

Tabelle 0.2: Infrarotdurchlässige Materialien

Ausschlaggebend für eine Eignung in unserem Versuchsmodell war nach dem Wien'schen Verschiebungsgesetz eine möglichst hohe Transmissionsrate im Bereich zwischen $8 \mu\text{m}$ ($\approx 100^\circ\text{C}$) und $11 \mu\text{m}$ ($\approx 0^\circ\text{C}$), da sich die zu messenden Temperaturen im Bereich zwischen 37 und 70°C bewegten (siehe *Formel 0.1*: λ =Wellenlänge [μm]; T =Temperatur [K]).

$$\lambda_{\text{max}} = \frac{2898}{T} \quad (0.1)$$

Die Transmission des Materials spiegelt sich in der jeweiligen Brechzahl wider. Die Beziehung zwischen Brechzahl und Transmission zeigt Formel 0.2 (τ =Transmission; η =Brechzahl).

$$\tau = \frac{2\eta}{\eta^2 + 1} \quad (0.2)$$

Das bedeutet, dass sich ein inverser Zusammenhang zwischen Brechzahl und Transmission ergibt. Je kleiner die Brechzahl ist, desto höher ist die Transmissionsrate.

Die besten Transmissionseigenschaften zeigen nach diesen Kriterien somit Irtran 1 ($\tau=96\%$) und Saphir ($\tau=85\%$). In bezug auf eine möglichst hohe Cut-off-Wellenlänge, ($\lambda_{\text{cut-off}}$, entspricht der Wellenlänge der Infrarotstrahlung, ab der die Transmissionseigenschaften deutlich schlechter werden) weisen Zink-Sulfid, Silizium und Germanium mit $\lambda_{\text{cut-off}} > 11\mu\text{m}$ die von uns geforderte Eigenschaft auf. Saphirglas erfüllt diese Bedingung ebenfalls mit einem speziellen „Cut-off-Filter“, da das Transmissionsspektrum mit Hilfe dieses Spezialfilters auf den Bereich der fernen Infrarotstrahlung ($>8\mu\text{m}$) erweitert werden kann. Irtran 1 weist hingegen ab Wellenlängen $>8\mu\text{m}$ deutlich schlechtere Transmissionseigenschaften auf. Andere Materialien wie Barium-Sulfid oder Teflon- bzw. Polyethylenfolie sieden aus unterschiedlichen Gründen wie hohe Empfindlichkeit oder geringe mechanische Belastbarkeit von Anfang an aus.

Erste Pilotversuche mit herkömmlichen Quarzglas zeigten nicht den gewünschten Erfolg, da sich dieses Material zwar im Wellenlängenspektrum $<4\mu\text{m}$ durch eine Transmission von über 90% auszeichnet, im Bereich über $4\mu\text{m}$ jedoch nur noch eine Transmissionsrate um 20% aufweist. Messungen im Bereich zwischen 30°C und 100°C , also im Kernbereich des Modells, waren deshalb nicht verwertbar.

Eine zweite Messreihe mit Germanium als optisches Medium zeigte bei einem hohen Cut-off-Wert von $50\mu\text{m}$ zwar gute Temperatur-Messwerte, jedoch erwies sich die Anti-Reflex-Beschichtung als wasserlöslich und verhinderte somit weitere Messungen.

Die dritte durchgeführte Versuchsreihe mit Saphirglas und speziellem Cut-off-Filter erbrachte schließlich sowohl eine gute Transmissionsrate von im Mittel

90% (siehe Kapitel 3.1.1), als auch eine mechanisch-chemische Beständigkeit gegenüber der verwendeten Superfusionslösung. Weiterhin war dieses Material auch weniger kostenintensiv und erwies sich unter Berücksichtigung aller Gesichtspunkte für unsere Belange als ideal.

In allen Messreihen waren die unter Kapitel 3.4.4 beschriebenen Temperaturdiskrepanzen zwischen den durch einen Thermistor in der Katheterspitze gemessenen und den thermografisch bestimmten Temperaturwerten an der Grenzfläche zwischen Katheter und Myokard zu verzeichnen. Tendenziell war die vom Katheter registrierte Temperatur trotz starker Superfusion signifikant höher als die Temperatur, die von der Thermokamera im gleichen Bereich gemessen wurde. Diese Temperaturdifferenz stieg nahezu linear mit zunehmender Ablationsleistung und somit auch mit zunehmender Gesamttemperatur an. Da durch den Kühleffekt der Superfusion bzw. des Kühlkreislaufs eigentlich eine höhere thermografisch gemessene Grenzflächentemperatur zu erwarten gewesen wäre als die mit dem Elektrodenkatheter gemessene Oberflächentemperatur, liegt nahe, dass es in unserem Modell zu einem systembedingten Temperaturverlust kommt. Dieser Temperaturverlust ist wahrscheinlich im Transmissionsverhalten der Saphirglasscheibe als infrarotdurchlässiges Medium zu suchen. Je höher die Temperaturdifferenz zwischen der an der Glasinnenfläche anliegenden Temperatur und der Außentemperatur ist, desto mehr Energie geht an die Umgebung verloren. Dieser Fehler nimmt mit zunehmender Transmissionsrate des optischen Mediums zu, da mit Zunahme der Wärmedurchlässigkeit der Isolationseffekt des Materials abnimmt. Um diesen Fehler zu umgehen müsste die Außentemperatur, sprich Raumtemperatur, in gleicher Weise wie der Myokardquerschnitt aktiv erwärmt werden, was natürlich nicht praktikabel ist.

Die Validierungsmessreihen in *Kapitel 3.1.3* mit Hilfe des schwarzen Strahlers zeigen eine sehr gute Korrelation der Thermistor-Messwerte mit den entsprechenden Thermografiewerten bei nur sehr langsamer Erwärmung der Temperatur im Becken.

Ein weiterer ausschlaggebender Faktor bei der Temperaturmessung durch ein optisches Medium ist in der Schnelligkeit der zeitlichen Änderung der Temperaturen am Medium zu sehen. Bei den Messungen in *Kapitel 3.1.3* wurde

dem System ausreichend Zeit gegeben, um ein Äquilibrium zwischen Scheibeninnenfläche und Außenfläche zu schaffen. Bei stehender Luftsäule während dieser Messungen konnte sich die Umgebung der Saphirglasscheibe erhitzen. Es stellte sich eine einheitliche Temperatur an der Glasinnen- und -außenfläche ein. Bei schnellem Erhitzen der Innenseite jedoch, wie dies während der Ablation geschieht, hinkt die Außentemperatur zeitlich hinterher und bewirkt niedrigere durch die Kamera gemessene Temperaturwerte. Eine Standardisierung dieser Prozesse ist durch das unterschiedliche Temperaturanstiegsverhalten bei verschiedenen Leistungsstufen und verschiedenen Kathetersystemen nicht möglich. Diese Problematik kann weder durch die Wahl eines anderen optischen Mediums noch durch bauliche Änderungen am Versuchsmodell selbst behoben werden. Sie stellt eindeutig eine Limitierung des Thermografie-Messverfahrens in dem von uns vorgestellten In-vitro-Modell dar.

Da sich der beschriebene Fehler jedoch als systematisch erweist und bei jedem Katheter Temperaturdifferenzen mit nur geringer Streuung und linearem Anstiegsverhalten bei zunehmender Ablationsleistung auftreten, kann eine qualitative Aussage über die Temperaturprozesse durch das hier vorgestellte Versuchsmodell kritisch erfolgen. Da unsere Ergebnisse mit den Absoluttemperaturen aus den Daten anderer Arbeitsgruppen mit anderen experimentellen Ansätzen sehr gut korrelieren (siehe unten), kann weiterhin davon ausgegangen werden, dass sich die oben beschriebene Limitierung nur in begrenztem und kritisch akzeptablem Maße auf die Absolutwerte in unserem Modell auswirkt.

3.7 Exemplarischer Vergleich der drei Kathetersysteme

Schwerpunkt unserer Versuchsreihen war die Darstellung und Verifizierung spezifischer Merkmale und Unterschiede verschiedener Kathetersysteme durch die neuartige Technik der Thermografie. Wir wählten bei unseren Versuchen den leistungsgesteuerten Ablationsmodus, da zum einen bei dem gekühlten Kathetersystem keine Temperatursteuerung möglich ist und zum anderen bei

einer standardisierten Leistungsabgabe die Eigenschaften der Katheter besser verglichen werden können.

Weiterhin wurde als Objektivierungskriterium starkes Augenmerk auf die Korrelation der thermografisch ermittelten Temperaturwerte mit den optisch vermessenen Läsionsdimensionen gelegt.

Die beiden neben dem Standard-Katheter untersuchten Modelle stellen modifizierte RF-Kathetersysteme dar. Der Large-Tip-Katheter weist eine veränderte Elektrodengeometrie mit doppelt so langer Spitzenelektrode auf, das gekühlte System besitzt einen standardisierten Kühlkreislauf der Ablationselektrode während der RF-Abgabe. Beide Systeme sollen eine Optimierung der Läsionsausmaße bewirken und eröffnen somit die Möglichkeit einer Therapie bislang schwierig interventionell angehabter Herzrhythmusstörungen wie die ventrikuläre Tachykardie oder Vorhofflimmern. Der 4mm-Standardkatheter wurde als Referenzkatheter gewählt und in seinen thermischen Eigenschaften beschrieben um einen direkten Vergleich mit Large-Tip und gekühlten System zu ermöglichen.

3.7.1 Temperaturkinetik bei konstanter Ablationsleistung

Wie bereits zuvor beschrieben, existiert eine große Anzahl von Studien, welche sich mit der Temperaturentstehung und -wirkung bei der RF-Ablation befassen. Oft wird hierbei ein temperaturgesteuerter Ablationsmodus benutzt, was einen direkten Vergleich mit einem leistungsgesteuerten Modus teilweise erschwert.

Bei allen drei Kathetern konnten wir einen zu Beginn steilen Temperaturanstieg an der Katheter-Gewebe-Grenzfläche verzeichnen, welcher nach ca. 5-10s abflachte und sich nach ca. 20s asymptotisch einem Maximalwert annäherte (Sättigungsfunktion). Die Anstiegssteilheit der Temperaturkurven war mit zunehmender Gewebetiefe geringer, d.h. in tieferen Gewebeschichten war ein trägerer Temperaturanstieg zu verzeichnen.

Jain et al. berichten in zwei verschiedenen In-vitro-Arbeiten unter Zuhilfenahme eines numerischen Modells mit finiten Elementen ebenfalls von einem raschen Temperaturzuwachs in den katheternahen Schichten in den ersten 20s. Dagegen wird der Temperaturzuwachs in tieferen Myokardregionen schon zu Beginn der Ablation als langsam und nahezu linear beschrieben [76] [77]. Auch

Haines und Watson propagieren eine maximale Temperaturzunahme in den katheternahen Gewebeschichten innerhalb der ersten Sekunden. Dabei verlängere sich die Halbwertszeit des Temperaturanstiegs proportional mit der Gewebetiefe [52].

Diese charakteristische Temperaturkinetik mit einer maximalen Temperaturzunahme in den katheternahen Gewebeschichten zu Beginn der Ablation deckt sich mit den von uns gewonnenen Ergebnissen und ist in *Diagramm 26* dargestellt.

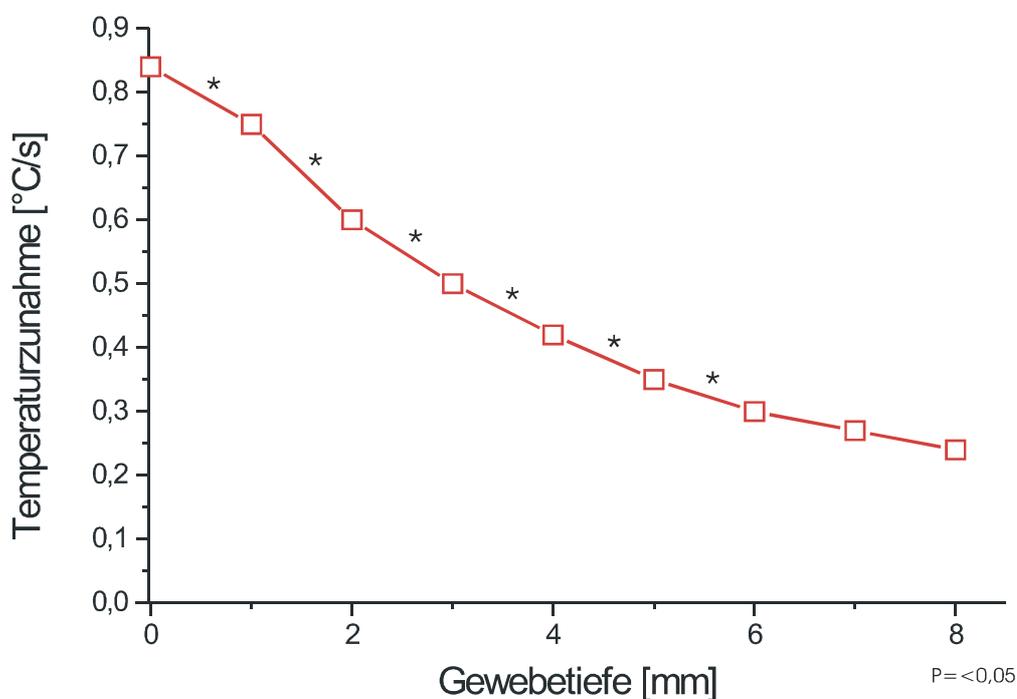


Diagramm 26: Gemittelter Temperaturzuwachs während der ersten 5s bei 50W Leistung bei einer Ablation mit dem Standard-Katheter (eigene Daten). Je tiefer die Gewebeschicht, desto geringer zeigt sich der zeitliche Temperaturzuwachs in den initialen 5s des Ablationsprozesses.

Auch nach der Abflachung der Temperaturkurven in der zweiten Hälfte der Ablationszeit wird nach Jain et al. im leistungsgesteuerten Modus nicht das Temperaturmaximum erreicht. Die Temperatur steigt kontinuierlich weiter an. Es handelt sich um eine monoexponentielle Zunahme der

Grenzflächentemperatur [54] [154]. Dies betätigt sich auch in unseren Ergebnissen und kann bei konstanter Ablationsleistung durch eine Zunahme der elektrischen Leitfähigkeit des Gewebes und des Blutes erklärt werden (ca. 2% pro °C Temperaturzunahme [76] [31]). Aus diesem Grund kommt es zu einem stetigen Abfall der Impedanz mit Zunahme der Stromdichte an der Ablationselektrode, welche direkt proportional zur entstehenden Temperatur ist [54].

3.7.2 Temperaturprofil im Bereich der Katheterspitze

Die weitaus höchste Temperatur in unserem Versuchsmodell wird an der Katheter-Gewebe-Grenze des Standard-Katheters bei 50W gemessen. Hier wird die 4mm-kurze Ablationselektrode nur durch die Superfusion gekühlt, welche sich jedoch im Vergleich mit dem Large-Tip-Katheter, bedingt durch die kleinere Elektrodenoberfläche, wesentlich geringer auswirkt. Beim Large-Tip werden daher an dessen Elektrodenoberfläche signifikant niedrigere Temperaturen verzeichnet. Er ist bedingt durch die doppelte Länge der Elektrodenspitze (8mm) dem Kühleffekt der Superfusion wesentlich stärker unterworfen [2]. Weiterhin ist bei konstanter Leistung die Stromdichte an der größeren Elektrode geringer [54], was grundsätzlich die Induktion geringerer Temperaturen zur Folge hat. Beim gekühlten System wird die niedrigste Oberflächentemperatur verzeichnet, was durch den aktiven Kühlkreislauf zu erklären ist [109] [28].

Die eigentliche Temperaturentstehung bei der RF-Ablation geht nicht vom Katheter im Sinne einer „heißen Nadel“ selbst aus [92], sondern wird durch den elektrischen Widerstand und die Stromdichte im umgebendem Gewebe und in der umgebenden Flüssigkeit induziert. Diese Wärmeinduktion findet vor allem in der direkten Umgebung der Katheterspitze statt [54]. Die Widerstandshitze verhält sich dabei proportional zum Quadrat der Radiofrequenz-Stromdichte (Energiedichte). Da sich die Stromdichte im unipolaren Ablationsmodus (Kathederelektrode vs. Indifferenzelektrode) proportional zu $1/r^2$ verhält, wobei r die Entfernung vom Kathetermittelpunkt bedeutet, ist die Hitzeentwicklung im Gewebe proportional zu r^4 .

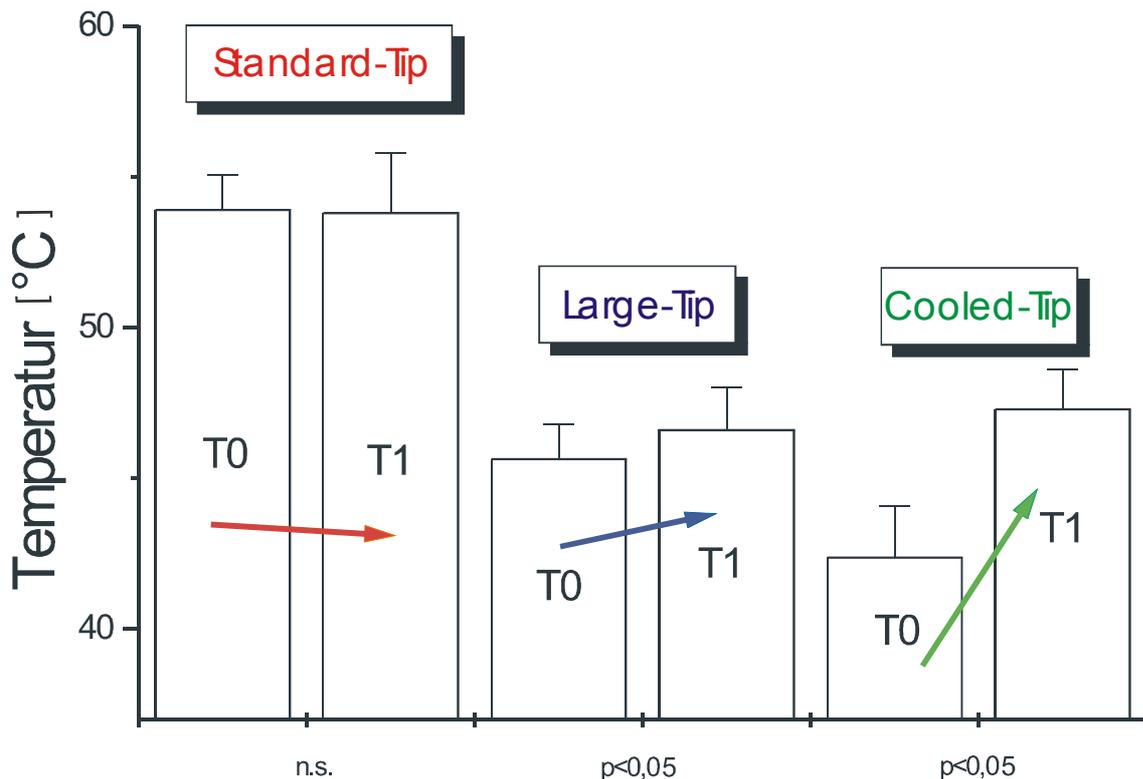


Diagramm 27: Vergleich der Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze (T0) und in 1mm Gewebetiefe (T1) bei den drei untersuchten Kathetertypen bei 50W Leistung nach 55s Ablationszeit. Das höchste Temperaturniveau wird beim Standard-Katheter an der Gewebeoberfläche erreicht. Die zweithöchsten Werte sind beim Large-Tip und gekühlten System in jeweils 1mm Tiefe zu verzeichnen, während das niedrigste Temperaturniveau beim gekühlten System an der Oberfläche zu finden ist. Die Oberflächentemperaturen beim Large-Tip bewegen sich zwischen den beiden anderen Kathetern.

Dies bedeutet, dass nur eine sehr dünne Myokardschicht von ca. 1mm Dicke um die Ablationselektrode direkt durch die Induktion von der Widerstandshitze erwärmt wird (induktive Wärmeentstehung) [54]. Weiter entfernte Gewebeschichten werden durch Wärmeleitung von dieser Zone der höchsten Temperatur ausgehend erhitzt (kapazitive Wärmeleitung). Dieses physikalische Phänomen lässt sich auch bei Betrachtung unserer eigenen gewonnenen Daten nachweisen. Das Temperaturmaximum liegt beim Standard-Tip direkt an der Katheter-Gewebe-Grenze. Der Einfluss der Kühlung zeigt sich in einem nicht-signifikanten Abfall der Temperatur zwischen Oberfläche und 1mm Tiefe. Anders verhält es sich beim Large-Tip-Katheter. Die Temperatur in 1mm Tiefe übersteigt signifikant die Grenzflächentemperatur und nimmt dann mit zunehmender Gewebetiefe wieder ab. Durch den standardisierten Kühlkreislauf beim gekühlten System befindet sich das Temperaturmaximum ebenfalls in

1mm Tiefe und ist, bezogen auf die Absolutwerte, wesentlich höher als die Temperatur an der Katheter-Myokard-Grenze.

Auch Demazumder et al. lokalisieren in einer In-vitro-Studie mit einem gekühlten Katheter, welche wiederum durch ein Finite-Elemente-Modell (FEM) validiert wurde, die Maximaltemperatur in 1mm Gewebetiefe [28]. Das gleiche Phänomen beschreiben Panescu et al. in einer Arbeit ebenfalls unter Verwendung eines FEM [117]. Im Gegensatz dazu steht eine In-vitro-Studie mit intramyokardial platzierter Temperatursonden von Nakagawa et al. In dieser Studie zeigte sich eine Verschiebung der Maximaltemperatur durch eine katheterinterne Kühlung in Gewebebereiche tiefer 2mm [109]. Diese wesentlich tiefer lokalisierte Maximaltemperatur entspricht nicht unseren Ergebnissen bzw. den zuvor genannten Arbeiten. Als mögliche Ursache ist eine Set-up-bedingte wesentlich höhere Kühlleistung an der Katheterspitze zu diskutieren, möglicherweise aber auch artifizielle Einflüsse der Messtechnik mit Metallsonden, wie zuvor beschrieben.

Insgesamt ist aber aus der beschriebenen Temperaturkinetik ersichtlich, dass die Kühlung durch Superfusion und die Kühlung durch ein katheterinternes Kühlsystem in ihrer Wirkung vergleichbar ist. Dieses Phänomen ist ebenfalls in der Literatur beschrieben [28], lässt sich allerdings in den bisher publizierten theoretischen Arbeiten nicht so eindrücklicher visualisieren und darstellen wie durch die thermografische Untersuchung. Die Temperaturgradienten zwischen der Gewebeoberfläche und 1mm Gewebetiefe sind zur besseren Darstellung in *Diagramm 27* als Pfeile abgebildet.

3.7.3 Ablationsleistung und Oberflächentemperatur

Im vorgestellten Versuchsmodell ergibt sich eine sehr hohe Korrelation zwischen der angelegten Ablationsleistung und den thermografisch bestimmten Maximaltemperaturen an der Gewebe-Katheter-Grenze. Der Korrelationskoeffizient beträgt beim Standard-Tip 0,98, beim Large-Tip 0,95 und beim gekühlten System 0,86 (T_0). Der etwas geringerer Koeffizient bei Letzterem ist auf die Turbulenzen bedingt durch den katheterinternen Kühlkreislauf einerseits und die starke Superfusion andererseits

zurückzuführen. Betrachtet man die Korrelation zwischen Leistung und Temperatur beim gekühlten Katheter in 1mm Gewebetiefe (T1), so findet sich hier ein Koeffizient von 0,97. Die hohen Korrelationsraten können als Gütekriterium der Standardisierung der Superfusion und des Wandkontaktes angesehen werden, da bei konstanten Werten die Oberflächentemperatur bzw. die Temperatur in 1mm Gewebetiefe direkt proportional zur angelegten Ablationsleistung ist [44]. Diese Beziehung zwischen Gewebetemperatur und Leistung ist in der Literatur beschrieben und bei Konstanz der sonstigen Parameter physikalisch zwingend begründbar.

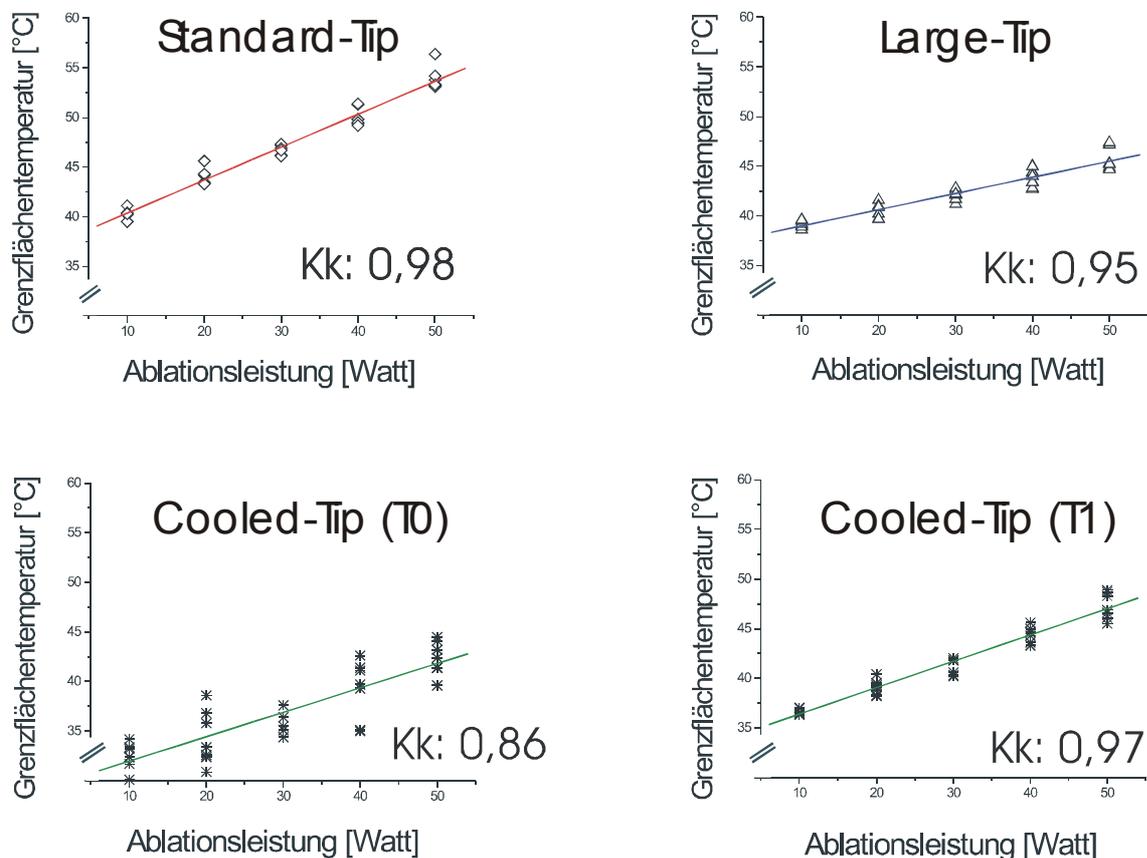


Diagramm 28: Korrelationen von Ablationsleistung und thermografisch bestimmter Temperatur an der Katheter-Gewebe-Grenze. In allen Fällen ergeben sich hohe Korrelationskoeffizienten (Kk).

3.7.4 Temperaturprofil im Myokardquerschnitt nach 55s Ablation

Die Temperaturwerte in unterschiedlichen Myokardtiefen beim Standard-Katheter nach 55s RF-Applikation folgen einer abnehmenden

Exponentialfunktion, einer sog. Abklingfunktion. Hierbei fällt die Temperatur in den oberen Gewebeschichten erst steil ab, um sich dann in den tieferen Myokardschichten der Referenztemperatur von 37°C asymptotisch anzunähern (Diagramm 29).

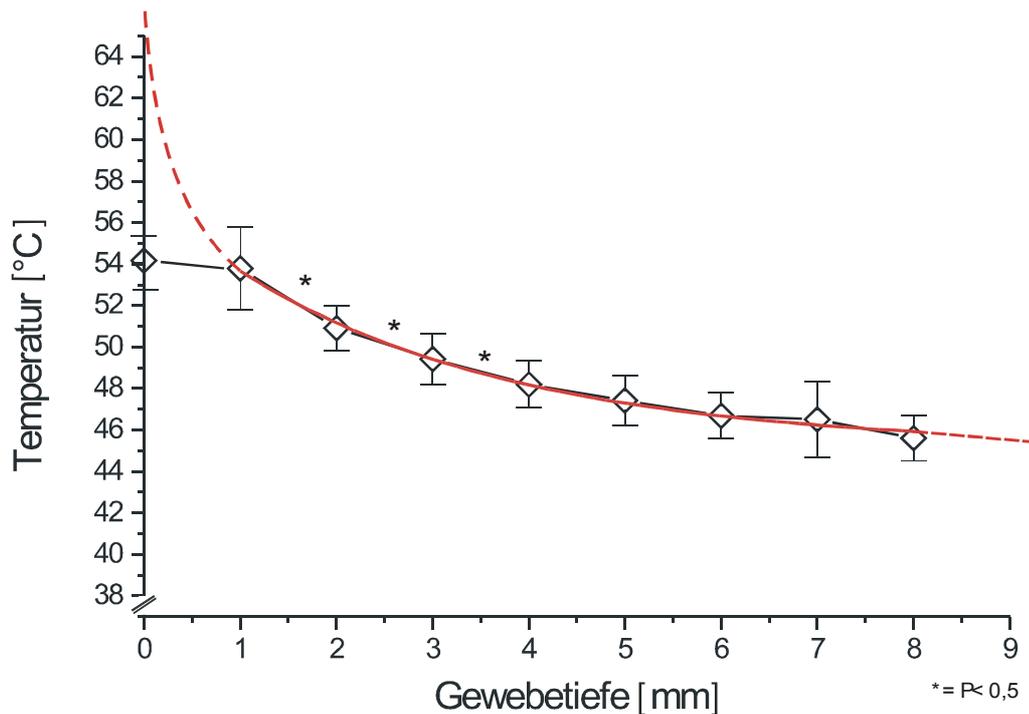


Diagramm 29: Exemplarische Temperaturverteilung bei der Ablation mit dem Standard-Katheter (50W, 55s Dauer). Die Temperaturverteilung lässt sich an eine abklingende Exponentialfunktion (Abklingfunktion) anlehnen, wie sie in dieser Form auch in der Literatur beschrieben wird.

Die gleiche mathematische Funktion der Temperaturkinetik wird ebenfalls von Haines et al. in einer Studie zum Temperaturverhalten während der Katheterablation beschrieben [52]. Diese Verteilungsfunktion findet sich sowohl beim Standard-Katheter als auch beim Large-Tip und dem gekühlten System wieder. Die Steilheit der Kurve variiert allerdings stark zwischen den Kathetertypen. Dies ist im leistungsgesteuerten Modus auch zu erwarten, da die erreichten Maximaltemperaturen beim Large-Tip und beim gekühlten System wesentlich niedriger ausfallen als beim Standard-Katheter. Somit ist die im Myokard herrschende Temperaturdifferenz und damit auch die, in die Tiefe per Wärmeleitung transportierte Energiemenge, bei den zwei erstgenannten Kathetertypen wesentlich geringer als beim Standard-Tip.

Die selbe Tatsache spiegelt sich auch bei der Betrachtung der Temperaturverteilung bei unterschiedlichen Ablationsleistungen wieder. Hier zeigt sich mit zunehmender Gewebetiefe der Temperaturabfall um so steiler, je höher das absolute Temperaturmaximum ist.

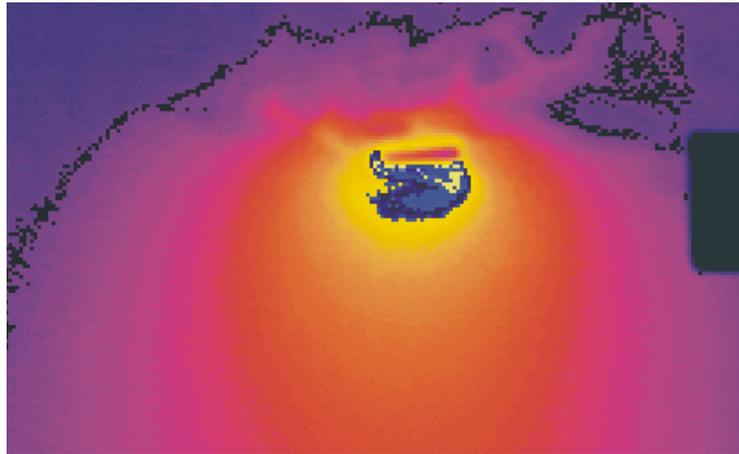
Insgesamt entsprechen die in unserer Studie erhobenen Daten, insbesondere auch in den zeitlichen und räumlichen Aspekten, den in der Literatur beschriebenen Werten.

Ein wesentlicher Vorteil unseres In-vitro-Modells liegt jedoch in der zweidimensionalen online-Registrierung der Temperaturkinetik während der RF-Abgabe, die eine sowohl zeitlich als auch räumlich lückenlose Dokumentation und Analyse ermöglicht. Daraus kann eine optische Darstellung von Temperaturphänomenen gewonnen werden, was bisher nur in theoretischen Modellen möglich war.

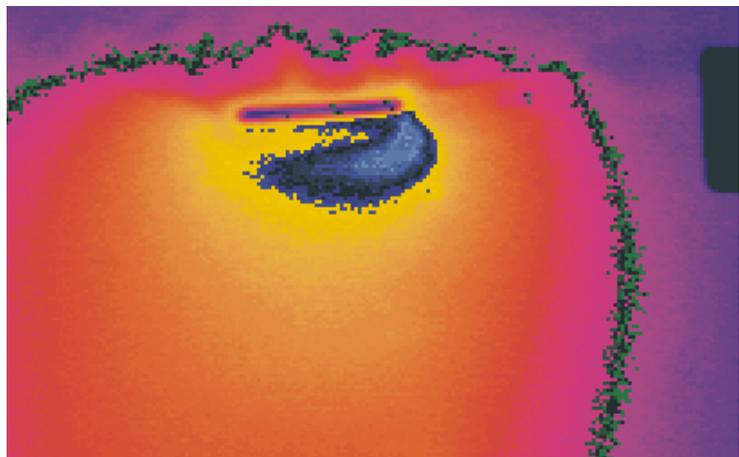
Mit diesem Thema haben sich besonders MK Jain et al. von der Duke University befasst [75]. Sie entwickelten ein Finite-Elemente-Modell, welches sie durch ein komplexes In-vitro-Modell mit insgesamt 27 Temperatursonden zu bestätigen versuchten. Gemäß ihres mathematisch-numerischen Modells ist die Zone maximaler Temperaturen bei bestehender Superfusion des Myokards signifikant in Flussrichtung des Superfusionsstroms verschoben. Dieser Effekt soll innerhalb eines 5mm-Radius um die Katheterspitze zu beobachten sein. Die Superfusionsflüssigkeit selbst erhitzt sich während der Passage des Katheters ebenfalls und führt zu einer signifikanten Erhöhung der Flüssigkeitstemperatur an der Abfluss-Seite des Superfusionsstroms. Jain et al. konnten diese Berechnung mit Hilfe ihres In-vitro-Modells bestätigen. Bei der Betrachtung der Temperaturkinetik unserer thermografischen Ergebnisse zeigen sich diese Phänomene in gleicher Weise.

In *Abbildung 30* sind Thermografieaufnahmen aller drei Kathetermodelle bei 50W nach 55s Ablationsdauer dargestellt. Die Zonen höchster Temperaturen im Myokard sind farblich dunkel markiert, ebenso eine Isotherme im Blutstrom. Deutlich lässt sich beim Standard-Katheter eine Verschiebung des Temperaturmaximums im Perfusionsstrom in Flussrichtung nachweisen.

Standard-Tip



Large-Tip



Cooled-Tip

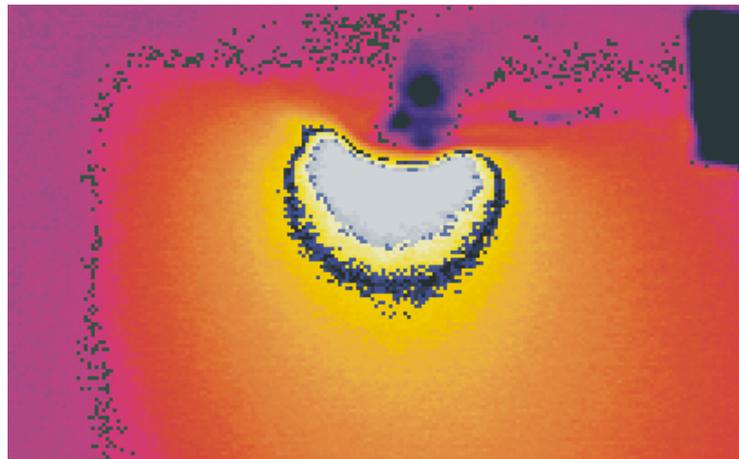


Abbildung 30: Temperatureffekte durch die Superfusion. Dunkel gefärbt sind die Maximaltemperaturen im Gewebe und eine exemplarische Isotherme im Perfusionsstrom (NaCl). Deutlich ist eine Verschiebung der Maximaltemperaturen mit der Superfusionsrichtung unter die rechte Elektrodenhälfte beim Standard- und Large-Tip zu erkennen. Beim Cooled-Tip stellt sich das Maximum zentrisch unter der Katheterspitze dar. Eine deutliche Temperaturverschiebung der Kühlflüssigkeit zeigt sich beim Standard-Tip, weit weniger beim Large-Tip und gar nicht beim Cooled-Tip.

Weniger beeindruckend stellt sich dieser Effekt beim Large-Tip aufgrund der geringeren Wärmeabgabe der großen Elektrodenfläche dar, während er beim gekühlten System nicht nachweisbar ist.

Das gekühlte Kathetersystem neutralisiert den superfusionsbedingten Verschiebungseffekt der Maximaltemperatur durch die interne, den Katheter gleichmäßig umgebende Kühlflüssigkeit [28].

Haines et al. beschreiben die Läsionen und damit auch die Temperaturverteilung im Myokard als nicht hemisphärisch, da die Superfusionsflüssigkeit die Oberfläche abkühlt. Sie postulieren den Maximaldurchmesser der Läsion bei Ablation mit dem Standard-Katheter in ca. 1-2mm Tiefe [54]. Da die Läsionsausdehnung direkt von der Temperaturverteilung abhängig ist, wird auch diese Aussage durch unsere thermografische Analyse belegt. Auch hier findet sich die maximale Ausdehnung der Isothermen ca. 2mm unterhalb des Elektrodenkatheters (*Abbildung 31*).

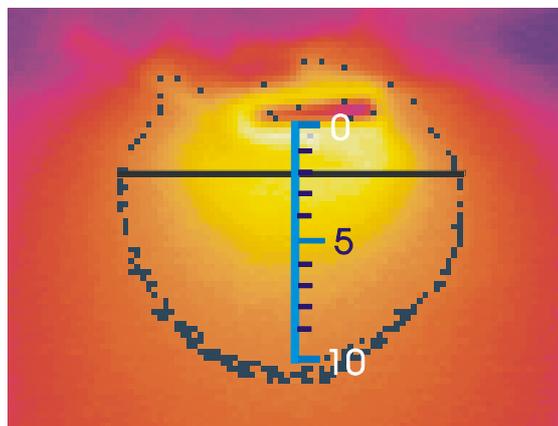


Abbildung 31: Ausdehnung der 49°C-Isotherme beim Standard-Tip nach 55s Ablationsdauer bei 50W. Die maximale Breite befindet sich in ca. 2mm Gewebetiefe unter dem Katheter.

Die Beobachtung, dass die Ablationselektrode selbst durch die RF-Abgabe nicht erhitzt wird und deutlicher kühler bleibt, deckt sich mit der Aussage von Labonté et al. [92]. Dieser bezeichnet die Ablationselektrode nicht als „Hot Tip“, sondern als Ausgangspunkt eines elektrischen Feldes, welches erst durch den

Widerstand des Umgebungsgewebes eine Temperaturerhöhung generiert. Die Elektrode selbst wird dabei nur passiv durch das umgebende Myokard erwärmt.

3.8 Evaluierung der Läsionen

Da im leistungsgesteuerten Ablationsmodus bei jedem Katheter in der vorgegebenen Ablationszeit die gleiche Energiemenge abgegeben wird, spiegeln neben den induzierten Gewebetemperaturen gerade die unterschiedlichen Nekrosedimensionen den Einfluss der verschiedenen Elektrodengeometrien und Kühleffekte wieder. Die Läsionsausmaße können somit als Korrelate zu den erhobenen Thermografiedaten dienen, da die Läsionsentstehung ausschließlich durch Temperaturprozesse zu erklären ist.

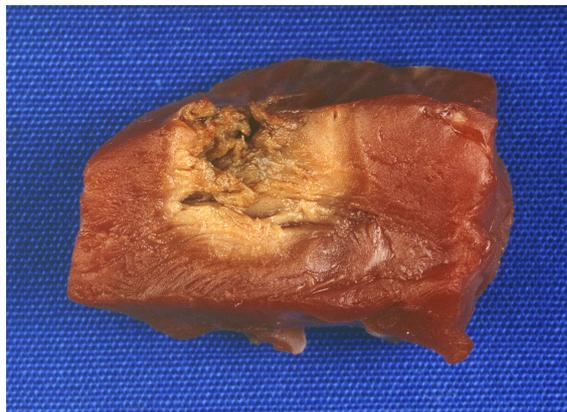


Abbildung 32: Myokardquerschnitt mit Nekrose nach 60s Ablation bei 50W mit einem Standard-Tip.

Läsionsdimensionen:

Ein Vergleich mit der aktuellen Literatur in Bezug auf absolute Läsionsausmaße erweist sich als schwierig. Dies ist allein schon dadurch bedingt, dass selten ein Versuchsmodell den Gegebenheiten eines anderen genau entspricht. Des Weiteren kommt eine gewisse Variabilität in der Vermessung der Nekrosen zum Tragen [75]. So werden, wie in unserem Fall, die Läsionsdimensionen in einigen Arbeiten rein optisch bestimmt und ausgemessen [76] [102], wohingegen in einigen anderen Studien die Bereiche der Eiweißdenaturierung

mittels verschiedener Färbemethoden markiert werden [19] [28] [52]. Erwähnenswert ist jedoch, dass die Koagulationsnekrosen die aus der RF-Applikation resultieren, deutliche und scharfe Demarkationsgrenzen aufweisen, so dass in der Regel eine unkomplizierte und genaue makroskopische Vermessung ohne Anfärbung möglich ist.

Aufgrund eines ähnlichen Versuchs-Set-ups werden nachfolgend zwei In-vitro-Studien von Jain et al. angeführt, welche ebenfalls in einem leistungsgesteuerten Ablationsmodus mit einem 7F Standardkatheter (4mm-Tip) durchgeführt wurden. Anzumerken ist, dass in diesen Arbeiten die Superfusionsgeschwindigkeit mit bis zu 0,085m/s weit unter unserer Einstellung von 0,21m/s liegt. Ein Vergleich der Absoluttemperaturen ist deshalb auch hier sehr kritisch zu werten. Verglichen wird deshalb auch der Quotient aus der Läsionstiefe und der Läsionsbreite, da dieser vom Ausmaß der Superfusion unabhängig ist, dafür aber eine enge Assoziation mit der Kathetergeometrie aufweist. Ein Vergleich der Daten von Jain et al. und unseren Ergebnissen ist in Tabelle 0.3 abgebildet. Es zeigt sich, dass sowohl bei Jain et al. als auch in unseren Daten die Breite der Läsionen gegenüber der Tiefe überwiegt,.

	Jain 1999 [75]	Jain 2000 [77]	Eigene Daten
Läsionstiefe (mm)	4,4	4,5	4,6
Läsionsbreite (mm)	7,8	6,0	6,9
Tiefe/Breite	0,56	0,75	0,71

Tabelle 0.3: Literaturvergleich der Läsionsausmaße bei der leistungsgesteuerten Ablation mit einem 7F Standard-Katheter (4 mm) im unipolaren Modus. Im Vergleich mit den Daten von Jain et al. zeigt sich ein ähnliches Verhältnis der Dimensionen.

Der Quotient aus Nekrose-Tiefe und -Breite ist folglich in allen drei Studien kleiner 1 und rangiert zwischen 0,56 und 0,75. Dieses Tiefen-Breiten-Verhältnis beschreibt die bereits zuvor erwähnte geometrische Form eines abgeflachten

Ellipsoids, welches ebenfalls auch visuell in unseren thermografischen Abbildungen (Isothermen) nachweisbar ist.

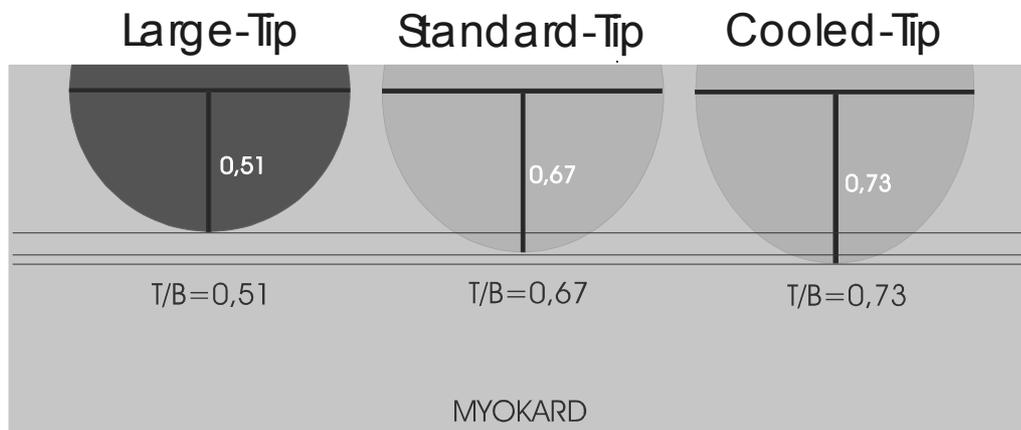


Abbildung 33: Verhältnis von Tiefe und Breite der induzierten Läsionen. Bei konstanter Breite und Leistung werden die unterschiedlichen Läsionstiefen bei der Ablation deutlich. Bei Standard- und gekühltem Katheter zeigt sich in unseren Daten eine signifikant größere Läsionstiefe im Vergleich zum Large-Tip.

Die Läsionsausmaße bei der Ablation mit dem Large-Tip weisen einen signifikanten Unterschied gegenüber den Läsionen des Standard-Tips auf. Die durch den Large-Tip erzeugten Nekrosen weisen insgesamt das geringste Tiefen-Breiten-Verhältnis auf, d.h. sie sind breiter und weniger tief. Betrachtet man den Quotienten, so ist dieser mit 0,51 wesentlich kleiner als der vergleichbare Wert des Standard-Katheters mit 0,71. Anfinnen et al. beschreiben ebenfalls eine größere Breite der Läsionen bei Verwendung des Large-Tip-Katheters im Vergleich zum Standard-Modell [2]. Die mit dem gekühlten Katheter induzierten Läsionen weisen einen Tiefen-Breiten-Quotienten von im Mittel 0,73 auf. Dieser erscheint absolut gesehen am größten, unterscheidet sich nach unseren Daten jedoch nicht signifikant vom Quotient des Standard-Katheters. *Abbildung 33* stellt die Tiefen-Breiten-Verhältnisse der induzierten Läsionen nochmals grafisch dar. Bei konstanter Nekrosebreite werden die unterschiedlichen Läsionstiefen deutlich.

Durch unterschiedliche Formeln zur Berechnung der Läsionsvolumina in der Literatur einerseits und durch vielfältige In-vitro-Modelle mit unterschiedlichen Katheterfixierungen, Perfusionsgeschwindigkeiten und Ablationsmodalitäten

andererseits gestaltet sich ein Vergleich der Läsionsvolumina schwierig. Deshalb existiert diesbezüglich eine große Variabilität der myokardialen Läsionsvolumina zwischen 50 und etwa 800mm³ in den durch In-vitro-Versuche erhobenen Datensätzen [19] [52] [77].

Korrelation der Läsionsparameter mit Temperaturprofil und Leistung

In vielen Studien wird eine temperaturgesteuerte RF-Ablation favorisiert. Als Begründung wird zumeist die hohe Korrelation der durch einen Thermistor in der Katheterspitze während der Ablation gemessenen Temperatur mit der Läsionstiefe angegeben. Im Gegensatz hierzu wird die Korrelation von Ablationsleistung und Läsionstiefe als weniger bedeutsam eingestuft [54] [58]. Unsere Ergebnisse demonstrieren allerdings, dass beide Faktoren, sowohl die thermografisch gemessene Temperatur an der Grenzfläche Katheter/Myokard, als auch die Ablationsleistung bei vergleichbarer Impedanz, jeweils eine hohe Korrelation ($>0,95$) mit der induzierten Läsionstiefe aufweisen.

Ein weiterer wichtiger Punkt zur Evaluation unseres Modells stellt der Vergleich der oben diskutierten Tiefen-Breiten-Quotienten der Läsionen mit den Tiefen-Breiten-Quotienten der thermografisch ermittelten Isothermen dar (*Abbildung 34*).

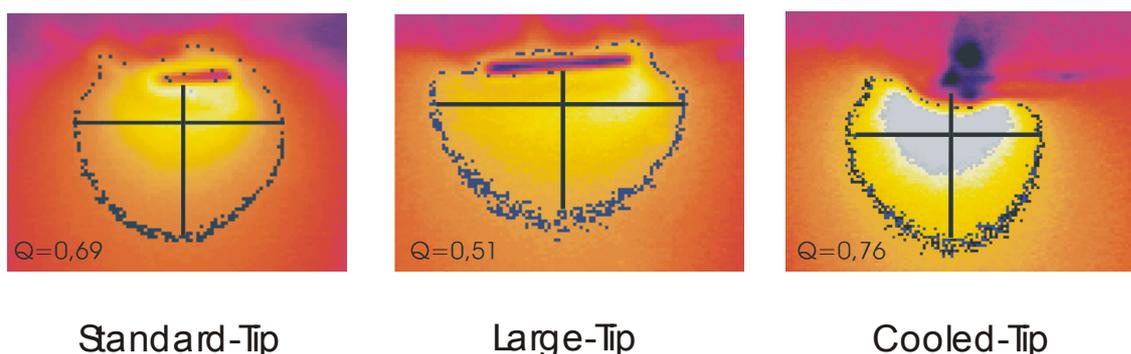


Abbildung 34: Exemplarische Darstellung der Tiefe/Breite-Quotienten (Q) einzelner Isothermen bei 50W nach 55s Ablation.

Die errechneten Quotienten aus Läsions- und Isothermendimensionen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Somit wird die Thermografie zur Bestimmung der Temperaturkinetik im Myokardquerschnitt durch die

resultierenden Läsionsdimensionen in ihrer Aussagekraft untermauert (*Tabelle 0.4*).

	Läsion	Isotherme	
Standard-Tip	0,67	0,69	n.s.
Large-Tip	0,51	0,51	n.s.
Cooled Tip	0,73	0,76	n.s.

Tabelle 0.4: Tiefe-Breite-Quotienten im Vergleich. Linke Seite: Berechnung anhand der Läsionsausmaße. Rechte Seite: Berechnung anhand der Isothermendimensionen. Die Werte unterscheiden sich bezogen auf das jeweilige Kathetersystem nicht signifikant.

3.8.1 Mindesttemperatur für die Demarkation von Nekrosezonen

Die Entstehung der typischen Koagulationsnekrose bei der RF-Ablation ist durch das Ausfällen von Eiweißmolekülen bedingt. Eine Denaturierung von Proteinen ist theoretisch ab einer Temperatur von ca. 40°C möglich.

Mit Hilfe der Läsionsdimensionen und der thermographischen Abbildungen wurde eine Schwellentemperatur für die Entstehung einer Koagulationsnekrose aus unseren Daten ermittelt. Diese Temperatur lag im Mittel bei 43,3°C. Die genau Berechnung erfolgte über die Läsionstiefe bei allen durchgeführten Ablationen und die jeweilige Zuordnung der in dieser Tiefe thermografisch ermittelten Temperaturwerte.

In der Literatur schwanken die Angaben über die Schwellentemperatur, ab der eine Koagulationsnekrose entsteht bzw. sichtbar wird. Allgemein wird eine irreversible Schädigung des Myokards mit Verlust der elektrischen Leitfähigkeit ab einer Temperatur von >50°C angenommen. Dieser Wert wurde von Cao et al. [19], Nath et al. [112] und auch Haines et al. [54] als Mindesttemperatur für die Läsionsbildung favorisiert. Aufgrund der Daten einer In-vitro-Studie berechneten Haines et al. die Demarkationstemperatur jedoch mit bereits 46,6 - 48,8°C, etwas niedriger als theoretisch veranschlagt. Demazumder et al. propagieren hingegen, basierend auf einem In-vitro-Versuch mit einem gekühlten Kathetersystem, eine Mindesttemperatur von 55°C über mindestens 10s Dauer. Die Läsionen wurden dabei zum Vermessen mit 1%iger Triphenyl-

Tetrazolium-Lösung angefärbt [28]. Eine Arbeit von Haverkamp et al. beschreibt eine Läsionsentstehung sogar erst dann, wenn eine Temperaturdifferenz von mehr als 20°C vom Ausgangswert vorliegt, d.h. im klinischen Bereich von ca. 57°C. Dieser Wert konnte in einem In-vivo-Versuch nachgewiesen werden [58]. Den höchsten Schwellenwert für eine optische Nekrosedemarkation geben Jain und Wolf aufgrund einer In-vitro-Studie mit 59°C an [76]. Insgesamt zeigt sich somit unter Berücksichtigung der publizierten Daten eine Temperaturspanne von 46,6°C bis 59°C. Diese große Streuung unterstützt die These von Jain und Wolf [75], dass das Ausmaß der Nekrosezone großen Variabilitäten unterworfen ist.

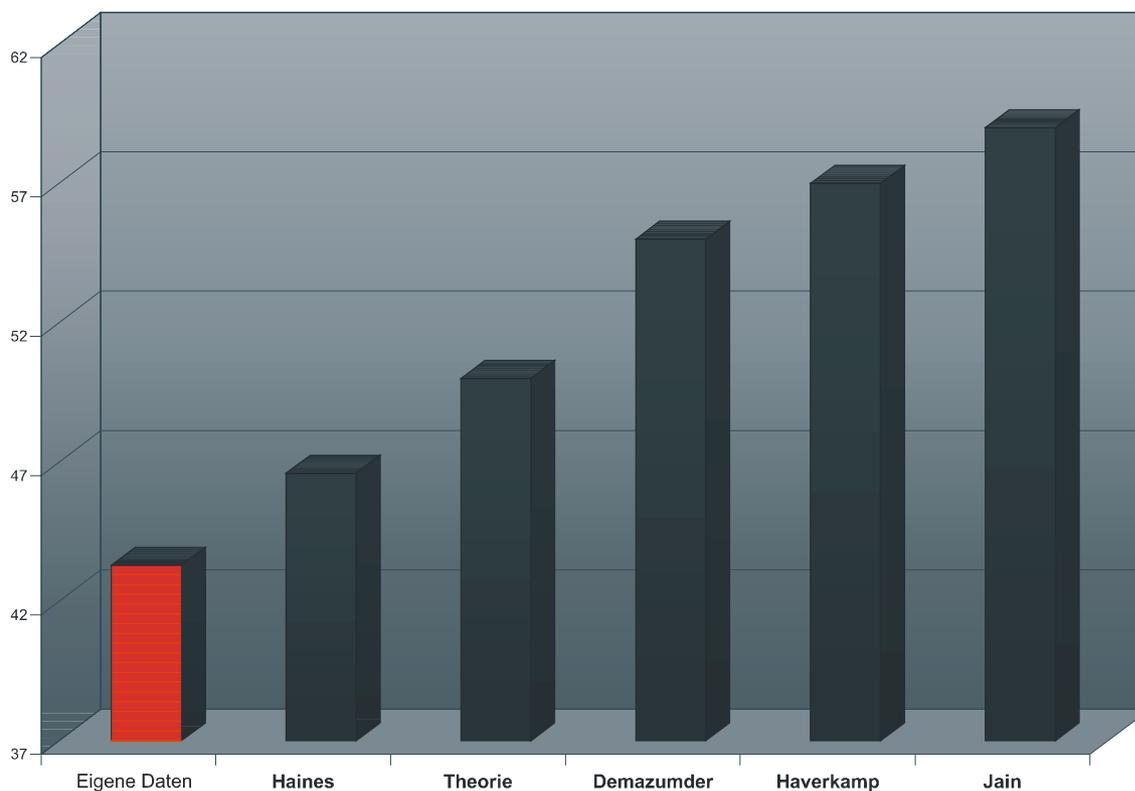


Diagramm 30: Mindesttemperatur der Nekroseentstehung in der Literatur. Die ermittelten Werte variieren je nach Arbeitsgruppen und den damit zugrundeliegenden Versuchsmodellen.

Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die angegebenen Temperaturwerte, wenn sie über den Thermistor in der Katheterspitze bestimmt werden, eine Mischtemperatur des einerseits anliegenden Myokards andererseits aber auch des umgebenden Flüssigkeitsstroms widerspiegeln.

Viele Faktoren wie Temperatur/Flussgeschwindigkeit des umgebenen Mediums oder der Anteil der Kontaktfläche der Ablationselektrode mit dem Myokard tragen somit zur Generierung der Gesamttemperatur bei.

Die von uns berechnete Temperaturgrenze der Läsionsinduktion von 43,3°C liegt etwa 3°C unterhalb der publizierten Minimaltemperatur. Möglicherweise trägt die starke Superfusion mit zu dieser Tatsache bei, ein systembedingter Wärmeverlust unseres Set-ups kann allerdings ebenfalls nicht ausgeschlossen werden (*Diagramm 30*).

Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Entwicklung eines In-vitro-Modells zur Evaluierung von Ablationskathetern, die durch thermische Wirkung eine Modifikation des Myokards zur Therapie von Herzrhythmusstörungen bewirken. Mit dieser Methodik sollte es möglich sein, sowohl unterschiedliche Kathetergeometrien als auch neue Energieformen in bezug auf ihre direkte thermische Wirkung auf Myokard während der Energieapplikation zu analysieren. Diese Informationen sind Voraussetzung für die Beurteilung neuer Ablationstechniken im Hinblick auf Effizienz und Sicherheit vor ihrem Einsatz am Patienten. Die gewonnenen Ergebnisse sollten in Relation zu den bekannten Effekten des 4mm-Standardkatheters gesetzt werden, um eine sichere klinische Anwendung zu gewährleisten.

Als Kernstück des Versuchsaufbaus wurde die moderne Technik der Thermografie angewandt, die eine kontaktfreie Analyse der Temperaturkinetik im Myokardquerschnitt ermöglicht. Damit konnte gänzlich auf schwierig zu positionierende intramyokardiale Temperatursonden verzichtet werden, wie sie in der Literatur bislang in den meisten In-vitro-Modellen Verwendung fanden. Diese metallenen Sonden haben weiterhin den Nachteil, dass sie den Radiofrequenzstrom während der Ablation selbst leiten und somit funktionell als Ablationselektroden wirken können, was eine störende Beeinflussung der Messergebnisse bewirken kann.

Als Basis des Versuchsaufbaus wurde ein zweigeteiltes Plexiglasbecken verwandt, das mit 37°C warmer, zirkulierender Kochsalzlösung gefüllt war. An einer Seite des Beckens wurde im Inneren eine Myokardprobe fixiert und mit einem darauf aufgelegten Katheter Radiofrequenzstrom auf die epikardiale Myokardoberfläche appliziert, eine sogenannte Ablation durchgeführt. Im darunter liegenden Myokardquerschnitt konnten mittels Thermografiekamera

die Temperaturphänomene während der RF-Abgabe online an jedem beliebigen Ort zu jedem beliebigen Zeitpunkt dokumentiert und analysiert werden.

Aufgrund physikalisch-optischer Gegebenheiten musste die thermographische Messung durch ein sogenanntes optisches Medium erfolgen. Die Verwendung von herkömmlichem Fenster- oder Plexiglas war aufgrund der Transmissionseigenschaften dieser Werkstoffe nicht möglich.

In einem ersten Versuchsschritt wurden unterschiedliche optische Gläser (Quarz, Germanium) in bezug auf ihre Eigenschaften in o.g. Versuchsaufbau untersucht. Als geeignetes optisches Medium wurde schließlich Saphirglas gefunden. Durch Vorversuchsreihen wurde der Transmissionskoeffizient dieses Materials experimentell ermittelt und mit 92% bestimmt.

In einem weiteren Versuchsschritt wurde eine Kalibrierung des Versuchsaufbaus mit Hilfe eines sog. schwarzen Strahlers durchgeführt. Durch schrittweises Erhitzen von physiologischer Kochsalzlösung im Versuchsmodell konnte über mehrere Temperaturmessverfahren die thermographische Messung kalibriert und validiert werden.

Im Anschluss daran wurden die Versuchsreihen zur Katheter-Evaluierung vorgenommen. Es wurden Versuchsreihen mit drei verschiedenen Kathetertypen durchgeführt, die auf der Anwendung von Radiofrequenz-Strom beruhen (Standard-Katheter mit 4mm Spitzenelektrode, Large-Tip-Katheter mit 8mm Spitze und ein intrinsisch gekühltes Kathetersystem mit 4mm Spitzenelektrode).

Durch die farbcodierte Darstellung der Temperaturkinetik erschließt das Modell die Möglichkeit der qualitativen Beurteilung spezieller, katheterspezifischer Temperaturphänomene. So konnte gezeigt werden, dass sich die Zone maximaler Temperatur während der RF-Ablation je nach Kathetertyp in

Richtung des Superfusionsstroms unter der Elektrodenspitze exzentrisch verschiebt. Weiterhin wurde nachgewiesen, dass die Katheterspitze während der Ablation kühler als das Umgebungsgewebe bleibt und sich während des Ablationsprozesses nicht aktiv erhitzt sondern nur passiv erwärmt wird. Auch konnte bei der Untersuchung des gekühlten Katheters ein homogener Kühlflüssigkeit-Saum um die Katheterspitze dargestellt werden. Die Temperaturverteilungsmuster im Myokardquerschnitt unterschieden sich zwischen Standard-Katheter und Large-Tip signifikant in Tiefen- und Breitenausdehnung, wobei beim Standard-Tip eine stärkere Tiefenausdehnung der Temperaturen zu verzeichnen war, während beim Large-Tip der Breitenaspekt dominierte. Beim gekühlten System war kein signifikanter Unterschied dieses Verhältnisses im Vergleich zum Standard-Katheter zu verzeichnen. Die Zone maximaler Temperatur ist beim Standard-Katheter an der Grenzfläche zwischen Katheterspitze und Gewebe zu finden. Durch den ausgeprägteren Kühleffekt bei doppelt so großer Ablationselektrode findet sich das Temperaturmaximum beim Large-Tip in 1mm Gewebetiefe. Beim gekühlten Katheter ist durch den aktiven Kühlkreislauf ebenfalls die Maximaltemperatur im 1mm Tiefe zu finden. Durch die starke, standardisierte Kühlung resultiert bei letztgenanntem Kathetersystem die signifikant niedrigste Grenztemperatur an der Myokardoberfläche.

Diese Temperatur-Messergebnisse wurden mit bereits bestehenden Daten durch Versuche mit Temperatursonden verglichen. Hier konnte eine hohe Übereinstimmung der existierenden Daten aus der aktuellen Literatur und unserer Ergebnissen verzeichnet werden. Über diese bereits durch andere In-vitro-Versuchsmodelle gewonnenen Erkenntnisse hinaus konnten Temperaturphänomene bestätigt werden, wie sie bisher nur in theoretischen Arbeiten beschrieben wurden (z.B. Temperaturphänomene im Superfusionsstrom).

Die zweidimensionale Darstellung der Temperatur bietet auch die Möglichkeit, einen direkten Vergleich mit den Ausmaßen der induzierter Nekrosezonen im Myokard zu vollziehen. Bei einer rein thermischen Induktion der

Ablationsläsionen zeigte sich in unserem Fall eine große Übereinstimmung der Läsionsausmaße mit den Temperaturverteilungsmustern. Dies bestätigte somit die Validität der Thermografie in der Darstellung intramyokardialer Temperaturprozesse während der Ablation.

Die Anwendung der Thermografiertechnik stellt im Bereich der Analyse von Temperaturphänomenen während der Katheterablation bei Herzrhythmusstörungen ein gänzlich neues Verfahren dar. Hierbei bietet das vorliegende In-vitro-Modell, das im Rahmen dieser Versuchsreihen validiert werden konnte, gegenüber den bisherig eingesetzten Verfahren wesentliche Vorteile: Durch eine kontaktfreie Messung mit Hilfe der Thermografiekamera kann die Temperatur unter dem Ablationskatheter nahezu interferenzfrei zu jedem beliebigen Zeitpunkt des Ablationsvorgangs mit einer Messgenauigkeit von $\pm 0,1^\circ\text{C}$ bestimmt werden. Ein weiterer Vorteil liegt in der flächenhaft zweidimensionalen Darstellung der Temperaturwerte im Myokardquerschnitt mit einer räumlichen Auflösung von $\pm 0,1\text{mm}$. Die Temperatur kann so an jedem beliebigen Punkt während des Ablationsprozesses bestimmt werden, was mit herkömmlichen Versuchsmodellen nicht möglich war. Die Temperaturverteilung wird grafisch dargestellt und ermöglicht somit eine räumliche Zuordnung dynamischer Temperaturprozesse (Kinetik). Bislang war eine räumliche Darstellung dieser Art nur mit komplexen theoretischen, mathematisch-numerischen Modellen und mit Hilfe finiter Elemente möglich.

Prinzipiell kann mit dem vorgestellten Modell jedes Kathetersystem auf seine spezifischen Eigenschaften untersucht werden, das eine thermische Modifikation des Myokards bewirkt. Gerade in der Entwicklung begriffene, neue Ablationstechniken wie Cryotechnik, Ultraschall und Mikrowelle können auf diese Weise untersucht und Aussagen über die damit induzierten thermischen Prozesse im Myokard getroffen werden. Durch eine geringe Kostenintensität und gute Reproduzierbarkeit könnte dieses Versuchsmodell außerdem zur Einsparung von Tierversuchen führen.

Literaturverzeichnis

- [1] **ANDERSON RH**, TAYLOR IM: *Development of atrioventricular specialized tissue in human heart.* Br Heart J 1972; 34:1205-1214
- [2] **ANFINSEN OG**, AASS H, KONGSGAARD E, FOERSTER A, SCOTT H, AMELIE JP: *Temperature-Controlled Radiofrequency Catheter Ablation with a 10-mm Tip Electrode Creates Larger Lesions without Charring in Porcine Heart.* Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 1999; 3:343-351
- [3] **AVERILL KH**, FOSMOE RJ, LAMB LE: *Electrocardiographic findings in 67375 asymptomatic subjects.* Am J Cardiol 1960; 34:1205-1214
- [4] **AVITALL B**, MUGHAL K, HARE J, HELMS R, KRUM D: *The effects of electrode-tissue contact on radiofrequency lesion generation.* Pacing Clin Electrophysiol 1997; 20:2899-2910
- [5] **BECKER AE**, ANDERSON RH, DÜRRER D, WELLENS HJJ: *The anatomical substrate of Wolff-Parkinson-White syndrome.* Circulation 1978; 57:870-879
- [6] **BELHASSEN B**, VISKIN S: *What is the drug of choice for the acute termination of supraventricular tachycardia: verapamil, adenosine triphosphate or adenosine?.* PACE 1993; 16:1735-1741
- [7] **BERKMAN NL**, LAMB LE: *The Wolff-Parkinson-White electrocardiogram: A follow up study of five to twenty-eight years.* N Engl J Med 1968; 278:492-494
- [8] **BHARATI S**; SCHEINMANN MM, MORADY F, HESS DS, LEV M: *Sudden death after catheter-induced atrioventricular junctional ablation.* Chest 1985; 88:883-889
- [9] **BLOUIN LT**, MARCUS FI : *The Effect of Electrode Design on the Efficiency of Delivery of Radiofrequency Energy to Cardiac Tissue In Vitro.* PACE 1989; Vol. 12:136-143

- [10] **BORGGREFE M**, BLOCK M, HINDRICKS G, HAVERKAMP W, KOTTKAMP H, BREITHARDT G: *Pathophysiologie und therapeutische Konsequenzen bei Patienten mit ventrikulären Tachykardien und Kammerflimmern*. HTG 1994; 8 Suppl 1:1-9
- [11] **BORGGREFE M**, BUDDE T, PODCZECK A ET AL.: *High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans*. J Am Coll Cardiol 1987; 10:576-582
- [12] **BORGGREFE M**, CHEN X, HINDRICKS G, HAVERKAMP W, WILLEMS S, KOTTKAMP H, MARTINEZ-RUBIO A, BREITHARDT G: *Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease*. J Interv Cardiol 1995; 8 Suppl
- [13] **BORGGREFE M**, PODCZECK A, OSTERMEYER J, BREITHARDT M AND THE SURGICAL ABLATION REGISTRY: *Long-Term Results of Electrophysiologically Guided Antitachycardia Surgery in Ventricular Tachyarrhythmias: A Collaborative Report on 665 Patients*. In Breithardt G, Borggreffe M, Zipes DP (eds.): *Nonpharmacological Therapy of Tachyarrhythmias*. Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1987
- [14] **BREITHARDT G**, BORGGREFE M, WIEBRINGHAUS E, SEIPEL L: *Effect of propafenone in the Wolf-Parkinson-White syndrome: Electrophysiologic findings and long term follow up*. Am J Cardiol 1984; 54:29D-39D
- [15] **BRUGADA P**, DESWART H, SMEETS JLRM, WELLENS HJJ: *Transcoronary chemical ablation of ventricular tachycardia*. Circulation 1989; 79:475-482
- [16] **BRUGADA P**: *Transcoronary Chemical Ablation of Tachyarrhythmias*. In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology*. Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [17] **BRUNCKHORST C**, DELACRÉTAZ E, DURU F, LEMOLA CH, ROSENFELDT R, CANDINAS R: *Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardias*. Z Kardiol 2002; 91:2-15

-
- [18] **CAO H**, VORPERIAN VR, TSAI JZ, TUNGJITKUSOLMUN S, WOO EJ, WEBSTER JG: *Temperature Measurement within Myocardium During In vitro RF Catheter Ablation*. IEEE Transactions on biomedical Engineering 2000; Vol.47 NO.11:1518-1523
- [19] **CAO H**, VORPERIAN VR, TUNGJITKUSOLMUN S, TSAI JZ, HAEMMERICH D, CHOY YB, WEBSTER JG: *Flow Effect on Lesion Formation in RF Cardiac Catheter Ablation*. IEEE Transactions on biomedical Engineering 2001, Vol.48 NO.4:425-433
- [20] **CARDIAC ARRHYTHMIA SUPPRESSION TRIAL (CAST) INVESTIGATORS:** PRELIMINARY REPORT: *Effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction*. N Eng J Med 1989; 321:406-413
- [21] **CHUGH SS**, CHAN RC, JOHNSON SB, PACKER DL: *Catheter Tip Orientation Affects Lesion Size in the Canine Left Ventricle*. PACE 1999; 22:413-420
- [22] **CHUNG K-Y**, WALSH TJ, MASSIE E: *Wolff-Parkinson-White syndrome*. Am Heart J 1965; 69:116-133
- [23] **COBB FR**, BLUMENSCHN SC, SEALY WC, BOINEAU JP, WAGNER GS, WALLACE AG: *Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome*. Circulation 1968; 38: 1018-1029
- [24] **COSIO FG**, ARRIBAS F, PALACIOS J, TASCÓN J, LOPEZ GIL M: *Fragmented electrograms and continuous electrical activity in atrial flutter*. Am J Cardiol 1986; 57:1309-1314
- [25] **COSIO FG**, LOPEZ GIL M, GOICOLEA A, ARRIBAS F, BARROSO JL: *Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter*. Am J Cardiol 1993; 71:705-709
- [26] **COX JL**, FERGUSON TB, LINDSAY BD, CAIN ME: *Perinodal cryosurgery for atrioventricular node reentrant tachycardia in 23 patients*. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:440-450
- [27] **COX JL**, GALLAGHER JJ, CAIN ME: *Experience with 118*

- consecutive patients undergoing operation for the Wolff-Parkinson-White syndrome. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90: 490-501*
- [28] **DEMAZUMDER D**, MIROTZNIK MS, SCHWARTZMAN D: *Biophysics of Radiofrequency Ablation Using an irrigated Electrode. J of interventional Cardiac Electrophysiology 2001; 5:377-389*
- [29] **DIMARCO JP**, PRYSTOWSKY EN, ELLENBOGEN KA, HOROWITZ LN, NACARELLI GV, JACKMAN WM, LAKS MM, AHA SUBCOMMITTEE ON ELECTROCARDIOGRAPHY AND ELCTROPHYSIOLOGY: *Catheter ablation in patients with cardiac arrhythmias. (letter) Circulation 1992; 85:390*
- [30] **DORWARTH U, MATTKE S, MÜLLER D, ET AL.:** *Impedance monitoring during contact power and temperature-controlled radiofrequency catheter ablation. Circulation 1993; 88:I-165 (abstr.)*
- [31] **DUCK FA** IN: *Physical Properties of Tissue: A Comprehensive Reference Book. San Diego, CA: Academic 1990*
- [32] **EL-SHERIF N:** *Arrhythmogenic Substrates of Ventricular Arrhythmias; Implication for Management. In Saksena S, Lüderitz B, (eds.): Interventional Electrophysiology: A Textbook. Second Edition. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1996*
- [33] **ERNST S**, OUYANG F, LOBER F, ANTZ M, KUCK KH: *Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic STUDY. J AM COLL CARDIOL 2003 OCT; 1;42(7):1271-1272*
- [34] **ERNST S., OUYANG F., GOYA M., KUCK KH.:** *Primäre Katheterablation von Vorhofflimmern. Herz 2002; 27:365-369 Heft 4*
- [35] **EVANS GT**, SCHEINMANN MM, BARDY G ET AL.: *Predictors of inhospital mortality after DC-catheter ablation of the atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. Circulation 1991; 84:1924-1937*

-
- [36] **EVANS GT**, SCHEINMANN MM, ZIPES DP ET AL.: *The percutaneous cardiac mapping and ablation registry: final summary of results*. PACE 1988; 11/1:1621-1624
- [37] **FIEK M**: *Untersuchung antitachykarder Stimulationsverfahren zur Therapie spontaner ventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit implantierbarem Cardioverter/Defibrillator (ICD) im Langzeitverlauf*. München, Ludwigs-Maximilians-Universität, Medizinische Fakultät, Diss., 1998
- [38] **FISCH C**: *Clinical electrophysiological studies and the Wolff-Parkinson-White pattern*. Circulation 1990; 82:1872-1872
- [39] **FONTAINE G**, STECYNA V, VINCENT JC, COURTOIS B, IWA T JR, ALDKAR M, THOMAS PH: *Modification of the Direct Current Ablative Technique*. In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology*. Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [40] **FRANK G**, BAUMGART D, LOWES D ET AL.: *Chirurgische Behandlung des Wolff-Parkinson-White –Syndroms – Erfahrungen mit 87 operierten Patienten*. Z Kardiol 1990; 79:37-45
- [41] **GALLAGHER JJ**, SVENSON RH, KASELL JH, GERMAN LD, BRADY GH, BROUGHTON A, CRITELLI G: *Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system*. N Engl J Med 1982; 306:194-200
- [42] **GALLAVARDIN L**: *Extrasystolie ventriculaire a proxysmes tachycardieques prolonges*. Arch mal cœur 1922 ; 15 :298-306
- [43] **GEDDES LA**, **BAKER LE**: *The specific resistance of biological material – a compendium of data for the biomedical engineer and physiologist*. Med Biol Eng 1967; 5:271-293
- [44] **GEHRTSEN C**, **VOGEL H**: In *Physik*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest 1993; 541-543
- [45] **GIELCHINSKY I**: *Endocardial Resection for Ventricular Tachycardia and its Limitations*. In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional*

- Electrophysiology. Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [46] **GINDICI MC**, FLAKER GC, CURTIS JJ: *Intraoperative myocardial infarction during open-heart ablation of an atrioventricular accessory pathway*. PACE 1991; 14:399-401
- [47] **GONSKA BD**, CAO K, RAAB J, EIGSTER G, KREUZER H: *Radiofrequency catheter ablation of right ventricular tachycardia late after repair of congenital heart defects*. Circulation 1996; 94:1902-1908
- [48] **GONSKA BD**: *New techniques in catheter ablation of ventricular tachycardia*. Z Kardiol 2000;89:Suppl 3:III/171-III/176
- [49] **GRUMBRECHT S**, NEUZNER J, PITSCHNER HF: *Interrelation of Tissue Temperature Versus Flow Velocity in Two Different Kinds of Temperature Controlled Catheter Radiofrequency Energy Applications*. J of interventional Cardiac Electrophysiology 1998; 2:211-219
- [50] **HAINES DE**, VEROW AF: *Observations on Electrode-Tissue Interface Temperature and Effect on Electrical Impedance During Radiofrequency Ablation of Ventricular Myocardium*. Circulation 1990; 82:1034-1038
- [51] **HAINES DE**, WATSON DD, VEROW AF: *Electrode Radius Predicts Lesion Radius During Radiofrequency Energy Heating. Validation of a Proposed Thermodynamic Model*. Circulation Research 1990; 67:124-129
- [52] **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 1989; 12:962-976
- [53] **HAINES DE**: *Determinants of lesion size during radiofrequency catheter ablation: The role of electrode-tissue contact pressure and duration of energy delivery*. J Cardiovasc Electrophysiol 1991; 2:509-515

-
- [54] **HAINES DE:** *The Biophysics of Radiofrequency Catheter Ablation in the Heart: The Importance of Temperature Monitoring.* PACE 1993; 16:586-591
- [55] **HAISSAGUERRE M,** GENCEL L, FISCHER B, LE-MÉTAYER P, POQUET F, MARCUS FI, CLEMENTY J: *Successful catheter ablation of atrial fibrillation.* J Cardiovasc Electrophysiol 1994; 5:1045-1052
- [56] **HAISSAGUERRE M,** Puel V, Bekheit S et al.: *Catheter ablation of accessory pathways in children.* Eur Heart J 1994; 15:200-205
- [57] **HAMM C,** WEBER C, KÖSTER R: *Erworbene Herzklappenfehler.* Duale Reihe - Innere Medizin. Hippokrates Verlag im Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999; 84ff
- [58] **HAVERKAMP W,** HINDRICKS G, GULKER H, RISSEL U, PFENNINGS W, BORGGREFE M, BREITHARDT G: *Coagulation of Ventricular Myocardium Using Radiofrequency Alternating Current: Biophysical Aspects and Experimental findings.* PACE 1989; Vol12: 187-195
- [59] **HEBE J,** ANTZ M, SIEBELSJ, VOLKMER M, OUYANG F, KUCK KH: *High frequency current ablation of supraventricular tachyarrhythmias in congenital heart defects.* Herz 1998; 23: 231-250
- [60] **HINDRICKS G,** KOTTKAMP H, WILLEMS S, XU CHEN, WICHTER T, HAVERKAMP W, YLI-MÄYRY S, BREITHARDT G, BORGGREFE M: *Radiofrequency catheter ablation for the treatment of supraventricular and atrioventricular tachycardias.* Z Kardiol 1995; 84 Suppl 2:103-121
- [61] **HINDRICKS G:** *The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias.* Eur Heart J 1993; 14:1644-1653
- [62] **HOCINI M, JAIS P, HAISSAGUERRE M, GARRIGUE S, LE METAYER P, CLEMENTY J:** *Radiofrequency ablation of atrial fibrillation.* Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2003 Aug; 52(4):258-263
- [63] **HOCINI M, PASQUIE JL, JAIS P, HAISSAGUERRE M:** *Ablative strategy:*

- a definite treatment for cardiac arrhythmias? Rev Prat. 2004 Feb 15; 54(3):291-297*
- [64] **HOFFMANN E**, GERTH A, REMP T, MÜLLER D, STEINBECK G: *Left-ventricular radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. Z Kardiol 1992; 81:389-393*
- [65] **HOFFMANN E**, REITHMANN C, NEUSER H, NIMMERMANN P, REMP T, STEINBECK G: *Repetitive monomorphe ventrikuläre Tachykardie (Typ Gallavardin): Klinische und elektrophysiologische Charakteristika von 20 Patienten. Z Kardiol 1998; 87:353-363*
- [66] **HOFFMANN E**, REMP T, GERTH A, ET AL.: *Does impedance monitoring during radiofrequency catheter ablation reduce the risk of impedance rise? Circulation 1993; 88:I-165 (abstr.)*
- [67] **HOFFMANN E**, STEINBECK G: *Katheterablation supraventrikulärer Tachykardien. Berlin; Heidelberg; New York: Springer Verlag, 1996*
- [68] **HOYT RH**, HUANG SKS, MARKUS FI, ODELL RS: *Factors influencing transcatheter radiofrequency ablation of the myocardium. J Appl Cardiol 1986; 1:469-486*
- [69] **HUNG J**, KELLY DT, HUTTON BF, UTHER JB, BAIRD DK: *Influence of heart rate and atrial transport on left ventricular volume and function: Relation to hemodynamic changes produced by supraventricular arrhythmia. Am J Cardio 1981; 48:632-638*
- [70] **IKEDA T**: *Brugada syndrome: current clinical aspects and risk stratification. Ann Noninvasive Electrocardiol 2002; 7(3):251-262*
- [71] **JACKMAN WM**, BECKMAN KJ, MCCLELLAND JH ET AL.: *Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry by radiofrequency catheter ablation of slow pathway conduction. N Engl J Med 1992; 327:313-318*
- [72] **JACKMAN WM**, NAGAKAWA H, HEIDBÜCHEL H ET AL.: *Three forms of atrioventricular nodal (junctional) reentrant tachycardia: differential diagnosis, electrophysiological characteristics, and*

-
- implications for anatomy of the reentrant circuit.* In Zipes DP, Jalife J (eds.): Cardiac electrophysiology-from cell to bedside. 2nd edition. Saunders, Philadelphia, 1995; pp 620-637
- [73] **JACKMAN WM**, WANG X, FRIDAY KJ, ROMAN CA, MOULTON KP, BECKMAN KJ, MCCLELLAND JH, TWIDALE N, HAZLITT HA, PRIOR MI, MARGOLIS PD, CALAME JD, OVERHOLT ED, LAZARRA R: *Catheter ablation of accessory atrioventricular pathways (Wolff-Parkinson-White syndrome) by radiofrequency current.* New Engl J Med 1991; 324:1605-1611
- [74] **JAIN MK**, TOMASSONI G, RILEY RE, WOLF PD: *Effect of Skin Electrode Location on Radiofrequency Ablation Lesions: An In Vivo and Three_Dimensional Finite Element Study.* J Cardiovasc Electrophysiol 1998; Vol. 9:1325-1335
- [75] **JAIN MK**, WOLF PD: *A Three-Dimensional Finite Element Model of Radiofrequency Ablation with Blood Flow and its Experimental Validation.* Annals of Biomedical Engineering 2000; Vol. 28:1075-1084
- [76] **JAIN MK**, WOLF PD: *In vitro Temperature Map of Cardiac Ablation Demonstrates the Effect of Flow on Lesion Development.* Annals of Biomedical Engineering 2000; Vol.28:1066-1074
- [77] **JAIN MK**, WOLF PD: *Temperature-Controlled and Constant-Power Radio-Frequency Ablation: What Affects Lesion Growth?* IEEE Transactions on Biomedical Engineering 1999; Vol. 46 No. 12:1405-1412
- [78] **JAIS P**, **HAISSAGUERRE M**, **HOCINI M**, **CLEMENTY J**: *Ablative methods for atrial fibrillation.* Rev. Prat. 2002 Jun 15; 52(12): 1329-1334
- [79] **JENTZER JH**, GOYAL R, WILLIAMSON BD ET AL.: *Analysis of junctional ectopy during radiofrequency ablation of the slow-pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.* Circulation 1994; 90:2820-2826

- [80] **JOSEPHSON ME:** *The bradyarrhythmias*. Harrison`s principles of internal medicine. 14th edition. New York 1998
- [81] **JOSEPHSON ME:** *The tachyarrhythmias*. Harrison`s principles of internal medicine. 14th edition. New York 1998
- [82] **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 myokardial infarction: is the origin of the tachycardia always subendocardial localized?* Circulation 1991; 84:1058-1071
- [83] **KANNEL WB, ABBOTT RD, SAVAGE PD, MCNAMARA P:** *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation (The Framingham Study)*. N Engl J Med 1982; 306:1018-1022
- [84] **KAY GN, EPSTEIN AE, DAILEY SM, PLUMB VJ, SMITH JM, CAIN ME:** *Role of radiofrequency ablation in the management of supraventricular arrhythmias: Experience in 760 consecutive patients*. J Cardiovasc Electrophysiol 1993; 4:371-392
- [85] **KIM YH, SOSA-SUAREZ G, TROUTON TG, O`NUNAIN SS, OSSWALD S, MCGOVERN BA, RUSKIN JN, GARAN H:** *Treatment of ventricular tachycardia by transcatheter radiofrequency ablation in patients with ischemic heart disease*. Circulation 1994; 89:1094-1102
- [86] **KLEIN GJ, BASHORE TM, SELLERS TD, PRITCHETT ELC, SMITH WM, GALLAGHER JJ:** *Ventricular fibrillation in the Wolff-Parkinson-White syndrome*. N Engl J Med 1979; 301:1080-1085
- [87] **KLEIN LS, SITH HT, HACKETT K:** *Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease*. Circulation 1992; 85:1666-1674
- [88] **KONGSGAARD E, STEEN T, JENSEN O, AASS H, AMLIE JP:** *Temperature Gueided Radiofrequency Catheter Ablation of Myocardium: Comparison of Catheter Tip and Tissue Temperatures In Vitro*. PACE 1997; 20[Pt.I]:1252-1260
- [89] **KOTTKAMP H, CHEN X, HINDRICKS G, BREITHARDT G, BORGGREFE M:**

-
- Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia-further evidence for micro-reentry as the underlying mechanism.* J Cardiovasc Elektrophysiol 1994; 5:268-273
- [90] **KOTTKAMP H**, HINDRICKS G, CHEN X, BRUNN J, WILLEMS S, HAVERKAMP W, BLOCK M, BREITHARDT G, BORGGREFE M: *Radiofrequency catheter ablation of sustained ventricular tachycardia in idiopathic dilated cardiomyopathy.* Circulation 1995; 92:1159-1168
- [91] **KUNZE KP**, SCHLÜTER M, COSTARD A, NIENABER CA, KUCK KH: *Right atrial thrombus formation after transvenous catheter ablation of the atrioventricular node.* J Am Coll Cardiol 1985; 6:1428-1430
- [92] **LABONTÉ S**: *A Computer Simulation of Radio-Frequency Ablation of the Endocardium.* IEEE Transactions on Biomedical Engineering 1994; Vol. 41 No 9:883-890
- [93] **LAMMERS WJEP**, ALLESSIE MA: *Pathophysiology of atrial fibrillation: Current aspects.* HERZ 1993; 18:1-8
- [94] **LANGBERG JJ**, CALKINS H, EL-ATASSI R, ET AL.: *Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways.* Circulation 1992; 86:1469-1474
- [95] **LANGBERG JJ**, LEE MA, CHIN MC, ROSENQUIST M: *Radiofrequency Catheter Ablation: The Effect of Electrode Size on Lesion Volume In Vivo.* PACE 1990; Vol. 13:1242-1248
- [96] **LÜDERITZ B**, MANZ M: *Pharmacologic treatment of supraventricular tachycardia: the german experience.* Am J Cardiol 1992; 70:66A-74A
- [97] **LÜDERITZ B**, MANZ M: *Role of Antitachycardia Devices in the Treatment of Ventricular Tachyarrhythmias.* Am J Cardiol 1989; 64:75-78
- [98] **MAHOMED Y**, KING RD, ZIPES DP, MILES WM, PRYSTOWSKY EN, HEGER JJ, BROWN JW: *Surgical division of Wolff-Parkinson-White*

- pathways utilizing the closed-heart technique: A 2 year experience in 47 patients. Ann Thorac Surg 1988; 45:495-504*
- [99] **MANCINI GBJ**, GOLDBERGER AL: *Cardioversion of atrial fibrillation: Consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long term success. Am Heart J 1982; 104:617-621*
- [100] **MARCHLINSKI FE**, BUXTON AE, WAXMAN HL, JOSEPHSON ME: *Identifying Patients at Risk of Sudden Cardiac Death after Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1983; 52:1190-1196*
- [101] **McRURY ID**, PANESCU D, MITCHELL MA, HAINES DE: *Nonuniform Heating During Radiofrequency Catheter Ablation With Long Electrodes – Monitoring the Edge Effect. Circulation 1997; 96:4057-4064*
- [102] **MEHDIRAD A**, GAISER J, BAKER P, SCOTT W, LEHMKUHL LYONG P, MEIMER J, NELSON S: *Effect of Catheter Tip Length and Position on Lesion Volume in Temperature Controlled RF Ablation in Canine Tricuspid Valve Annulus. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 1998; 2:279-284*
- [103] **MEHTA AV**, SANCHEZ GR, SACKS EJ, CASTA A, DUNN JM, DONNER RM: *Ectopic automatic atrial tachycardia in children: clinical characteristics, management and follow-up. J Am Coll Cardiol 1988; 11:379-358*
- [104] **MITTLEMAN RS**, HUANG S, DEGUZMAN WT, CUÉNOUD H, WAGSHAL AB, PIRES LA: *Use of the Saline Infusion Electrode Catheter for Improved Energy Delivery and Increased Lesion Size in Radiofrequency Catheter Ablation. PACE 1995; 18[Pt.I]:1022-1027*
- [105] **MOE GK**, PRESTON JB, BURLINGTON H: *Physiologic evidence for a dual A-V transmission system. Circ Res 1956; 4:357-375*
- [106] **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* 1993; 87:363-372
- [107] **MUNGER TM**, PACKER DL, HAMMILL SC, FELDMANN BJ, BAILEY KR, BALLARD DJ, HOLMES DR, GERSH BJ: *A population study of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953-1989. Circulation* 1993; 87:866-873
- [108] **MYERBURG RJ**: *Epidemiology of Ventricular Tachycardia / Ventricular Fibrillation and Sudden Cardiac Death. PACE* 1986 (II); 9:1334-1339
- [109] **NAKAGAWA H**, YAMANASHI WS, PITHA JV, ARRUDA M, WANG X, OHTOMO K, BECKMAN KJ, MCCLELLAND JH, LAZZARA R, JACKMAN WM: *Comparison of in Vivo Tissue Temperature Profile and Lesion Geometry for Radiofrequency Ablation With a Saline-Irrigated Electrode Versus Temperature Control in a Canine Thigh Muscle Preparation. Circulation* 1995; 91:2264-2273
- [110] **NATH S & HAINES DE**: *Biophysics and pathology of catheter energy delivery systems. Prog. Cardiovasc. Dis.* 1995; 37:185-204
- [111] **NATH S**, DIMARCO JP, GALLOP RG, MCRURY ID, HAINES DE: *Effects of Dispersive Electrode Position and Surface Area on Electrical Parameters and Temperature During Radiofrequency Catheter Ablation. The American J of Cardiol* 1996; Vol. 77:765-767
- [112] **NATH S, LYNCH C III, WHAYNE JG, ET AL**: *Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle: Implications for catheter ablation (part 1). Circulation* 1993; 88:1826-1831
- [113] **NATH S**, WHAYNE JG, KAUL S, GOODMAN C, JAYAWEERA AR, HAINES DE: *Effects of Radiofrequency Catheter Ablation on Regional Myocardial Blood Flow – Possible Mechanism for Late Electrophysiological Outcome. Circulation* 1994; 89:2667-2672
- [114] **OEFF M**, JANSSEN G: *How to ablate: atrial tachycardia. Z Kardiol*

- 2000; 89 Suppl 3:122-127
- [115] **OSTERMEYER J**, BORGGREFE M, BREITHARDT G, BRICKS W: *CIRCUMCISIONAL TECHNIQUES FOR ABLATION OF ARRHYTHMOGENIC TISSUES UNDERLYING MALIGNANT ISCHEMIC VENTRICULAR TACHYCARDIA*. In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology*. Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [116] **PAGÉ PL**, PELLETIER LC, KALTENBRUNNER W, VITALI E, ROY D, NADEAU R: *Surgical treatment of the Wolff-Parkinson-White syndrome*. *J Thorac cardiovasc surg* 1990; 100:83-87
- [117] **PANESCU D**, WHAYNE JG, FLEISCHMAN SD, MIROTZNIK MS, SWANSON DK, WEBSTER JG: *Three-Dimensional Finite Element Analysis of Current Density and Temperature Distributions During Radio-Frequency Ablation*. *IEEE Transactions on biomedical Engineering* 1995; Vol 42 NO 9:879-889
- [118] **PAPPONE C**, SANTINELLI V: *Pulmonary vein isolation by circumferential radiofrequency lesions in atrial fibrillation. From substrate to clinical outcome*. *Ann Ist Super Sanita* 2001; 37(3):401-407
- [119] **PETERSEN HH**, CHEN X, PIETERSEN A, SVENDSEN JH, HAUNSO S: *Lesion Dimensions During Temperature-Controlled Radiofrequency Catheter Ablation of Left Ventricular Porcine Myocardium – Impact of Ablation Site, Electrode Size, and Convective Cooling*. *Circulation* 1999; 99:319-325
- [120] **PETERSEN HH**, CHEN X, PIETERSEN A, SVENDSEN JH, HAUNSO S: *Temperature-Controlled Irrigated Tip Radiofrequency Catheter Ablation: Comparison of In Vivo and In Vitro Lesion Dimensions for Standard Catheter and Irrigated Tip Catheter with Minimal Infusion Rate*. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; Vol. 9:409-414
- [121] **PFEIFFER D**, NEUGEBAUER A, TEBBENJOHANNIS J, SCHUMACHER B, NIEHAUS M, ROTHER T, LÜDERITZ B: *Radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: mechanisms and*

- recurrence rate. Z Kardiol* 2000; 89 Suppl 3:III/103-III/109
- [122] **PITSCHNER HF**, NEUZNER J: *Radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardias. Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 6:45-60
- [123] **PODRID PJ**, LAMPERT S, GRAYBOYS TB, BLATT CM, LOWN B: *Aggravation of arrhythmia by antiarrhythmic drugs – incidence and predictors. Am J Cardiol* 1987; 59:38E-44E
- [124] **PSCHYREMBEL, W**: *Klinisches Wörterbuch*. 256. Auflage. Berlin; New York: de Gruyter, 1990
- [125] **REIDENBACH HD**: *Hochfrequenz- und Lasertechnik in der Medizin*. Berlin; Heidelberg; New York. Springer 1983
- [126] **REITHMANN C, DORWARTH U, DUGAS M, HAHNEFELD A, RAMAMURTHY S, REMP T, STEINBECK G, HOFFMANN E**: *Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. Eur Heart J*. 2003 Jul; 24(13):1264-72
- [127] **REN JF**, SCHWARTZMAN D, MICHELE JJ, LI KS, HOFFMAN J, BRODE SE, LIGHTY GW JR, DILLON SM, CHAUDRHY FA: *Lower frequency (5 MHz) intracardiac echocardiography in a large swine model: imaging views and research applications. Ultrasound Med. Biol* 1997; 23(6):871-877
- [128] **RODRIGUEZ LM**, SMEETS JL ET AL: *Predictors for successful ablation of right- and left-sided idiopathic ventricular tachycardia. Am J Cardiol* 1997; 79(3):309-314
- [129] **ROSEN KM**, MEHTA A, MILLER RA: *Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man. Am J Cardiol* 1974; 33:291-294
- [130] **SAKSENA S**, MHETA D: *Catheter Ablation of Tachyarrhythmias: Selection of an Optimal Technique*. In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology*. Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [131] **SCHEINMANN MM**, LAKS LL, DIMARCO J, PLUMB V: *Current role of*

- catheter ablative procedures in patients with cardiac arrhythmias.* Circulation 1990; 83: 2146-2153
- [132] **SCHEINMANN MM**, MORADY F, HESS DS, GONZALEZ R: *Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.* JAMA 1982; 248:851-855
- [133] **SCHLICHTING HJ, RODEWALD B**: *Leben im Wärmebad.* Praxis der Naturwissenschaften-Physik 1988; 37/5, 30
- [134] **SCHOELS W**, ELSHERIF N: *Interactions of Pacing Interventions with Ventricular and Supraventricular Tachycardias.* In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology.* Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [135] **SCHÖLS W**, KÜBLER W: *Vorhofflimmern und -flattern. Experimentelle und klinische Elektrophysiologie.* Z Kardiol 1994; 83:117-120
- [136] **SEALY WC**, HATTLER BG, BLUMENSCHEN SC, COBB FR: *Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome.* Ann Thorac Surg 1969; 8:1-11
- [137] **SINGH BN**: *Current and Future Trends in Pharmacological Therapy of Ventricular Arrhythmias: Evolving Role of Antifibrillatory Drugs.* In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology.* Futura Publishing Inc., Mount Kisco, NY, 1991
- [138] **SKRUMEDA LL**, MEHRA R: *Comparison of Standard and Irrigated Radiofrequency Ablation in the Canine Ventricle.* J Cardiovasc Electrophysiol; Vol. 9:1196-1205
- [139] **STEINBECK G**, DOLIWA R, BACH P: *Treatment of paroxysmal atrial fibrillation with digoxin alone or digoxin plus antiarrhythmic drugs?* Dtsch Med Wschr 1988; 113:1867-1871
- [140] **STEINBECK G**: *Patient Selection for Pharmacological Therapy of Ventricular Tachycardia.* In Lüderitz B, Saksena S (eds.): *Interventional Electrophysiology.* Futura Publishing Inc., Mount

Kisco, NY, 1991

- [141] **STELLENBRINK C**, Zarse M, Diem B, Hanrath P: *Catheter ablation of accessory pathways and atrioventricular nodal reentrant tachycardia*. Z Kardiol 2000; 89 Suppl 3:III/93-III/102
- [142] **STEVENSON WG**, FRIEDMAN PL, GANZ LI: *Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction*. J Cardiovasc Electrophysiol 1997; 8:1309-1319
- [143] **STEVENSON WG**, FRIEDMAN PL, KOCOVIC D, SAGER PT, SAXON LA, PAVRI B: *Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia after myocardial infarction*. Circulation 1998; 98:308-314
- [144] **TAVSANOGLU S**, OZENEL E: *Ice-water washcloth rather than facial emersion (diving reflex) for supraventricular tachycardia in adults (letter)*. Am J Cardiol 1985; 56:1003
- [145] **TUNGJITKUSOLMUN S**, VORPERIAN VR, BHAVARAJU N, CAO H, TSAI JZ, WEBSTER JG: *Guidelines for Predicting Lesion Size at Common Endocardial Locations During Radio-Frequency Ablation*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 2001; Vol. 48 No 2:194-201
- [146] **TWIDALE N**, WANG X, BECKMAN KJ, MCCLELLAND JH, MOULTON KP, PRIOR MI, HAZLITT HA, LAZZARA R, JACKMAN WM: *Factors associated with recurrence of accessory pathway conduction after radiofrequency catheter ablation*. PACE 1991; 14/11 II:2042-2048
- [147] **VAUGHAN WILLIAMS EM**: *Classification of antiarrhythmic drugs*. In Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olsen KH (eds.): Cardiac Arrhythmias. Sodertalje, Sweden, Astra 1979; pp449-472
- [148] **VEDEL J**, FRANK R, FONTAINE G, FOURNIAL JF, GROSGOGEAT Y: *Bloc aurico-ventriculaire intrahisien définitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite*. Arch Mal Cœur 1979; 72:107-112
- [149] **VELEBIT V**, PODRID P, LOWN B, COHEN BH, GRAYBOYS TB:

- Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs.* Circulation 1982; 65:886-894
- [150] **WARIN JF**, HAISSAGUERRE M, D'IVERNOIS C, LEMÉTAYER P, MONTSERRAT P: *Catheter ablation of accessory pathways: technique and results in 248 patients.* PACE 1990; 13/I:1609-1614
- [151] **WAXMANN HL**, MYERBURG RJ, APPEL R, SUNG RJ: *Verapamil for control of ventricular rate in paroxysmal supraventricular tachycardia and atrial fibrillation or flutter: a double blind randomised cross-over study.* Ann Intern Med 1981; 94:1-6
- [152] **WELLENS HJ**, BÄR FW, DASSEN WRM, BRUGADA P, VANAGT EJ, FARRÉ J: *Effect of drugs in the Wolff-Parkinson-White syndrome.* Am J Cardiol 1980; 46:665-669
- [153] **WILLEMS S**, WEIß C, MEINERTZ T: *Catheterablation of ventricular tachycardia following myocardial infarction.* Z Kardiol 2000; 89 Suppl 3:III/161-III/170
- [154] **WITTKAMPF FH**, HAUER RN, ROBLES DE MEDINA EO: *Control of radiofrequency lesion size by power regulation.* Circulation 1989; 80:962-968
- [155] **WITTKAMPF FH**, SIMMERS TA, VELEMA E, ET AL.: *Discrepancy between lesion growth and temperature rise in radiofrequency catheter ablation.* Circulation 1992; 86:I-192 (abstr.)
- [156] **WOLFF L**, PARKINSON J, WHITE PD: *Bundle-branch block with short P-R interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia.* Am Heart J 1930; 5:685-704
- [157] **ZHENG X**, WALCOTT GP, HALL JA, ROLLINS DL, SMITH, WM, KAY GN, IDEKER RE: *Electrode impedance: an indicator of electrode-tissue contact and lesion dimensions during linear ablation.* J Interv Card Electrophysiol 2000; 4(4):645-654
- [158] **ZIPES DP**: *Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment.* In Braunwald E (ed): Heart Disease. WB Saunders Co, Philadelphia

1997; 640-704

Anhang

3.9 Lebenslauf

Name:	Frank Gindele
Geburtsdatum:	17. Dezember 1972
Geburtsort:	Ravensburg
Wohnort:	Elberfelder Str. 9 10555 Berlin
Familienstand:	verheiratet
Staatsangehörigkeit:	deutsch
1979 – 1983	Grundschule Ravensburg
1983 – 1992	Gymnasium Ravensburg Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1992 – 1993	Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz Ravensburg Abteilung Rettungsdienst
1994 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander- Universität in Erlangen und an der Ludwig-Maximilians- Universität in München
2001 – 2003	Tätigkeit als Arzt im Praktikum am Krankenhaus Dritter Orden München im Fach Allgemeinchirurgie und im Klinikum am Urban Berlin in der Med. Klinik I
seit 2003	Assistenzarzt in der Med. Klinik I für Kardiologie und konservative Intensivmedizin im Klinikum am Urban Berlin

3.10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. E. Hoffmann und Herrn PD Dr. med. C. Reithmann für die Überlassung des Themas und die Unterstützung und konstruktive Kritik bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit. Es wurde mir dadurch Gelegenheit gegeben, wertvolle Erfahrungen sowohl bei der Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen, als auch in der klinischen Kardiologie zu sammeln.

Weiterhin möchte ich Herrn Dr. med. Michael Fiek für die tatkräftige und freundschaftliche Unterstützung, wie auch für die Anleitung bei der Erstellung dieser Arbeit danken.

Mein aufrichtiger Dank gilt ebenso Frau Brigitte und Herrn Rudolf Zenner für die Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit am Klinikum Großhadern durch ein einjähriges Forschungsstipendium der Rudolf und Brigitte Zenner Stiftung.