

Zirkumferentielle Ablation von Pulmonalvenen mit gepulster versus kontinuierlicher Radiofrequenz-Katheterablation in unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Giessen

Vorgelegt von: Turan Devrim

Aus: Susuz, Türkei

Geseke, 2008

Aus der

Medizinischen Klinik I, Kardiologie / Angiologie

- Leiter: Prof. Dr. med. Harald Tillmanns

Klinikstr. 36

D-35392 Giessen

Betreuer: Dr. med. A. Erdogan

Gutachter: Prof. Dr. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. W. Rau

Tag der Disputation: 25.06.2009

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
1. Einleitung	
1.1 Ätiologie, Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern	
1.2 Klassifikation und Ursachen	
1.3 Pathophysiologie	
1.4 Klinik und Prognose	
1.5 Elektrophysiologisch Untersuchung / Katheterablation	
2. Material und Methodik	
2.1 Einführung	
2.2 Material und Geräte	
2.3 Tierexperimente	
2.4 Ablationskatheter	
2.5 Klassifikation der Läsionen	
2.6 Statistische Analyse	
3. Ergebnisse	
3.1 Vergleich der kontinuierlichen mit der gepulsten RF-Katheterablation	
3.2 Komplikationen	
3.3 XXX	
4. Diskussion	
4.1 Optimale Lokalisation, optimale Radiofrequenz	
4.2 Limitation	
4.3 Zusammenfassung	

5. Literaturverzeichnis

6. Zusammenfassung von Abbildungen und Tabellen

7. Lebenslauf

8. Danksagung

Abkürzungsverzeichnis

A. = Arterie

ACC = American College of Cardiology

AF = atrial fibrillation, Vorhofflimmern

AHA = American Heart Association

ANP = atrio-natriuretisches Peptid

°C = Grad Celsius

ca. = zirka

cm = Zentimeter

DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

EKG = Elektrokardiogramm

EPU = Elektrophysiologische Untersuchung

ESC = European Society of Cardiology

ggf. = gegebenenfalls

mm = Millimeter

ms = Millisekunden

Ω = Ohm, Einheit für die Impedanz

PE = Perikarderguss

PV = Pulmonalvenen

RF = Radiofrequenz, Hochfrequenz

sog. = sogenannte

SVT = supraventrikuläre Tachykardien

V = Vene

VT = ventrikuläre Tachykardien

z.B. = zum Beispiel

Abstract

Das paroxysmale Vorhofflimmern (AF) wird zu 94% aus Foci aus dem Bereich von 2 bis 4 cm innerhalb der Pulmonalvenen getriggert [20]. Ein Ziel der Studie war die Klärung der Frage, inwieweit die Lokalisation der Ablationsnarbe im Bereich der Pulmonalvenen für einen Ablationserfolg ausschlaggebend ist. Als weiteres Studienziel galt es, die kontinuierliche Radiofrequenz-(RF)-Katheterablation mit der gepulsten Katheterablation zu vergleichen.

Methode: Im Tierexperiment wurden Schweine *lege artis* anästhesiert und intubiert beatmet. Für jede Pulmonalvene wurden drei verschiedene anatomische Lokalisationen randomisiert ausgewählt: intraatrial, am Ostium der Pulmonalvene und innerhalb der Pulmonalvene selbst. Für die Ablation wurden drei verschiedene Energieeinstellungen verwendet: 30, 40 und 50 Watt (bei 55° C als Voreinstellung). Die Ablationen wurden mit einem zirkumferentiellen Ablationskatheter durchgeführt. Die Energiezufuhr zum Katheter wurde gepulst oder kontinuierlich gewählt.

Ergebnisse: Die gepulste Katheterablation war bezüglich des Zeitmanagements sowie der Qualität der Homogenität und Transmuralität der kontinuierlichen Katheterablation überlegen. Bei der gepulsten Katheterablation traten weniger Komplikationen (PE, VT) auf als bei der kontinuierlichen Katheterablation. Die ostiale Pulmonalvenenisolation erwies sich als beste anatomische Lokalisation. Im Gegensatz dazu wiesen die intraatrialen Läsionen eine inhomogenere und eine weniger transmurale Ablation auf. Die Ablation innerhalb der Pulmonalvenen war signifikant häufiger mit einer Pulmonalvenenstenose (> 50% des Durchmessers) assoziiert.

Zusammenfassung: Die tierexperimentelle AF-Katheterablation im Bereich des Ostiums der Pulmonalvenen erzielte in Bezug auf die Homogenität der Ablationsnarbe und der Transmuralität der Läsion die besten Resultate. Des Weiteren wies die Ablation im Bereich des Ostiums ein geringeres Risiko hinsichtlich der Komplikation für eine Pulmonalvenenstenose auf. Die gepulste Katheterablation kann in signifikant kürzerer Zeit durchgeführt werden als die kontinuierliche Katheterablation. Bezüglich der Transmuralität und Homogenität der Läsionen konnte mit der gepulsten Katheterablation ein besseres Ergebnis erzielt werden als mit der kontinuierlichen Katheterablation.

1. Einleitung

1.1. Ätiologie, Prävalenz und Inzidenz von Vorhofflimmern

Supraventrikuläre Tachykardien (SVT) sind im Erwachsenenalter vor allem durch AV-Knoten-Reentry-Tachykardien und Tachykardien bei akzessorischen Leitungsbahnen bedingt. Beim Vorhofflimmern liegt der Ursprung für die Rhythmusstörung im Bereich der Vorhöfe. Das Vorhofflimmern wird ebenfalls zu den SVT gezählt, welche durch eine schnelle, unkoordinierte Vorhofaktivierung und eine von Herzschlag zu Herzschlag unregelmäßige, häufig hohe Kammerfrequenz charakterisiert ist. Im Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) sind Flimmerwellen und absolute Arrhythmien der QRS-Komplexe zu erkennen. Diese unorganisierte Vorhofdepolarisation bedingt eine ineffektive Vorhofkontraktion. Im EKG fehlen die P-Wellen und es liegen irreguläre atriale Oszillationswellen vor, die in Größe, Form und im zeitlichen Verlauf variieren. Der QRS-Komplex ist in aller Regel schmal (s. Abbildung 1). Jedoch kann bei Vorhofflimmern mit aberranter Erregungsleitung oft ein breiter QRS-Komplex während der Tachykardie resultieren.

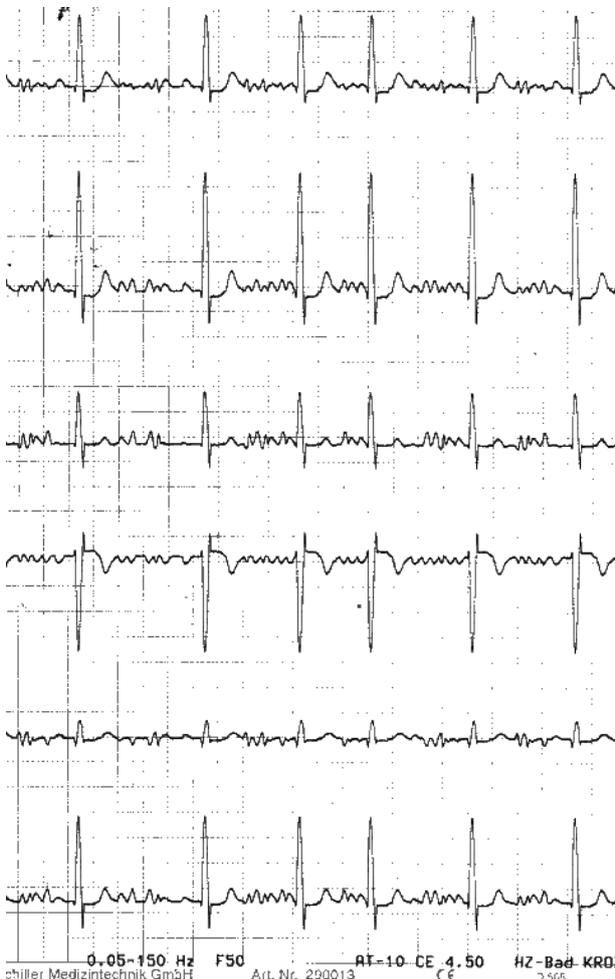


Abbildung 1

Vorhofflimmern. Im Oberflächen-EKG fehlen die normalen P-Wellen und die Grundlinie besteht aus unregelmäßigen fibrillatorischen Wellen. Der QRS-Komplex ist schmal.

Das Vorhofflimmern kann paroxysmal (s. Abbildung 2), persistierend oder permanent auftreten.

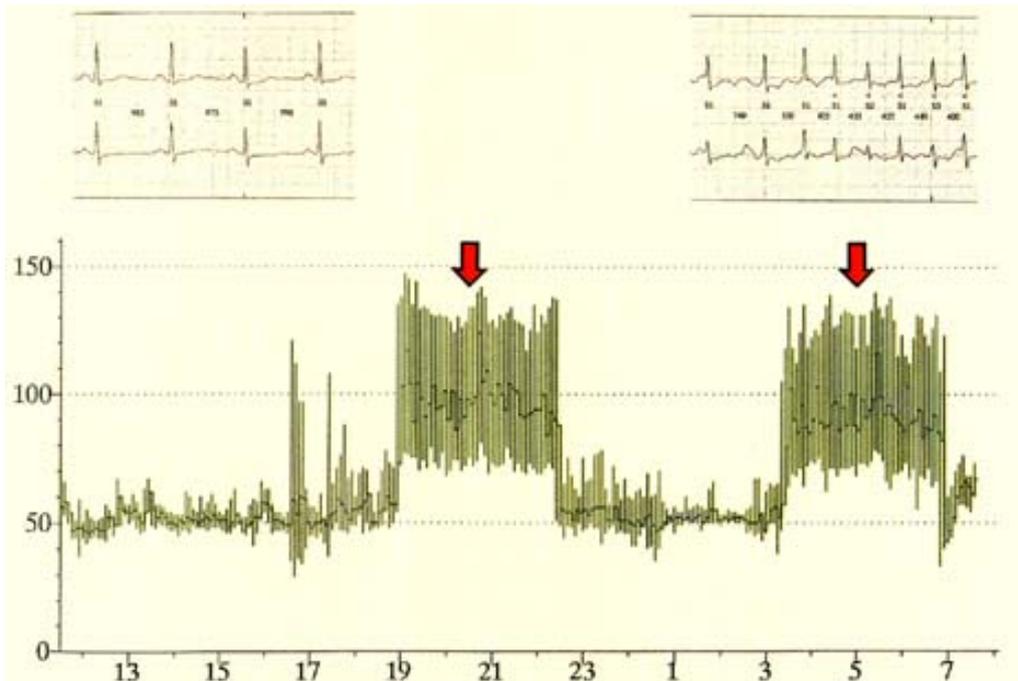


Abbildung 2

Paroxysmales Vorhofflimmern im LZ-EKG bei einem Patientin mit sog. „vagalem“ Vorhofflimmern: in den Abend- und in den frühen Morgenstunden ist die Herzfrequenz erhöht und irregulär (s. rote Pfeile), s. auch Text.

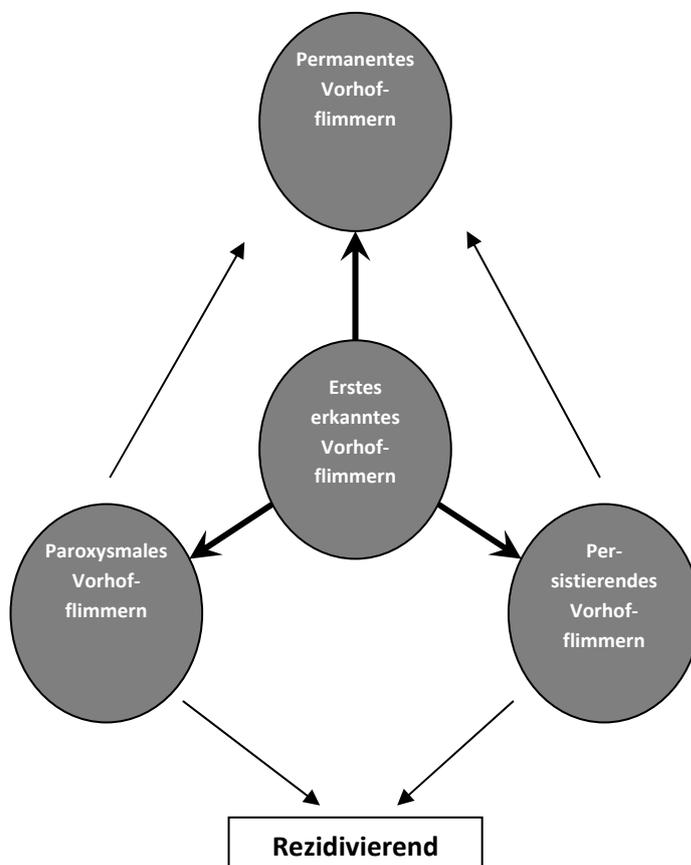
1.2. Klassifikation und Ursachen

Die europäischen (ESC) und die amerikanischen kardiologischen Gesellschaften (AHA, ACC) haben im Jahre 2006 ein allgemein verbindliches Klassifikationsschema für das Vorhofflimmern aufgestellt [15]. Dieses Klassifikationssystem beruht auf den Grundlagen des EKG-Befundes, intrakardialen Aufzeichnungen und dem klinischen Erscheinungsbild. Dabei wurden die sog. „3 P’s“ als Grundlage verwandt (*paroxysmal, persistierend und permanent*). Wenn bei einem Patient bereits eine oder mehrere vorangegangene dokumentierte Episoden eines Vorhofflimmerns aufgetreten sind, so wird dies als *rezidivierend* bezeichnet. Eine Episode gilt dann als *akut*, wenn die Arrhythmie innerhalb von 48 Stunden nach Einsetzen registriert wird. Das paroxysmale Vorhofflimmern limitiert sich von alleine, während bei der persistierenden Episode eine elektrische oder medikamentöse Intervention obligat

ist. Rezidivierende Episoden eines paroxysmalen Vorhofflimmerns können in eine persistierende übergehen. Die persistierende Episode kann in einem permanenten Vorhofflimmern enden, bei dem jegliche Intervention nicht mehr zum Sinusrhythmus führt.

Bezogen auf das klinische Erscheinungsbild muss man zwischen *idiopathischem* und *kardiopulmonal* bedingtem bzw. vergesellschaftetem Vorhofflimmern unterscheiden. Das idiopathische Vorhofflimmern betrifft in der Regel jüngere Patienten (< 60 Jahre), bei denen keine kardiopulmonale Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen vorliegen. Das durch kardiopulmonale Krankheiten oder durch Stoffwechselstörungen bedingte Vorhofflimmern findet sich vor allem bei älteren Patienten (> 60 Jahre). Für die Patientenklientel mit einem idiopathischem Vorhofflimmern besteht bezüglich der Auftritts-Wahrscheinlichkeit eines thromboembolischen Ereignisses und der Mortalität eine günstigere Prognose im Vergleich zu nicht idiopathisch bedingtem Vorhofflimmern [4].

Abbildung 3: Die drei Formen des Vorhofflimmerns (AF) nach ESC, AHA, ACC..



Paroxysmal: Spontane Terminierung erfolgt meist innerhalb der ersten 48 Stunden (Selbstlimitierung).

Persistierend: Das Vorhofflimmern konvertiert nicht spontan, jedoch aber nach therapeutischer Intervention.

Permanent: Therapeutisch nicht konvertierbares Dauervorhofflimmern (keine Konversion mehr möglich).

Das Vorhofflimmern stellt eine häufige Herzrhythmusstörung dar. Bei etwa 30% der Patienten, welche mit einer kardialen Rhythmusstörung in eine Klinik eingewiesen werden, liegt ein Vorhofflimmern vor. Die Gesamtprävalenz von Vorhofflimmern in der Allgemeinbevölkerung liegt bei etwa 0,4 bis 1,0%. Jedoch steigt die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter stark an. Bei 65-Jährigen liegt die Prävalenz bereits bei 5,0 bis 6,0% und bei 80-Jährigen bei über 8%. Nach prospektiven Studien wächst die Inzidenz von etwa 0,1% bei einer Altersgruppe von 40-Jährigen bis hin zu etwa 1,5% bei Frauen und 2% bei Männern in einer Altersgruppe von über 80-Jährigen. In den vergangenen Jahren nahm sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz beständig zu. Als eine mögliche Ursache für das häufigere Auftreten von Vorhofflimmern kann die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung in Verbindung mit der steten Zunahme der älteren Bevölkerung angeführt werden. [15, 13].

Am häufigsten tritt das Vorhofflimmern im Zusammenhang mit Hypertonie, koronarer Herzkrankheit (bis hin zum akuten Myokardinfarkt), dekompensierter Herzinsuffizienz und/oder Herzklappen-Vitien auf (vor allem die Mitralklappe betreffend), aber auch nach herzchirurgischen operativen Eingriffen kann es aufgrund von bradykarden Herzrhythmusstörungen zu einem Vorhofflimmern kommen [2, 36]. Jedoch kann das Vorhofflimmern auch in Form einer idiopathischen [13] oder familiären Arrhythmie auftreten [5]. Andererseits liegen bei jungen Patienten bei ca. 30-45% der paroxysmalen Fälle und bei ca. 20-25% der persistierenden Fälle von Vorhofflimmern keine strukturellen Herzerkrankungen oder Begleiterkrankungen vor. Dies wird dann als idiopathisches Vorhofflimmern bezeichnet [14]. Das Vorhofflimmern kann aber auch mit anderen SVT oder AVNRT vergesellschaftet sein. Es kann sogar in Verbindung zu akuten, d.h. vorübergehenden Ursachen stehen: Im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes (vor allem im Bereich der Herzchirurgie), eines akuten Myokardinfarkts, einer Perikarditis/Myokarditis, einer Lungenembolie, einer akuten

Lungenerkrankung, eines Hyperthyreoidismus, einer Stoffwechselerkrankung, einer Störung im Elektrolythaushalt und eines Alkoholabusus kann eine Rhythmusstörung in Form eines Vorhofflimmerns auftreten.

In den Tabellen 1 und 2 sind die Ursachen für Vorhofflimmern kurz zusammenfasst.

	Häufig	wenig häufig	Selten
Beim „Gesunden“	Idiopathisches VF Toxine (Alkohol, Koffein o.ä.)	-	-
Bei primärer Herzerkrankung	KHK Myokardinfarkt Linksherzinsuffizienz	Vitien Myokarditis	
Bei extrakardialer Erkrankung	Hypertonus Chron.obstruktive/restriktive Lungenerkrankung Hypoxämie Toxine (Medikamente)	Hyperthyreose	Lungenembolie Schädel-Hirn-Trauma Erbrechen

Tabelle 1: Ursachen von Vorhofflimmern nach Häufigkeiten

Aufstellung der möglichen Ursachen für Vorhofflimmern nach ihren Häufigkeiten, wobei unterschieden werden muss, ob der Patient organisch gesund, primär herzkrank oder extrakardial erkrankt ist.

Kardiale Ursachen	Nicht-kardiale Ursachen
Dekompensierte Herzinsuffizienz	Thyreotoxikose
Herzklappenerkrankung	Phäochromozytom
Hypertonie	Störung des Elektrolythaushaltes
Koronare Herzkrankheit (KHK)	Exzessiver Alkoholmissbrauch
Akuter oder zurückliegender Myokardinfarkt	Drogenmissbrauch (z.B. Kokain)
Perikarditis	Akute und chron. Lungenerkrankung
Myokarditis	Pneumonie
Angeborene Herzerkrankung	Akute Lungenembolie
Hypertrophe Kardiomyopathie	Chron.obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
Dilatierte Kardiomyopathie	Zustand nach chirurg. Eingriff
Andere SVT's	
Sick-Sinus-Syndrom	
Zustand nach herzchirurgischem Eingriff	

Tabelle 2: Begünstigende Faktoren und Ursachen für Vorhofflimmern nach kardialen und nicht-kardialen Gesichtspunkten geordnet. Es können auch mehrere Faktoren zusammentreffen, die das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Bei Patienten mit idiopathischen Vorhofflimmern liegen keine kardialen oder stoffwechselbedingte Ursachen zugrunde.

Benjamin et al. (1995) beleuchteten in einer Studie, dass die Gesamtmortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern doppelt so hoch ist wie bei Patienten, die einen normalen Sinusrhythmus aufweisen[3]. Dies rührt daher, dass das Vorhofflimmern oft mit einer mehr oder weniger schweren Herzerkrankung in Verbindung steht. Der prägnanteste Grund für die Mortalität beruht auf der Begünstigung für eine Thrombenbildung. Somit kann es zu einer Thromboembolie im Gehirn kommen, was zu einem ischämischen Hirninfarkt führt. Die Apoplex-Inzidenz liegt bei Patienten mit nicht-rheumatischem Vorhofflimmern im Durchschnitt 2- bis 7-mal höher als bei Menschen ohne Vorhofflimmern [14].

Randomisierte klinische Studien zeigen, dass wiederholte Kardioversionen und die Aufrechterhaltung eines Sinusrhythmus mit Antiarrhythmika hinsichtlich der Mortalität keinen Vorteil im Vergleich zu einer Herzfrequenzkontrolle und Antikoagulation aufweisen [23, 40, 42, 6, 33].

1.6. Pathophysiologie

Die pathophysiologische Grundlage für das Verständnis der Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern wurde von Haissaguerre et al [15] mit der bahnbrechenden Arbeit aus dem Jahre 1996 gelegt. Dabei konnte er nachweisen, dass die Triggermechanismen in einem großen Anteil (>90%) in den PV lokalisiert sind.

Für die Entstehung von Vorhofflimmern existieren zwei Annahmen: Zum einen kann das Vorhofflimmern durch gleichzeitiges Vorhandensein multipler atrialer Reentry-Kreise entstehen, zum anderen kann es auch aus einer fokalen, hochfrequenten Ektopie bzw. einem einzelnen stabilen Reentry-Kreis getriggert werden. Bei den multiplen atrialen Reentry-Kreisen kommt es zu einer ungeordneten elektrischen atrialen Aktivierung, welche eine geordnete mechanische Vorhofkontraktion verhindert [17, 30]. Anhand der folgenden Formel kann das Entstehen von Reentry-Kreisen erklärt werden: $WL = CV \times RP$. Die Wellenlänge eines Reentry-Kreises ist gleich dem Produkt aus der Erregungsleitungsgeschwindigkeit (CV) und der Dauer der Refraktärzeit (RP). Je kleiner die Wellenlänge ist, desto wahrscheinlicher ist die Etablierung multipler, kleiner Reentry-Kreise in einem Myokardareal [1, 37]. Dies bedeutet, dass bei einer verkürzten Wellenlänge eine gesteigerte Vorhofvulnerabilität für das Entstehen von Arrhythmien besteht. Das bedeutet wiederum, dass eine verkürzte Erregungsleitungsgeschwindigkeit und/oder eine verkürzte Refraktärzeit einen Reentry-Kreis zur Folge haben können. Aufgrund von strukturellen Umbauprozessen innerhalb des Vorhofmyokards kann es somit zu Erregungsleitungsstörungen kommen. So konnte von Li et al. 1999 [26] bereits in Tierexperimenten der Beweis erbracht werden, dass bei Linksherzinsuffizienz aufgrund von Zunahme der atrialen Interzellulärschicht (Vorhof-Fibrose) eine homogene Erregungsleitung verhindert wird. Dieses Erkenntnis steht im Zusammenhang mit der Koexistenz von kardiovaskulären Erkrankungen (beispielsweise Herzinsuffizienz und arterieller Hypertonus) und Auftreten von Vorhofflimmern. Mansour et al. [28] konnten im Jahre 2001 zeigen, dass bei Vorhofflimmern im linken Vorhof eine schnellere Aktivierungsfrequenz existent ist als im rechten Vorhof. Dies lässt schlussfolgern, dass für die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern der linke Vorhof eine entscheidende Rolle spielt. Diese These wird von der Studie von Todd et al. (2003) [39] bestätigt, indem sie bei 14 Patienten mit

idiopathischem Vorhofflimmern chirurgisch eine Isolation der Pulmonalvenen und der posterioren Wand vornahmen und somit aufgrund der kompletten Isolation in diesem Bereich vollständig die Induzierbarkeit von Vorhofflimmern verhindert werden konnte.

Bei einer fokalen, hochfrequenten Ektopie bzw. einem einzelnen stabilen Reentry-Kreis kann das Vorhofflimmern konsekutiv durch irreguläre Ausbreitung von sekundären Erregungsfronten ausgelöst werden [27, 28, 32]. Saito et al. (2000) [38] konnten in dieser Studie zeigen, dass 96 von 99 Pulmonalvenen myokardiale Wandanteile besitzen und die größten myokardialen Ausläufer in den oberen Pulmonalvenen befindlich sind. Histologisch sind die myokardialen Ausläufer vor allem in der Nähe der Adventitia und sind durch Fett und Kollagen von der Tunica media der Pulmonalvenen getrennt. Im Bereich der distalen Anteile der myokardialen Ausläufer nimmt der Fibrose-Anteil zu, so dass eine inhomogene Gewebestruktur vorliegt. Die inhomogene Gewebestruktur kann aufgrund der speziellen elektrophysiologischen Eigenschaften das Entstehen von Mikroreentry-Kreisen begünstigen. So konnten im Rahmen dieser Studie unterschiedliche effektive Refraktärzeiten in den Pulmonalvenen registriert werden. Am Übergang des linken Atriums in die Pulmonalvenen war die effektive Refraktärzeit deutlich länger als in den Pulmonalvenen selber. Des Weiteren konnte vom linken Vorhof in die Pulmonalvene hinein eine schnellere Erregungsleitung gemessen werden als in umgekehrter Richtung [24]. Diese veränderten Refraktärzeiten und Erregungsleitungsgeschwindigkeiten scheinen neben den inhomogenen Gewebestrukturen das Entstehen von Reentry-Kreisen am atrialvenösen Übergang zu fördern. Hinzu kommt, dass die pulmonalvenösen Myozyten eine besondere ionale Eigenschaft aufweisen, so dass bei einer Vorhofstimulation die spontane Entladungsfrequenz dieser Myozyten gesteigert und die Häufigkeit von Nachdepolarisationen erhöht werden kann [8].

Des Weiteren konnte durch Morillo et al. (1995) und Wijffels et al. (1995) [31, 41] gezeigt werden, dass Vorhofflimmern, welches durch hochfrequente atriale Stimulation erzeugt und aufrechterhalten wurde, zu einer progressiven Verkürzung der effektiven Refraktärzeit im Vorhofmyokard führt. Die physiologische Anpassung der effektiven Refraktärzeit an die Frequenz konnte somit nicht mehr adäquat ausgeführt werden. Durch die verminderte effektive Refraktärzeit wird automatisch die Wellenlänge mit gekürzt. Dies wiederum hat zur Folge, dass eine gesteigerte

Vorhofvulnerabilität vorliegt, was wiederum das Auftreten und Persistieren von Vorhofflimmern begünstigt. Dieses Phänomen nennt man „elektrisches Remodeling“. Dem liegt auf ionaler Ebene eine zelluläre Kalziumüberladung zugrunde, die durch einen verstärkten Kalziumeinstrom über L-Typ-Kalziumkanäle bei Vorhofflimmern bedingt ist. Dies hat dann einen Feedback-Mechanismus zur Folge, wodurch es aufgrund der hohen zytosolischen Kalziumkonzentrationen zur funktionellen Hemmung der L-Typ-Kalziumkanäle kommt. Daraus resultiert sich dann eine deutliche Verkürzung des kalziumabhängigen Plateaus des Aktionspotentials [25]. Goette et al. (1999) [18] fanden heraus, dass ein veränderter Vorhofdruck das Ausmaß des elektrischen Remodelings beeinflusst, indem bei erhöhtem Vorhofdruck die atriale Refraktärzeit erniedrigt wird. Sowohl das Vorhofflimmern als auch pathologische Strukturveränderungen am Herzen, welche durch kardiale Erkrankungen bedingt sind, bewirken intraatriale Leitungsstörungen und die Anfälligkeit für die Entstehung von Reentry-Kreisen und die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.

1.4. Klinik und Prognose

Bei Patienten mit Vorhofflimmern kann die Klinik von Symptomlosigkeit bis hin zur schweren Symptomatik reichen. In Abhängigkeit von der Kammerfrequenz, dem vorliegenden funktionellen Status, der Arrhythmiedauer und der individuellen Wahrnehmung des Patienten fallen die Symptome unterschiedlich aus. Besonders beim paroxysmalen Vorhofflimmern werden vom Patienten Symptome registriert. Die in Erscheinung tretenden Krankheitszeichen belaufen sich auf Herzklopfen (Palpitationen), möglicherweise Schwindelgefühl, Synkopen und Dyspnoe bei Tachyarrhythmien mit sinkendem HMV (Herzminutenvolumen), Angstgefühl, Polyurie (aufgrund der Wirkung des Hormons ANP), unregelmäßiger Puls mit Pulsdefizit (entspricht der Differenz zwischen auskultatorisch bestimmter Herzfrequenz und Radialispuls bei Tachyarrhythmie). Vorhofflimmerrezidive werden von den Patienten meist nicht wahrgenommen.

1.8. Management

Die primäre Behandlung für Patienten mit Vorhofflimmern erfolgt weiterhin pharmakologisch. Auch wenn die Zahl von invasiv behandelten Patienten zunimmt, dann meist in Form einer Pulmonalvenenablation, so wird eine konservative Behandlung gestartet, um in den Sinusrhythmus zu konvertieren. Eine invasive Behandlung, wie beispielsweise eine Pulmonalvenenisolation, beinhaltet hohen technischen und personellen Aufwand und es liegen die allgemeinen Risiken vor, die jeder invasive Eingriff mit sich bringt.

Ca. 90% der Patienten mit Vorhofflimmern jeglicher Klassifikation können ausreichend mit einer medikamentösen Therapie eingestellt werden. In mehreren Studien wurde der Vor- bzw. Nachteil von den Therapieformen Frequenzkontrolle und Rhythmuskontrolle untersucht. Bei der *Frequenzkontrolle* wird das Vorhofflimmern toleriert, wobei die Kammerfrequenz in Ruhe und unter Belastung medikamentös (nur in therapieresistenten Fällen mittels AV-Knoten-Ablation und anschließender Schrittmacherimplantation) begrenzt wird. Bei der Rhythmuskontrolle will man mittels Kardioversion den Sinusrhythmus wiederherstellen und aufrechterhalten. In vier Studien (AFFIRM-, RACE-, STAF- und PIAF-Studie [42, 19, 6, 23]) konnte aufgezeigt werden, dass es für die betroffenen Patienten in Bezug auf ihr subjektives Befinden von untergeordneter Rolle war, ob Medikamente nur zur Frequenzkorrektur oder zur Rhythmuskontrolle eingesetzt wurden. Beide Studien legten dar, dass bezüglich der Mortalität, Thromboembolierisiko und Lebensqualität kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Behandlungskonzepten besteht, vorausgesetzt, dass Antikoagulantia individuell dem Patienten substituiert werden. So kann man schlussfolgern, dass bei asymptomatischen bzw. wenig symptomatischen Patienten eine Frequenzkorrektur als Therapieform als sinnvoll erachtet werden kann. Hohnloser et al. führten eine multizentrische, prospektive und randomisierte Studie (PIAF-Studie) [23] durch, bei der 252 Patienten mit Diltiazem (180-270mg/d) frequenzkontrolliert oder mittels elektrischer Kardioversion rhythmuskontrolliert wurden, nachdem die Patienten zuvor mit Amiodaron aufgesättigt (600mg/d über 20Tage) wurden und im Anschluss eine Rezidivprophylaxe (Amiodaron 200mg/d) erhielten. In der ersten Symptombefreiung konnte keine Überlegenheit einer der beiden Therapieformen aufgezeigt werden. Eine größere Studie wurde in Nordamerika von Wyse et al. 2002 [42] durchgeführt. Bei der AFFIRM-Studie wurden 4060 Patienten randomisiert behandelt. Dabei wurde sogar festgestellt, dass tendenziell eine höhere Mortalität der Patienten vorlag, die

rhythmuskontrolliert behandelt worden sind. So lag zu 23,8% eine 5-Jahres Mortalität bei dem Therapiearm der Rhythmuskontrolle vor, bei der Gruppe Frequenzkontrolle nur zu 21,3% (hazard ratio 1,15; 95%-KI: 0,99-1,34; p=0,08). Als Einwand könnte man anführen, dass bei den Patienten aus dem Therapiearm Rhythmuskontrolle kurz nach Erlangung des Rhythmus die Antikoagulation bei vielen Patienten abgesetzt worden ist. Des Weiteren kann an Kritik angeführt werden, dass die Patientenklientel nicht alle Krankheitsbilder vereinte. So waren beispielsweise jüngere oder hochsymptomatische mit erstmaligem Auftreten von Vorhofflimmern und Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz unterrepräsentiert. In einer weiteren Studie von Deedwania et al. [10] konnte nämlich 1998 (CHF-STAT-Studie) aufgezeigt werden, dass bei Patienten mit einer klinischen Herzinsuffizienz die Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit einer besseren Überlebenswahrscheinlichkeit vergesellschaftet war. In der Metaanalyse von 5 Studien (AFASAK, SPAF I, BAATAF, CAFA, SPINAF) [21] konnte belegt werden, dass die Patienten, welche Warfarin erhielten, gegenüber der Patientenklientel, die nicht antikoaguliert (d.h. ein Placebo erhielten) wurde, ein um 68% geringeres Risiko für einen ischämischen Apoplex aufwiesen. Auch bei Patienten mit zurückliegendem Vorhofflimmern konnte ein Vorteil in der Antikoagulation beobachtet werden. In der BAFTA-Studie (Lancet 2007; 370: 493-503) [29] konnte der Vorteil von Warfarin gegenüber Acetylsalicylsäure aufgedeckt werden. Bei einer kombinierten Analyse von zwei Studien (AFASAK und SPAF I) zur Primärprophylaxe eines thromboembolischen Ereignisses zeigte sich zwar auch bei Acetylsalicylsäure eine signifikante Risikoreduktion gegenüber der Placebo-Gruppe, allerdings nur um 36%, also deutlich unter der von Warfarin. Es sei hier nur kurz darauf hingewiesen, dass natürlich die optimale Therapieform in Abhängigkeit des Alters und der Kontraindikationen des Patienten getroffen werden müssen.

Ca. 10% der Patienten mit Vorhofflimmern lassen sich medikamentös nicht ausreichend einstellen. Für solche Patienten steht eine etablierte Methode der AV-Knoten-Ablation bzw. –Modulation mit anschließender Schrittmacherimplantation zur Verfügung. Sie wird vor allem für ältere Patienten empfohlen. Bei einigen Patienten kann sich mit anhaltendem Vorhofflimmern unter der antiarrhythmischen Therapie ein Vorhofflattern entwickeln. Bei derartigen Patienten kann eine Isthmusablation von Vorteil sein, eventuell in Kombination mit einer Substitution von antiarrhythmischen Medikamenten. Diese kombinierte Vorgehensweise wird als Hybridtherapie bezeichnet.

Eine neue Behandlungsmethode stellt die Pulmonalvenenisolation dar. Bei diesem Verfahren werden die Pulmonalvenen isoliert bzw. eine fokale Ablation im Bereich der Pulmonalvenen vorgenommen. Bei einem Teil der Patienten mit Vorhofflimmern wird die Rhythmusstörung durch einen Makro- oder Mikro-Reentrymechanismus ausgelöst, bei einem anderen Teil durch eine fokale Ektopie, das heißt ausgehend von ektoper Vorhofmuskulatur im Bereich der Pulmonalvenen. Haissaguerre und seine Kollegen [20] konnten bereits in ihrer Arbeit „Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.“ im Jahre 1998 aufzeigen, dass bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern die Episoden fokal von einem oder mehreren Ektopieherden getriggert werden, die zu 94% aus Foci von 2 bis 4 cm innerhalb der Pulmonalvenen stammen. Im Weiteren konnte in dieser Studie dargestellt werden, dass nach Ablation dieser Foci entlang der Pulmonalvenen-Ostien nach 8 Monaten 62% der Patienten frei von VF waren (von 45 therapierefraktären Patienten mit paroxysmalem VF). In einer weiteren Studie von Pappone et al. [35] konnte sogar eine Rezidivfreiheit bei 22 Patienten (85%) von insgesamt 26 behandelten Patienten erreicht werden (unabhängig vom VF-Typ nach 9 +/-3Monate). Eine andere Studie untersuchte die Wirksamkeit der zirkumferentiellen Pulmonalvenenablation im Vergleich zur Therapie mit dem Antiarrhythmikum Amiodaron bei chronischem Vorhofflimmern. Hierbei wurden 146 Patienten mit Amiodaron behandelt und innerhalb von 3 Monaten zwei Mal kardiovertiert (n=77) bzw. erhielten 1 bis 2 Mal eine zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation (n=74) zusätzlich. Das Ergebnis zeigte, dass in der Ablationsgruppe 74% der Patienten ohne Medikamenteneinnahme im Sinusrhythmus waren, in der Kontrollgruppe jedoch nur 4% (ohne Antiarrhythmikatherapie). So konnte geschlussfolgert werden, dass die Hochfrequenzstromablation als zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation sogar bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern wirksam war.

sichern und, vor allem bei SVT, die Tachykardieursache (d.h. den Fokus) mittels einer Katheterablation zu eliminieren. Reine diagnostische Untersuchungen ohne Diagnosesicherung bzw. Möglichkeit zu einer Katheterablation sind heute nur noch selten. Bei einer EPU werden in der Regel zwei Elektrodenkatheter an bestimmte Stellen im Herzen platziert: im hohen rechten Atrium, in der rechtsventrikulären Spitze, am HIS-Bündel und schließlich im Bereich des Sinus coronarius. Durch simultane Registrierung des Oberflächen-EKGs und der intrakardialen Potentiale können Refraktär- und Leitungszeiten gemessen werden. Durch Beurteilung der Erregungsausbreitung während einer Tachykardie und durch gezielte Extrastimulustechniken wird der Tachykardiemechanismus detektiert.

Bei einer dokumentierten SVT dient die EPU zur Diagnosesicherung des Tachykardiemechanismus. Mit Hilfe der intrakardial gelegenen Katheter können Induktionsmuster, Erregungsausbreitung und Terminierungsmuster beurteilt werden, was wiederum eine Differenzierung verschiedener Tachykardiemechanismen zulässt. Die exakte Lokalisation eines pathologischen Erregungsabschnittes erfolgt mittels eines Mappingkatheters. Durch eine gezielte Ablation solcher pathologischer Areale (arrhythmogene Zentren) kann eine Rhythmusstörung kurativ mit z.T. hohen Erfolgsraten (ca. 85% für Vorhofflattern) kurativ behandelt werden.

Als die kurative Therapie des Vorhofflimmerns gilt die PV-Isolation, wobei die Methode noch im klinisch-experimentellen Stadium befindet.

1.7. Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Doktor-Arbeit ist es, zwei Fragen zu klären:

1. Gibt es Unterschiede zwischen kontinuierlicher und gepulster Energieabgabe bei der PV-Isolation
2. Welche anatomische Position der Energieabgaben, die aktuell bereits klinisch durchgeführt werden, können im Tierexperiment nachvollzogen werden. Was für Vor- und Nachteile haben diese Ablationspositionen bzgl. Transmuralität der gesetzten Narben und den damit evtl. assoziierten Komplikationen.

2. Materialien und Methodik

2.1. Einführung

Die Abgabe einer Radiofrequenz (RF)-Energie entlang der distalen Elektrode eines Katheters resultiert aus einem hochenergetischen Feld, welches sich direkt unter der Katheterspitze befindet und die Energie im zirkumskripten Gewebsareal abgibt. Den Gegenpol stellt eine auf die Haut geklebte großflächige Elektrode dar. Die induzierte thermisch bedingte Läsion des Gewebes führt zu einer subendokardialen Koagulations-Nekrose [1, 3]. Die Temperatur der distalen Elektrode wird durch kontinuierliches Überwachen der Wärme zwischen Elektrode und Gewebe mittels eines Thermosensors überwacht und über die Elektronik des angeschlossenen Generators geregelt. Um eine Überhitzung des Gewebes (Karbonisation, Verkohlung) und folglich auch ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse vermeiden zu können, wird die gemessene Temperatur vom Untersucher vorgegeben und somit eine kontrollierte Energie abgegeben.

Beim chirurgischen Verfahren zur Therapie von Vorhofflimmern (MAZE-Verfahren [9]), ist es notwendig, eine strikt homogene transmurale und lineare, aber auch eine zirkumferentielle Läsion zu erreichen. Im MAZE-Verfahren, welches Anfang der 90er Jahre von J. Cox und Kollegen entwickelt worden ist, wird ein Leitungsblock durch um die Pulmonalvenen generiert. Neuere, nichtchirurgische Verfahren, wie die Mikrowellenablation oder die Radiofrequenzablation, sind wesentlich schonendere Formen der Therapie bei Vorhofflimmern und stellen eine weniger invasive Modifikation des MAZE-Verfahrens dar. Sie besitzen jedoch eine geringere Effektivität als die MAZE-Operation.

Das Ziel der vorliegenden Studie war, eine sichere und erfolgreiche Methode zu entwickeln, mit der man eine homogene und lineare Läsion mittels einer RF-Katheterablation erzeugen kann.

2.2. Methode

Bei der Verwendung von nur einer Elektrode war der Erfolg limitiert, da Lücken in der Kontinuität der Läsionslinien auftraten. Eine einzelne Elektrode kann entweder unter gleichmäßiger Energieabgabe eine lineare Läsion erwirken, oder es kann unter wiederholter Energieabgabe punktuell Impulse und somit Läsionen setzen. Alternativ können multiple Elektroden an einem Katheter verwendet werden. Eine Energieabgabe durch einen solchen mehrpoligen Katheter kann in unterschiedlicher Art und Weise verwendet werden. Bei der ersten Methode wurde von allen Elektroden gleichzeitig Energie abgegeben. Hierbei ist jedoch die maximale Energie an jeder einzelnen Elektrode entsprechend der Anzahl der verwendeten Elektroden reduziert (nach dem Ohm'schen Gesetz). Bei der zweiten Methode wird eine kontinuierliche Energie über einen definierten Zeitraum von jeder Elektrode einzeln und nacheinander abgegeben. Dies setzt eine stabile Katheterposition über einen langen Zeitraum voraus. Bei der dritten Option wird eine gepulste Katheterablation durchgeführt, bei der die RF-Energie fortlaufend in einer gewissen Zeitspanne von einigen Millisekunden abgegeben wird (sog. Arbeitszyklus). Die erreichbare Energie steht im Zusammenhang mit der Anzahl der Impulse pro Elektrode und Zeiteinheit. Während eines Arbeitszyklus erreicht jede einzelne Elektrode ihre maximale Energie. Bei dieser Herangehensweise wird den Elektroden ermöglicht, dass sie während der OFF-Phase abkühlen können. Diese Methode hatte einen Vorteil bezüglich der Homogenität und Anordnung der Läsionen im Vergleich zur kontinuierlichen Energieabgabe. Die gekühlte Katheterablationsmethode wurde erstmals im Jahre 1989 [16] beschrieben. In den Erstbeschreibungen der Ablation wurde die Energieabgabe nur von einer einzigen Elektrode aus gesteuert [22, 16].

Um lineare Läsionen durchführen zu können, wurden in dieser Studie 8-polige Ablationskatheter verwendet. Die Energieabgabe wurde unter Verwendung eines solchen multipolaren Ablationskatheters in Form einer gepulsten und einer kontinuierlichen Katheterablation durchgeführt. Die im Tiermodell gewonnenen Ergebnisse konnten miteinander verglichen werden (vgl. Erdogan et al.) [11, 12].

Unseren Kenntnissen nach ist dies der erste Bericht über eine gepulste Katheterablation mittels multipolaren Ablationskatheters, in dem in einem Tiermodell eine Pulmonalvenenisolation durchgeführt worden ist.

Die RF-Zuführungselektrode im Anwendungsmodus und der Generator (HAT 200 S; Osypka Company, Germany) wurden in allen Experimenten für die Energieabgabe im Temperatur-kontrollierten-Modus mit simultaner Registrierung der Impedanz verwendet. Für den besseren Vergleich wurde die Energiehöhe, welche von der Elektrode (in Joule [J]) geliefert wird, in jedem Protokoll und Modus gleich gewählt. Die Ziel-Temperatur lag in allen Versuchsdurchführungen bei 55°C.

Im kontinuierlichen Ablationsmodus wurde die „Ziel-Dauer“ bei 480 Sekunden festgelegt. Des Weiteren wurden abwechselnd an jeder Elektrode für eine vordefinierte Zeit drei verschiedene Energielevels verwendet (30, 40 und 50 Watt). Bei der gepulsten Katheterablation wurde die Energie über einen Zeitraum von fünf Millisekunden (5 ms) pro Elektrode abgegeben (entspricht einem Arbeitszyklus). Sobald die vordefinierte Temperaturgrenze (55°C) erreicht wurde, wurde automatisch die Energie vom nächst folgendem Zyklus zu einer thermischen Reaktanz umgeleitet. Um die gepulste Katheterablation durchführen zu können, wurde an den RF-Generator ein Controller angeschlossen, um eine gleichmäßige und gleichzeitige Energieabgabe an jeweils vier Elektroden zu gewährleisten (zuerst die Elektroden von 1 bis 4, dann von 5 bis 8). Auch hier wurde die Versuchsreihe mit drei verschiedenartigen Energielevels (30, 40 und 50 Watt) durchgeführt. Bei der gepulsten Katheterablation lag die Ziel-Dauer bei 120 Sekunden.

Die folgende experimentelle Konstruktion wurde genutzt, um die gepulste Katheterablation zu kontrollieren:

Sensing/Abtastung:

Die Temperatur der Elektrode und die Impedanz wurden während der Prozedur (in der ON-Phase) gemessen.

Steuerung:

Über einen Mikroprozessor gesteuerte Feedback-Kontroll-Einheit wurde die Energieabgabe geregelt, indem eine entsprechende Energiefreisetzung in Relation zur gemessenen Temperatur für jede einzelne Elektrode ermöglicht

wurde. Die Energieabgabe wurde determiniert, sobald die vorab ausgewählte Maximaltemperatur überschritten wurde (Software: HF-control 2000, AD-Elektronik, Wetzlar, Germany). Im Falle einer plötzlichen Impedanz-Erhöhung über 20 Ω wurde die Energie-Zufuhr komplett abgeschaltet.

Es wurde zwar in allen Versuchsreihen ein acht-poliger Katheter verwendet, jedoch wurde die Energieabgabe bei der gepulsten Katheterablation nur bei vier Elektroden gleichzeitig durchgeführt, da die Apparatur aufgrund der Mikroprozessor-Steuerung limitiert war. Nach dem Ohm'schen Gesetz hätte der RF-Generator eine zu große Watt-Leistung erbringen müssen, um bei allen acht Elektroden gleichzeitig die gleiche Energie abgeben zu können. Durch die Zwischenschaltung des Controllers ist es immerhin möglich gewesen, dass simultan an jeweils vier Elektroden die gleiche Energie abgegeben werden konnte. So wurde die Versuchsreihe derart durchgeführt, dass beim ersten Durchgang über die Elektroden 1 bis 4 und beim zweiten Durchgang über die Elektroden 5 bis 8 des acht-poligen Katheters Energie abgegeben wurde.

Für die anfänglichen „in vitro“-Experimente, welche mit unterschiedlicher Ausgangsleistung durchgeführt wurden, wurden experimentelle vier-polige 8F-Ablationskatheter verwendet (Cordis Webster Inc., Baldwin Park, S.A.). Die Länge von jeder Elektrode betrug 4 mm mit einer Aussparung zwischen den einzelnen Elektroden von 3mm (die komplette Länge des Katheters betrug 25mm). Des Weiteren verwendeten wir die offiziell dafür gebräuchlichen acht-poligen Ablationskatheter (Cardima Inc., Fremont, U.S.A) mit Thermoelementen, um eine permanente Temperaturmessung durchführen zu können. Die Länge des Katheters betrug 60 mm (wobei jeweils die Elektrodenlänge 6mm ausmachte), der Durchmesser belief sich auf 2 mm und die Zwischenräume zwischen den Elektroden auf 2 mm.

2.3. Tier-Experimente

Das Protokoll wurde von der Kommission für Tierexperimente der Universität Gießen, Fachbereich Veterinärmedizin und vom Nationalen Veterinär-Ausschuss genehmigt.

Unsere Experimente wurden in vivo mit insgesamt acht lege artis anästhesierten und intubiert beatmeten Schweinen unter radiologischer Kontrolle und intrakardialer Signalableitung durchgeführt. Zunächst wurden die Tiere mittels eines intramuskulär gespritzten Kurznarkotikums sediert (Midazolam 5-8 mg). Danach wurden sie sofort mit Sauerstoff pernasal behandelt. Es wurde ein venöser Zugang über eine entsprechende Ohrvene gelegt. Über diese Ohrvene konnte dann die eigentliche Sedierung bzw. Vollnarkose (Ketamin, Propofol) als Dauerperfusion für die gesamte Interventionsdauer durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf wurde mit Seldinger-Technik ein großlumiger zentralvenöser Zugang (via V. Femoralis, 8 F) gelegt. Ebenfalls in Seldinger-Technik wurde ein 9F-arterieller Zugang über die A. Femoralis fixiert. Damit waren beide Zugänge – venös ins rechte Atrium und arteriell in die Aorta, linker Ventrikel und ggf. auch linker Vorhof möglich. Meist wurde der arterielle Zugang zur invasiven Blutdruckmessung genutzt. Über die V. Femoralis wurde ein spezieller Katheter zur transseptalen Punktion (sog. Brockenborough-Katheter) in Höhe des rechten Vorhofes gebracht und durch eine Nadel das interatriale Septum durchstoßen. Die sichere transseptale Punktion wurde durch radiologische Sicht, intrakardiale Signale und der Druckmessung über den Brockenborough-Katheter erreicht. Danach wurde eine lange Schleuse in den linken Vorhof gebracht, worüber der eigentliche Ablationskatheter in den linken Vorhof und die Pulmonalvenen positioniert werden kann. Falls die transseptale Punktion nicht gelang (in einem Fall), wurde der Ablationskatheter über die A. Femoralis (sog. "retrograde approach") in den linken Vorhof über die Passage der Aorten- und Mitralklappe vorgeführt. Der Ablationskatheter wurde an drei verschiedenen Stellen linksatrial positioniert. Nach einer kontinuierlichen Energieabgabe wurde der Katheter in eine neue Position gebracht (das heißt: 2 cm Abstand zur ersten Ablations-Läsion). Im Anschluss daran wurde dieselbe Prozedur wiederholt, wobei dann die Energieabgabe in gepulster Form erfolgte.

2.4. Ablationskatheter, Generator und Voreinstellungen

Im kontinuierlichen Modus wurde eine RF-Energie bei 30 bzw. 40 oder 50 Watt über eine Ziel-Dauer von 480 Sekunden über die Elektrode abgegeben (die komplette Energiemenge ergab 3840J). Im gepulsten Katheterablationsmodus wurden 30 bzw. 40 oder 50 Watt an jeweils vier Elektroden gleichzeitig über eine Ziel-Dauer von 120 Sekunden mit einem Arbeitszyklus von jeweils 5 ms abgegeben. Nach der kontinuierlichen Ablation wurde der Katheter am selben Präparat in eine neue Position gebracht. Dieselbe Prozedur wurde dann mit der gepulsten Katheterablation wiederholt. Der Katheter wurde unter Röntgen-Kontrolle und intrakardialem Signal-Monitoring in allen Pulmonalvenen positioniert.

2.5. Klassifikation der Läsionen

Die Größe einer Läsion wurde unter Verwendung eines Mikro-Messschiebers mit Länge (l) und Weite (w) in der Größeneinheit Millimeter [mm] angegeben. Die Läsionstiefe (d) wurde im Zentrum der Schnittkante eines zentrierten vertikalen Schnittes gemessen. Wenn bei der kontinuierlichen RF-Katheterablation die Tiefen-Dimension inhomogen ausfiel, so wurde das arithmetische Mittel aus sieben verschiedenen Meßpunkten (vier unterhalb des Elektrodenkontaktes und drei in unmittelbarer Nähe) gebildet. Das Volumen der Läsionen (V) wurde gemäß der nachfolgenden Formel für ellipsoide Körper berechnet:

$$V = \frac{1}{2} \times p \times w \times d.$$

Des Weiteren wurden Kontinuität und Homogenität in vier Grade klassifiziert. (vgl. Erdogan et al.) [11, 12].

2.6. Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Abteilung „Medizinische Statistik“ der Universität Gießen (Dr. Pabst) sowie mit dem Max-Planck-Institut für experimentelle Kardiologie (Bad Nauheim, Dr. Berkowitsch). Kontinuierliche Variablen und Unterschiede in der Geometrie der Läsionen wurden als arithmetisches Mittel mit einer Standardabweichung von +/- 1 angegeben. Es wurden

der Kruskal-Wallis- und der t-Test angewendet. Der p-Wert (Signifikanzniveau von 5%) fand allzeit Verwendung.

3. Ergebnisse

In dieser Studie konnten signifikante Unterschiede in der Tiefe, der Homogenität und im errechneten Volumen der Ablations-Läsionen aufgedeckt werden. Die gepulste Katheterablation war der kontinuierlichen RF-Katheterablation in Bezug auf die Läsionstiefe und dem errechneten Volumen überlegen: **im gepulsten Katheterablationsverfahren konnten bis zu 40% tiefere Läsionen erzeugt werden.**

Es gab keinen signifikanten Unterschied bei den beiden Verfahren bezüglich der Länge der Läsion. Das Zentrum der Läsionsbreite war proportional zum Energielevel, jedoch aber unabhängig von der Art der Applikation.

Die Ablation mittels gepulster Katheterablation war signifikant der kontinuierlichen RF-Katheterablation überlegen, egal, ob bei der Ablation die Energie über den Elektroden parallel oder nacheinander abgegeben worden ist. Des Weiteren kann bei der gepulsten Katheterablationstechnik sogar eine homogenere und linearere Läsion in einer signifikant kürzeren Zeit erzeugt werden. Bei der kontinuierlichen Katheterablation lag die definitive Dauer der Ablation im Durchschnitt bei 453,75 Sekunden, bei der gepulsten Katheterablation jedoch nur bei 116,25 Sekunden. Bezüglich der Transmuralität konnten im Vergleich zur kontinuierlichen Katheterablation bei der gepulsten Katheterablation bessere Ergebnisse erzielt werden.

Eine Karbonisation des Gewebes konnte bei beiden Ablationsarten nicht beobachtet werden.

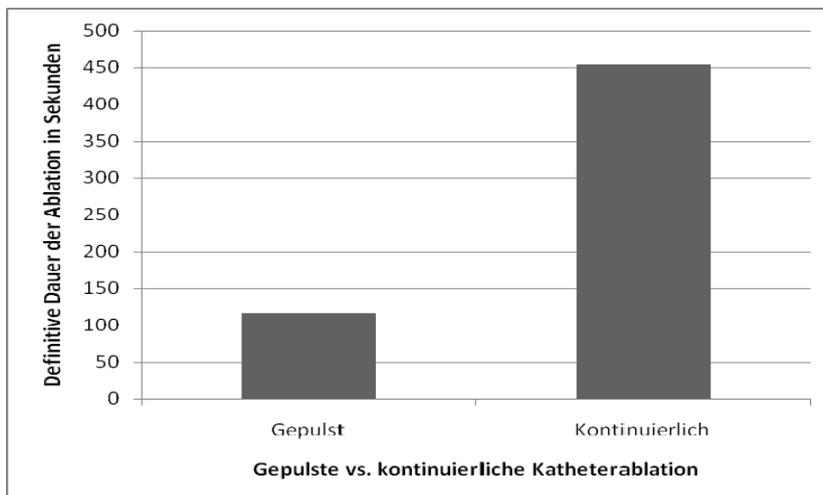
Bei der gepulsten Katheterablation traten bei zwei von zwölf Versuchsdurchführungen Komplikationen (ein Perikarderguss und eine Ventrikuläre Tachykardie) auf. Bei der kontinuierlichen Katheterablation waren bei vier von zwölf Versuchsdurchführungen Komplikationen aufgetreten (ein Perikarderguss und drei Ventrikuläre Tachykardien).

Die Läsionen wurden digital dokumentiert und nach ihrer Homogenität skaliert (1 bis 4). Die Homogenität in der Ablation wurde bereits in einer früheren Publikation ausführlich erörtert (Erdogan et al.) [11, 12].

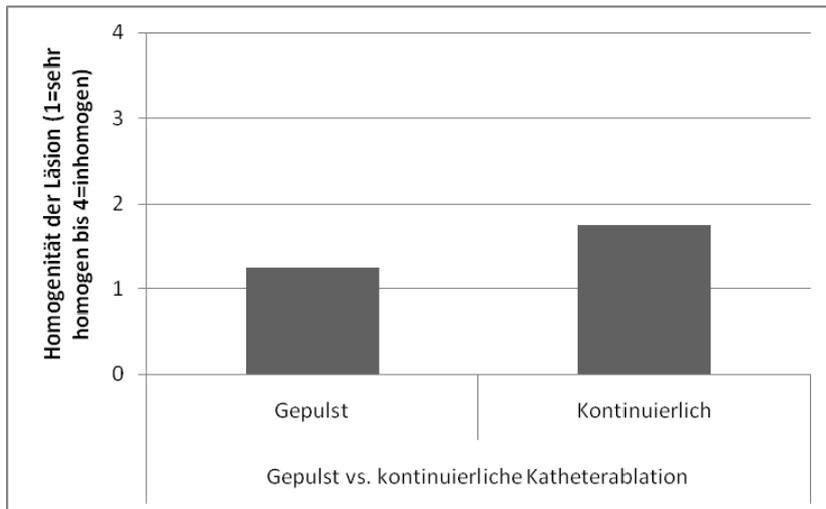
Bei dieser Studie traten keine Perforationen auf. Eine thrombotische Schicht an der Oberfläche des Katheters wurde vier Mal beobachtet (zwei bei der gepulsten Katheterablation und zwei in der Gruppe der kontinuierlichen RF-Katheterablation), unabhängig davon, welcher Katheter-Typ oder welcher Energie-Modus gewählt wurde.

Des Weiteren konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass eine Pulmonalvenenisolation im Bereich der Ostien der Pulmonalvenen die besten Ablations-Ergebnisse liefert.

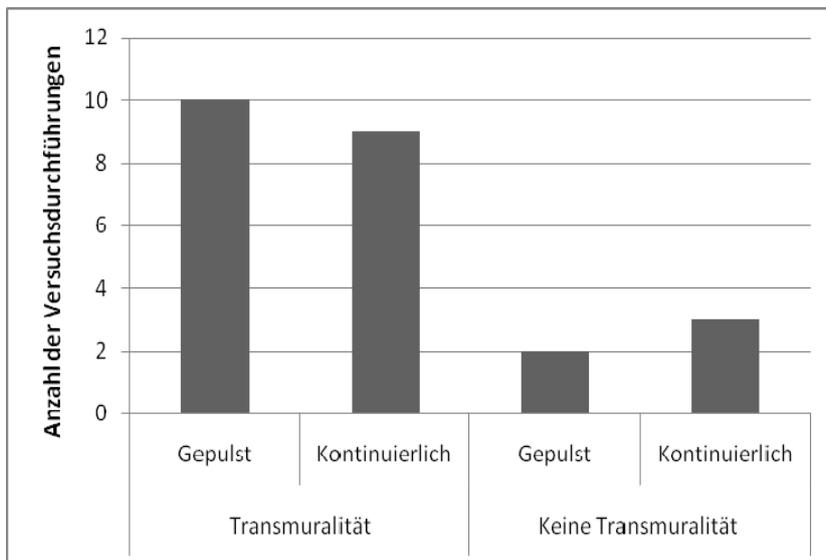
Diagramme zu den Ergebnissen:



Die gepulste Katheterablation konnte in einer signifikant kürzeren Zeit (116,25 Sekunden) gegenüber der kontinuierlichen RF-Ablation (453,75 Sekunden) durchgeführt werden.



Bei der gepulsten Katheterablation (1,25) liegt eine homogenere Läsion vor als bei der kontinuierlichen RF-Ablation (1,75).



Bei der gepulsten Katheterablation (in 10 von 12 Versuchen) wurde öfter das Kriterium „Transmuralität“ erfüllt als bei der kontinuierlichen RF-Ablation (in 9 von 12 Versuchen).

4. Diskussion

Die Pulmonalvenenablation bzw. die fokale Ablation im Bereich der Pulmonalvenen resultiert aus pathophysiologischen Überlegungen zum Vorhofflimmern, denn bei einem Teil der Patienten wird diese Rhythmusstörung durch eine fokale Ektopie und nicht durch einen Reentry-Mechanismus ausgelöst. Dieses Ektopie-Zentrum befindet sich zu 94% im Bereich von 2 bis 4 cm innerhalb der Pulmonalvenen [20]. Trotz der Erfolge bezüglich der Rezidivfreiheit nach einer Pulmonalvenenablation/-isolation bleiben immer noch offene Fragen im Hinblick auf die optimale Methode, der optimalen Energieform, Reduzierung von Komplikationen und die für diese Behandlungsform optimale Patientenklientel.

Eine gefährliche Komplikation stellt die Pulmonalvenenstenose bzw. schlimmstenfalls ein Pulmonalvenenverschluss dar. Die Stenosierung kann zu einer therapierefraktären Pneumonie mit Dyspnoe und Hämoptoe führen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Reduktion für die Ausbildung einer Pulmonalvenenstenose durch eine Ablation im Bereich des Ostiums der Pulmonalvene erlangt werden kann.

Die Pulmonalvenenablation hat für einen hochsymptomatischen jüngeren Patienten mit therapieresistentem paroxysmalem Vorhofflimmern einen Vorteil. Jedoch muss man sich dessen bewusst sein, dass mit der Pulmonalvenenablation ein mäßiger Effekt bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern erzielt werden kann. Wenn das Vorhofflimmern sogar bereits länger als 12 Monate besteht, ist ein noch geringerer Effekt zu erwarten [7].

5. Zusammenfassung

Für die Behandlung von Patienten mit Vorhofflimmern sollte als optimale Therapie das Hauptaugenmerk auf die Therapie der Grundursachen (wie z.B. Koronare Herzerkrankung) und Auslösefaktoren (wie z.B. Entgleisung des Elektrolythaushaltes) gelegt werden. Bei den Patienten, bei denen eine Kardioversion und eine medikamentöse Therapie erfolglos blieben, kann eine Pulmonalvenenisolation in Erwägung gezogen werden. Um die richtige Wahl für eine Therapie treffen zu können, konnten die Erkenntnisgewinne aus der Pathophysiologie bereits einigen Nutzen für die Behandlung von Vorhofflimmern erbringen. So gelang es beispielsweise Haissaguerre und Kollegen [20] den Beweis zu erbringen, dass die Foci, welche Vorhofflimmern triggern können, zu 94% aus dem Bereich von 2 bis 4 cm innerhalb der Pulmonalvenen stammen. Da noch nicht hinreichend erfasst wurde, an welcher Lokalisation die Ablation die größtmögliche Rezidivfreiheit verspricht, sollte dies in dieser Studie genauer beleuchtet werden. So wurde experimentell überprüft, inwieweit die Lokalisation der Ablationsläsion im Bereich der Pulmonalvenen für den Ablationserfolg ausschlaggebend ist und inwieweit verschiedene Ablationstechniken unterschiedliche Ergebnisse in der Qualität der Ablationsläsion erzielen. Die gepulste Katheterablation war signifikant der kontinuierlichen Ablation überlegen, da auf schnellerem Wege linearere und homogenere Läsionen gesetzt werden konnten. Das Kriterium Transmuralität wurde bei der gepulsten Katheterablation öfter erfüllt als bei der kontinuierlichen Katheterablation. Für die Lokalisation der Durchführung einer Ablation war der Bereich des Ostiums der Pulmonalvenen signifikant von Vorteil gegenüber den anderen Lokalisationen (in den Pulmonalvenen selbst oder im Bereich des Vorhofes). So wiesen die Ablationen im Bereich des Vorhofes mehr Inhomogenitäten in der Läsion selbst und eine geringere Transmuralität bzw. Tiefe auf, welches zur Vermeidung eines Rezidivs notwendig wäre. Bei der Ablation in den Pulmonalvenen selbst war die Komplikation für eine Pulmonalvenenstenose (> 50% des Durchmessers) signifikant hoch. Neben allen therapeutischen Möglichkeiten, ein Vorhofflimmern zu behandeln, darf die orale Antikoagulation nicht außer Acht gelassen werden. So ist die Antikoagulation nachweislich die Therapie, die die Überlebensrate von Patienten mit Vorhofflimmern nachweislich verbessert.

Bei einer Pulmonalvenenablation treten auch Komplikationen auf, so dass nach Symptomatik und Grunderkrankung des Patienten individuell entschieden werden sollte, inwieweit der Patient von solch einem invasiven Eingriff profitieren kann. In der Studie konnte ein signifikanter Vorteil der gepulsten Katheterablation gegenüber der kontinuierlichen Katheterablation aufgezeigt werden. Bei der gepulsten Katheterablation traten in zwei von zwölf Versuchsdurchführungen Komplikationen auf (ein Perikarderguss und eine ventrikuläre Tachykardie). Bei der kontinuierlichen Katheterablation traten in vier von zwölf Versuchsdurchführungen Komplikationen auf (ein Perikarderguss und in drei Fällen eine ventrikuläre Tachykardie).

Bei nahezu 3% der behandelten Patienten, bei denen eine Ablation durchgeführt wurde, treten im Anschluss des Eingriffs Komplikationen auf. So kann bei

ca. 0,1-0,2 % der Patienten ein Todesfall eintreten. Des Weiteren treten kardiale Komplikationen auf, die sich in Form eines hochgradigen AV-Blocks, eines Perikardergusses, einer Perikarditis oder als Koronararterien-Spasmus/-Thrombose zeigen können. In ca. 2-4% der Patienten mit einer Pulmonalvenenablation können vaskuläre Komplikationen auftreten. Dies würde sich z.B. als Hämatom, Thromboembolieereignis, Hypotension oder als TIA/Apoplex bemerkbar machen. Darüber hinaus können auch pulmonal Komplikationen in Erscheinung treten, so dass nach einer Ablation eine pulmonale Hypertension oder ein Pneumothorax die Folge wären.

Die in der letzten Zeit erreichten Fortschritte im Bereich der Katheterablation von Vorhofflimmern sind jedoch bemerkenswert, so dass diese Behandlungsform bereits jetzt schon zu einer klinisch validen Therapieform aufgenommen wurde. Wie bei jeder neuen Therapieform, so muss auch bei der Katheterablation von Vorhofflimmern noch weiter an der Standardisierung der Methode und an der möglichen Erweiterung der behandelbaren Patienten wissenschaftlich-experimentell geforscht werden, um zukünftig eine möglichst große Patientenklientel erfolgreich und kosteneffektiv behandeln zu können.

6. Abstract in English

Background:

Atrial fibrillation is characterized by uncoordinated atrial activation often with irregular and high ventricular frequencies.

Catheter ablation of the pulmonary veins (PV) has revolutionized treatment for invasive treatment of atrial fibrillation. The PV are often a trigger for the development of atrial fibrillation [20]. The aim of our study was first to evaluate different anatomical sites for PV-isolation: intraatrial, ostial of the pulmonary veins or in the pulmonary veins it selves. The exact target for ablation is still unknown. The second aim of the study was to compare continuous radiofrequency (RF) delivery with pulsed RF.

Methods:

The animal experiments were performed in 8 anaesthetized and ventilated pigs. For each pulmonary vein three different anatomical sites for RF catheter ablation were selected: left atrial, the ostia of the PV or in the PV. In addition three different energy settings were used: 30, 40 and 50 Watts (55°C temperature presetting). The ablations were performed with an octapolar circumferential ablation catheter, either with continuous RF-energy delivery or with pulsed RF-energy delivery.

Results:

The pulsed RF-energy delivery revealed the best results regarding transmuralty (yes/no) and homogeneity (scaled). The best results for PV-isolation was the ostial of the PV. Intraatrial lesions were less homogenous and less transmural. Intrapulmonary vein ablation was associated with significant (> 50% diameter) stenosis of the PV (5/32).

Conclusion:

Ostial ablation of the PV may have the best results regarding homogeneity and transmuralty with a low risk of PV stenosis. Pulsed energy delivery revealed the fastest way to create linear circumferential ostial lesions.

Keywords:

Pulmonary vein isolation, atrial fibrillation, pulsed energy, radiofrequency catheter ablation

	verwendete Energie in Watt	Ziel-Temp.	Erreichte Temp.	Ziel-Dauer	Definitive Dauer	Homogenität [1-4] 1 = sehr gut 2 = gut 3 = teils inhomogen 4 = inhomogen	Transmuralität [1 oder 0] 1 = erreicht 0 = nicht erreicht	Aufgetretene Komplikationen	
Gepulste Katheterablation	Schwein 1	30	55	54	120	1,5	0		
		40	55	53	120	1	1		
		50	55	52	120	1	1	1 PE	
	Schwein 2	30	55	55	120	1,5	1		
	40	55	55	120	2	2	0		
	50	55	52	120	1	1	1		
Gepulste Katheterablation	Schwein 3	30	55	55	120	1	1	1 VT	
		40	55	55	120	1	1	1	
		50	55	55	120	1,5	1	1	
	Schwein 4	30	55	52	120	1	1		
	40	55	50	120	1,5	1,5	1		
	50	55	50	120	1	1	1		
MW			53,17	120	116,25	1,25			
Kontinuierliche RF	Schwein 5	30	55	54	480	1	1		
		40	55	54	480	2	1		
		50	55	55	480	2	1		
	Schwein 6	30	55	55	480	2	2	1 PE	
	40	55	55	480	2	2	0		
	50	55	55	480	2	2	0		
Kontinuierliche RF	Schwein 7	30	55	54	480	1	1		
		40	55	53	480	1,5	1	1 VT	
		50	55	52	480	2	0	0	
	Schwein 8	30	55	51	480	2	2	1 VT	
	40	55	54	480	2	2	1 VT		
	50	55	55	480	1,5	1,5	1		
MW			53,92	480	453,75	1,75			

Protokoll

7. Literatur

- 1. Allesie MA, Bonke FI, Schopman FJ.** Circulation Res. (1977); 41: 9-18. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The leading circle concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without involvement of an anatomic obstacle.
- 2. Benjamin EJ, LEvy D, Vaziri SM, et al.** JAMA (1994); 271:840-44. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study.
- 3. Benjamin EJ, D`Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D.** Circulation (1995); 92:835-841. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study.
- 4. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA,** JAMA (1985); 254:3449-53. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study.
- 5. Brugada R, Tapscott T, et al.** NEJM (1997); 336: 905-11. Identification of a genetic locus for atrial fibrillation.
- 6. Carlsson J, Miketic S, Windeler J, Cuneo A, Haun S, Micus S et al.** J.Am.Coll.Cardiol. (2003); 41: 1690-96. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study.
- 7. Cheema A, Dong J, Dalal D, Marine JE, Henrikson CA, Spragg D, Cheng A, Nazarian S, Bilchick KC, Almasry I, Sinha S, Scherr D, Halperin H, Berger R, Calkins H.** Am.J.Cardiol. (2007); 99(10): 1425-8. Circumferential ablation with pulmonary vein isolation in permanent atrial fibrillation.

- 8. Chen YJ, Chen YC, Chan P.** PACE (2003); 26 (II): 632 (abstract). Angiotensin II increase the arrhythmogenic activity of pulmonary vein myocytes.
- 9. Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, Suyderhoud JP, DeGroot KW et al.** Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg. (2000); 12: 15-19. Current status of the MAZE procedure for the treatment of atrial fibrillation.
- 10. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN.** Circulation (1998); 98: 2574-2579. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators.
- 11. Erdogan A, Grumbrecht S, Carlsson J, Roederich H, Schulte B, Sperzel J, Berkowitsch A, Neuzner J, Pitschner HF.** Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology (2000); 4: 655-661. Homogeneity and Diameter of Linear Lesions Induced With Multipolar Ablation Catheters: In Vitro and In Vivo Comparison of Pulsed Versus Continuous Radiofrequency Energy Delivery.
- 12. Erdogan A, Walleck E, Rueckleben S, Neumann T, Tillmanns HH, Waldecker B, Hoelschermann H, Heidt M.** J.Interv.Card.Electrophysiol. (2007); 20: 21-24. Comparison between pulsed and continuous radiofrequency delivery.
- 13. Furberg CD, Psaty BM, et al.** AM. J. Cardiol. (1994); 74:236-41 Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects.
- 14. Fuster V, Ryden LE et al.** Circulation (2001). 22:1852-923. ACC/AHA/ESC guidelines for the Management of patients with atrial fibrillation.
- 15. Fuster, V., et al.** Circulation (2006); 114:e257-354. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. [Erratum in Circulation 2007: 116:e138]

16. Gallagher JJ et al. NEJM (1982); 306: 194-200. Catheter Technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system.

17. Garrey W. Physiol.Rev. (1924); 4: 215-250. Auricular fibrillation.

18. Goette A, Honeycutt C, Geller JC, Geller JC, Langberg JJ, Klein HU. Herzsch. Elektrophys. (1999); 10: 51-58. Einfluß des atrialen Drucks auf elektrisches Remodeling bei Vorhofflimmern.

19. Hagens VE, Vermeulen KM, TenVergert EM, Van Veldhuisen DJ, Bosker HA, Kamp O et al. Eur.Heart J. (2004); 25: 1542-49. Rate control is more cost-effective than control for patients with persistent atrial fibrillation-results from the Rate Control versus Electricalcardioversion (RACE) study.

20. Haissaguerre, M., et al. New England Journal of Medicine (1998); 339:659-66. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins.

21. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Ann.Intern.Med. (2007); 146: 857-867. Meta-Analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation.

22. Hindricks G et al. Eur.Heart J. (1989); 10: 972-84. Radiofrequency coagulation of ventricular myocardium: improved prediction of lesion size by monitoring catheter tip temperature.

23. Hohnloser SH, Kuck KH, et al. Lancet (2000); 356:1789-94. Rhythm or rate control in atrial fibrillation-Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomised trial.

24. Kumagai K, Ogawa M, Noguchi H, Yasuda T, Nakashima H, Saku K. J. Am.Coll.Cardiol. (2004); 43: 2281-2289. Electrophysiologic properties of pulmonary veins assessed using a multielectrode basket catheter.

- 25. Lee KS, Marban E, Tsien RW.** J.Physiol. (1985); 364: 395-411. Inactivation of calcium channels in mammalian heart cells: joint dependence on membrane potential and intracellular calcium.
- 26. Li D, Fareh S, Leung TK, Nattel S.** Circulation (1999); 100: 87-95. Promotion of atrial fibrillation by heart failure in dogs. Atrial remodeling of a different sort.
- 27. Mandapati R, Skanes A, Chen J, Berenfeld O, Jalife J.** Circulation (2000); 101: 194-199. Stable microentry sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart.
- 28. Mansour M, Mandapati R, Berenfeld O, Chen J, Samie FH, Jalife J.** Circulation (2001); 103: 2631-2636. Left-to-right gradient of atrial frequencies during acute atrial fibrillation in the isolated sheep heart.
- 29. Mant JWF, Richards SH, Hobbs FDR, Fitzmaurice D, Lip GYH, Murray E, Banting M, Fletcher K, Rahman J, Allan T, Raftery J, Bryan S, Midlands Research Consortium of General Practice.** BioMed Central Cardiovascular Disorders (2003); 3:9. Protocol for Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged study (BAFTA): a randomized controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in the management of atrial fibrillation in an elderly primary care population.
- 30. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA.** Am.Heart J. (1964); 67: 200-220. A computer model of atrial fibrillation.
- 31. Morillo CA, Klein GJ, Jones DL, Guiraudon CM.** Circulation (1995) 91: 1588-1595. Chronic rapid atrial pacing: Structural, Functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation.
- 32. Nattel S, Li D, Yue L.** Ann.Rev.Physiol. (2000); 62: 51-77. Basic mechanism of atrial fibrillation – very new insights into old ideas.

- 33. Opolski G, Torbicki A, Kosior DA, Szulc M, Wozakowska-Kaplon B, Kolodziej P et al.** Chest (2004); 126: 476-86. Rate control vs. rhythm control in patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation: the results of the Polish How to Treat Chronic Atrial Fibrillation (HOT CAFE).
- 34. Pappone, C., et al.** Circulation (2000); 102:2619-28. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation.
- 35. Pappone, C., et al.** J. Am. Coll. Cardiol. (2006); 48:2340-7. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study.
- 36. Psaty BM, Manolio TA, et al.** Circulation (1997); 336: 2455-61. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults.
- 37. Rensma PL, Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Schalij MJ.** CIRC Res (1988); 62: 395-410. Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs.
- 38. Saito T, Waki K, Becker AE.** J. Cardiovascular Electrophysiology (2000); Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias.
- 39. Todd DM, Skanes AC, Guiraudon G, Guiraudon C, Krahn AD, Yee R, Klein GJ.** Circulation (2003); 108: 3108-3114. Role of the posterior left atrium and pulmonary veins in human lone atrial fibrillation.
- 40. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T et al.** NEJM (2002); 347: 1834-40. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.

41. Wijffels MCEF, Kirchhof CJHJ, Dorland R, Allessie MA. Circulation (1995); 92: 1954-1968. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.

42. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB et al. NEJM (2002); 347: 1825-33. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation (AFFIRM Study).

8. Tabellen- und Abbildverzeichnis

Tabelle 1: **Ursachen von Vorhofflimmern nach Häufigkeiten**

Tabelle 2: **Begünstigende Faktoren und Ursachen für Vorhofflimmern nach kardialen und nicht-kardialen Gesichtspunkten geordnet.** Pekka Raatikainen, MD, Bjarne Sigurd, MD et al. Vorhofflimmern - die Rolle von Flecainid. 2006, S.21.

Abbildung 1: **Vorhofflimmern; EKG-Bild**

Abbildung 2: **Paroxysmales Vorhofflimmern**

Abbildung 3: **Formen des Vorhofflimmerns (VF) . Vgl. Fuster, V., et al.** Circulation (2006); 114:e257-354. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. [Erratum in Circulation 2007: 116:e138]

Abbildung 4: **Management bei Vorhofflimmern**

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

8. Danksagung

Allen KollegInnen, die zur Realisierung der Arbeit beigetragen haben, gilt mein herzlichster Dank.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Oberarzt Dr. med. Ali Erdogan für die Bereitstellung des Themas und der exzellenten Betreuung.

Ferner danke ich den Mitdoktoranden und wissenschaftlichen Ärzten bei der Durchführung der Tierexperimente, namentlich und in Vertretung für alle Dr. Thomas Neumann.

Bei Herrn Prof. Dr. H. Tillmanns als Leiter der Abteilung Kardiologie möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich für die immerwährende Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft bedanken.

Weiterer Dank gilt den „namenlosen“ TierpflegerInnen - ohne deren Hilfe die Experimente zum Scheitern verurteilt wären.

Dr. Alexander Berkowitsch danke ich herzlichst für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Turan Devrim