

Aus dem
Universitären Herzzentrum
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Meinertz)

**Hochfrequenzstrom-Ablation zur Therapie von Vorhofflimmern
Experimentelle in vivo Studie zur Erzeugung linearer Myokardläsionen.**

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt

von
Felix Thuneke
aus Magdeburg

Hamburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Universität Hamburg am:

Prüfungsausschussvorsitzender:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Stellvertreter:

Meiner geliebten Großmutter Ilse Voigt

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Ziel der Untersuchung.....	7
2 Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes.....	8
2.1 Epidemiologische Aspekte.....	8
2.2 Ätiologie des Vorhofflimmerns.....	8
2.3 Klassifizierung des Vorhofflimmerns.....	9
2.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns.....	10
2.5 Interventionelle Therapie des Vorhofflimmerns.....	11
2.6 Grundlagen der Hochfrequenzstrom-Ablation.....	13
2.7 Histopathologische Mechanismen während der Hochfrequenzstrom-Ablation.....	16
3 Material und Methoden	18
3.1 Tiermodell	18
3.1.1 Sedierung und Intubation der Tiere.....	18
3.2 Versuchsaufbau	18
3.3 Hochfrequenzstrom-Katheter.....	21
3.3.1 Hochfrequenzstrom-Katheter mit vier spiralgewickelten Ablationselektroden.....	21
3.3.2 Hochfrequenzstrom-Katheter mit konventioneller 4 mm Ablationselektrode.....	22
3.4 Hochfrequenzstrom-Ablation	24
3.4.1 Frequenzspektrum, Leistungswahl, Impedanz, Abschaltkriterien.....	24
3.4.2 Temperatursteuerung.....	24
3.4.3 Bestimmung der Gewebetemperatur.....	24
3.5 Auswertung der Läsionen	26
3.6 Statistik.....	27
4 Ergebnisse	28
4.1 Hochfrequenzstrom-Ablation mit spiralgewickelter Katheter	28
4.1.1 Temperaturkontrollierte Katheterablation	28
4.1.2 Katheterablation mit Kühlung	30
4.2 Hochfrequenzstrom-Ablation mit solider singulärer Elektrode.....	34
4.2.1 Ablation mit gekühltem Katheter mit 4mm Elektrode.....	34
4.2.2 Läsionsmorphologie	35
5 Diskussion	40
5.1 Bedeutung multipolarer Katheter	41
5.2 Limitationen der Studie	43
5.3 Klinische Bedeutung	44

6 Zusammenfassung	45
6.1 Fragestellung	45
6.2 Ergebnisse	45
6.2.1 Gruppe 1 und 2.....	45
6.2.2 Gruppe 3.....	46
6.3 Schlussfolgerung	46
7 Literaturverzeichnis	48
Danksagung	57
Lebenslauf	58
Erklärung	59

1 Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste supraventrikuläre Rhythmusstörung im klinischen Alltag und ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Die Therapie des Vorhofflimmerns ist schwierig und beschränkt sich häufig auf eine symptombezogene Therapie, entweder durch Kontrolle der Kammerfrequenz oder durch Kardioversion und Beibehalten des Sinusrhythmus unter antiarrhythmischer Therapie. Erstmals 1991 wurde von Cox und Mitarbeitern die chirurgische Kompartimentierung der Vorhöfe zur kurativen Therapie von Vorhofflimmern beschrieben (MAZE-Operation). In diesem Verfahren werden unter Thorakotomie-Bedingungen in beiden Vorhöfen künstliche Narben zur Unterbrechung kreisender Erregungen erzeugt, sowie die Vorhofmyokardmasse durch Abtrennung der Vorhofohren reduziert. Die Hochfrequenzstrom-Ablation erwies sich als Möglichkeit, diese Technik kathetergestützt umzusetzen. Ausgehend von den guten Ergebnissen dieses chirurgischen Verfahrens wurde initial versucht durch Standard-Ablationskatheter transmurale Ablationslinien zu produzieren. Die Erzeugung linearer, transmuraler Myokardläsionen gelang jedoch nur unzureichend. Die vorliegende experimentelle Arbeit untersucht die Möglichkeit einer Verbesserung der Technik durch Einführung multipolarer Ablationskatheter. Multipolare Ablationskatheter mit langen Ablationselektroden können kontinuierliche Läsionen ohne Wechsel der Katheterposition produzieren. Der Einfluss einer inneren Spülung der Elektroden auf die Läsionsmorphologie, sowie optimalen Ablationsparameter zur Vermeidung einer überschüssigen Hitzeentwicklung und konsekutiver Koagelbildung, wurden evaluiert. Ebenso wird der Einfluss der Kühlung der Elektrode durch Spülflüssigkeit bei einem Standardkatheter untersucht. Die Vermeidung von Koagelbildung am Katheter führt zu einer Senkung des Embolierisikos in die Peripherie, was vor allem bei linksatrialer Ablation von klinischer Bedeutung ist.

1.1 Ziel der Untersuchung

Diese Arbeit hat sich die Untersuchung folgender Fragestellungen zum Ziel gesetzt:

1. Lassen sich lineare Läsionen mit konventionellen Ablationskathetern und einer Zusätzlicher, innerer Katheterkühlung erzeugen?
2. Lassen sich mit multipolaren Ablationskathetern, mit langen spiralig gewickelten Ablationselektroden, lineare Läsionen erzeugen und welchen Einfluss hat die Kühlung dieser Elektroden?

2 Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes

2.1 Epidemiologische Aspekte

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Arrhythmie in der Bevölkerung. Aussagen zur Prävalenz sind abhängig von der untersuchten Population, da das Risiko mit dem Alter der Patienten und begleitenden Herzerkrankungen ansteigt (Feinberg et al. 1995). Vorhofflimmern tritt äußerst selten bei Kindern und jungen Erwachsenen auf (Hess u. Lamb 1962). Die Prävalenz in den Vereinigten Staaten steigt bei 60-65 jährigen Patienten von 2-3%, auf über 10% bei den über 80 jährigen an. 70% aller untersuchten Patienten waren älter als 65 Jahre (Feinberg et al. 1995; Psaty et al. 1997).



Abbildung 2-1 Vorhofflimmern im Elektrokardiogramm mit absoluter Arrhythmie

2.2 Ätiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern entsteht durch strukturelle Herzmuskelveränderungen oder extrakardiale Einflüsse. Prädisponierende Faktoren sind Hypertonie, koronare Herzerkrankung, rheumatische Herzerkrankungen, seltener Hyperthyreoidismus. In der Framingham Heart Study konnten die echokardiografischen Prädiktoren des

Vorhofflimmerns prospektiv evaluiert werden (Vaziri et al. 1994). Linksatriale Vorhofvergrößerung war mit einer erhöhten Inzidenz von Schlaganfällen und Tod assoziiert (Benjamin et al. 1995). Bei 31% der Patienten in der Framingham Heart Study, die keine strukturellen Herzerkrankungen aufwiesen, trat dennoch Vorhofflimmern auf. Dieses primäre Vorhofflimmern („lone atrial fibrillation“) des Herzgesunden ist vom sekundärem Vorhofflimmern zu unterscheiden (Brand et al. 1985; Kannel et al. 1983; Kopecky et al. 1987). Die klinische Relevanz des Vorhofflimmerns ergibt sich aus der deutlich erhöhten Mortalität (Framingham Heart Study um den Faktor 2 erhöht). Gründe hierfür sind die ungünstige Hämodynamik durch die erhöhte Herzfrequenz, die fortschreitende Dysfunktion des linken Vorhofs und Ventrikels und das erhöhte thromboembolische Risiko, welches bei etwa 3% pro Jahr liegt (Hart et al. 2000). Das thromboembolische Risiko ist nicht signifikant unterschiedlich, bei Patienten mit paroxysmalem oder chronischem Vorhofflimmern. Wohingegen Patienten mit „lone atrial fibrillation“ eine deutlich günstigere Prognose haben (Kopecky et al. 1987). In jedem Fall gilt, dass das Vorhofflimmern bei unbehandelten Patienten in Dauer und Frequenz zunimmt. Eine Progredienz der Erkrankung ist bei 66% der Patienten mit Mitralklappenstenose, 40% der Hypertoniker und 27% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung beobachtet worden (Aboaf u. Wolf 1996; Godfredsen 1975).

2.3 Klassifizierung des Vorhofflimmerns

In neuesten Definitionen wird das Vorhofflimmern eingeteilt in:

- erstmalig aufgetretenes Vorhofflimmern
- Intermittierendes Vorhofflimmern mit spontaner Eigenterminierung
- Persistierendes Vorhofflimmern welches andauert bis zur elektrischen oder medikamentösen Kardioversion

- Permanentes Vorhofflimmern (chronisches) ohne die Möglichkeit einer anhaltende elektrischen oder medikamentösen Kardioversion

2.4 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

Die 1962 von MOE et al. entwickelte Theorie, dass Vorhofflimmern durch multiple atriale Reentryimpulse unterhalten wird, ist heute noch gültig (Moe 1962). Dieses Modell konnte später von ALLESSIE et al. im Experiment demonstriert werden (Allessie, Bonke u. Schopman 1972; Allessie, Lammers u. Bonke 1985; Bonke, Allessie u. Bouman 1975; Lammers u. Allessie 1993).

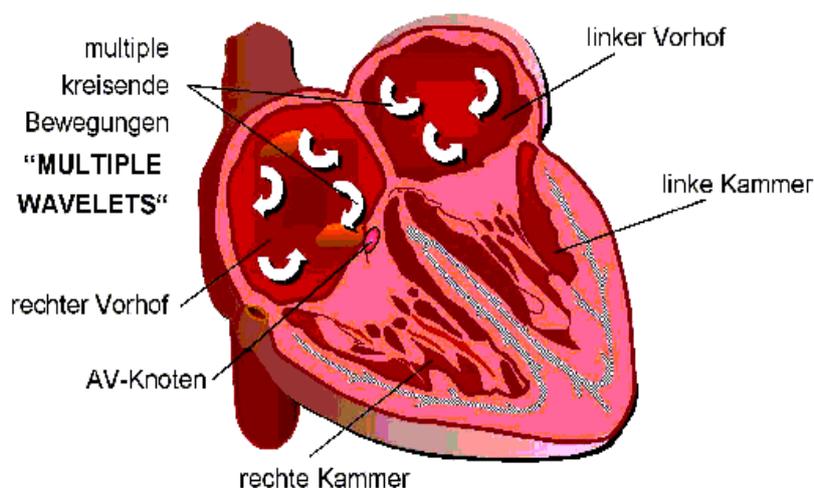


Abbildung 2-2 Schematische Darstellung der Erregungswellen bei Vorhofflimmern

In Abbildung 2-3 sind exemplarisch die echokardiografischen Ableitungen bei physiologischem Sinusrhythmus und bei Vorhofflimmern dargestellt.

Erfassung des wissenschaftlichen Umfeldes

Lungenvenen zu durchtrennen. Eine weitere Linie führt vom ehemaligen linken Herzohr über das Vorhofdach in das intraatriale Septum und endet am Kochschen Dreieck. Rechtsatrial gewinnt eine Inzision vom amputierten rechten Herzohr Anschluss an die septale Schnittführung. Letztlich verbindet eine Linie die Mündung der oberen Hohlvene mit der Mündung der unteren Hohlvene und endet am Trikuspidalklappenannulus auf Höhe des Koronarvenensinus.

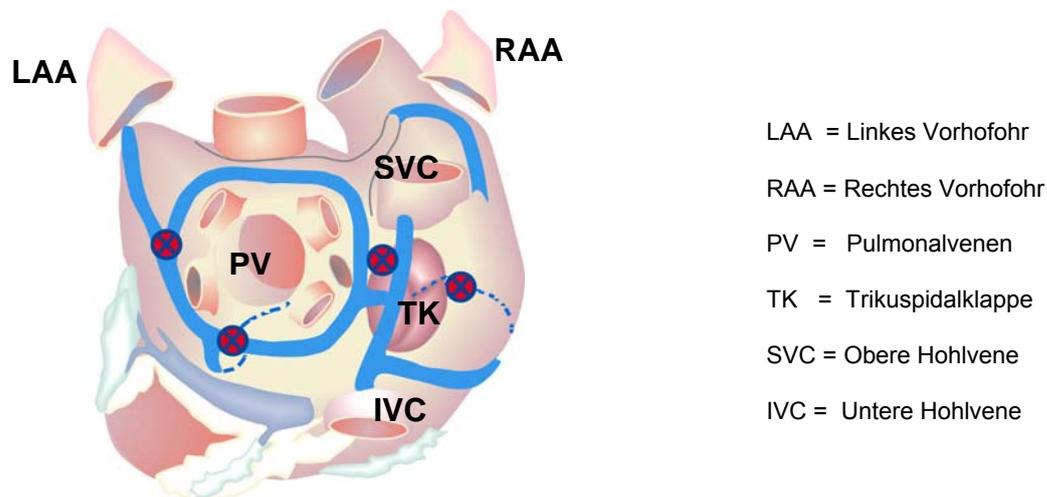


Abbildung 2-4

Operationssitus schematisch

Der Erregungsverlauf im Labyrinth ist in Abbildung 2-5 schematisch dargestellt. Die Vorhöfe sind als Boxen links und rechtsseitig in der jeweiligen anatomischen Region dargestellt. Der rechte Vorhof zeigt zwei so genannte elektrische „Löcher“: die Mündung der oberen Hohlvene und diejenige der unteren Hohlvene. Zusätzlich sind das rechte (RAA) und linke Vorhofohr (LAA) schematisch dargestellt. Der linke Vorhof bildet eine Einheit zusammen mit den Pulmonalvenen (PV).

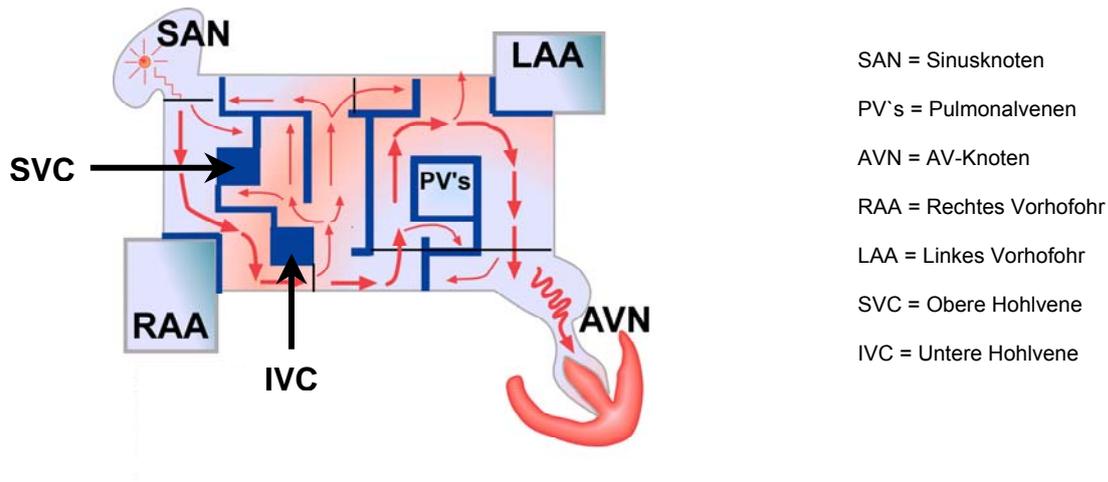


Abbildung 2-5 Erregungsverlauf im „Labyrinth“

Nach einer von JESSURUN et al. 2000 veröffentlichten Studie über die Therapie des paroxysmalen Vorhofflimmerns an 41 Patienten, waren 85% der Patienten direkt nach der Operation rhythmusstabil und nach einem Follow-up von 31 Monaten ermutigende 95% der Patienten frei von Vorhofflimmern (Jessurun et al. 2000). Die Hypothese zur operativen und gleichzeitig kurativen Therapie des Vorhofflimmerns konnte somit als effizient bewiesen werden.

2.6 Grundlagen der Hochfrequenzstrom-Ablation

1968 wurde der erste Fall einer erfolgreichen chirurgischen Durchtrennung eines Kent-Bündels bei WPW-Syndrom berichtet (Cobb et al. 1968; Sealy et al. 1969). Dieses war der Auslöser für die Ära der Ablationstherapie von Rhythmusstörungen. Grundlage der Ablationstherapie ist, dass es für jede Arrhythmie eine kritische Region gibt, in der abnorme Impulsgeneration oder Impulserhaltung verantwortlich sind, für das klinische Erscheinungsbild einer Arrhythmie. Wird dieses Substrat verändert oder irreversibel zerstört, so sollte die Arrhythmie nicht mehr auftreten. Aufgrund einer signifikanten Morbidität bei Thorakotomien, ging man zu perkutanen katheterbasierten Therapieversuchen über. Die erste, weit verbreitete Form der Katheterablation war die Hochvolt Gleichstrom-Ablation (Gallagher et al. 1982; Haissaguerre et al. 1989; Scheinman et al.

1982). Der ablativ Effekt wurde hier durch eine Kombination aus thermischem, elektrischem und physikalischem (Barotrauma) Trauma erzeugt. Die relativ unkontrollierbare Abgabe des Stromes führte zu einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen, wie z.B. Vorhofrapture oder Koronarsinusstenosen. Eine Vielzahl von anderen Methoden wurde geprüft, einschließlich intrakoronarer Ethanolinfusion (Brugada et al. 1990), Kryotherapie (Gillette et al. 1991), Laserablation (Littmann et al. 1991), Ultraschall (He et al. 1995), Mikrowellen (Whayne, Nath u. Haines 1994) und Hochfrequenzwechselstrom (Radiofrequenzstrom) (Haines u. Watson 1989; Huang, Bharati, Graham et al. 1987; Huang, Bharati, Lev et al. 1987; Wittkamp, Hauer u. Robles de Medina 1989). Die ersten erfolgreichen Ablationen mit Hochfrequenzstrom wurden 1987 publiziert (Borggreve et al. 1987). Im weiteren Verlauf zeigte sich die Hochfrequenzstrom-Ablation als effizienter und zugleich risikoärmer als alle alternativen Methoden.

Inspiziert von den positiven Ergebnissen der Maze-Prozedur versuchte die Elektrophysiologie mit Hilfe der Hochfrequenzstrom-Katheterablation (HFS), die Maze-Operation über einen perkutanen Zugangsweg nachzuahmen (Haissaguerre et al. 1994; Swartz, Pellersels u. Silvers 1994). SWARTZ et al. und HAISSAGUERRE et al. veröffentlichten fast zeitgleich 1994 den Versuch einer katheterbasierten Therapie des Vorhofflimmerns. Die katheterbasierte „Maze-Prozedur“ steht vor dem Problem die chirurgischen „Kompartimentierungs-Narben“ nachahmen zu müssen, wofür lineare, kontinuierliche Ablations-Läsionen unbedingt erforderlich sind (Avitall, Helms u. Chiang 1995). Die Ergebnisse dieser Technik wurden besser, sobald man verstand, dass eine äußerst präzise Darstellung der elektrischen Verhältnisse im Myokard notwendig ist, um mit den kleinen Läsionen, welche die Hochfrequenzstrom-Katheter induzierten auch das arrhythmieauslösende Areal zu treffen.

Der übliche Weg Hochfrequenzstrom zu applizieren, ist eine unipolare Abgabe zwischen der Spitze des Ablationskatheters und einer großen Klebe-Elektrode, die auf der Haut des Patienten platziert wird. Durch den Größenunterschied zwischen

Katheterspitze (ca. 12 mm²) und Hautelektrode (bis 250mm²) ist die Leistungsdichte und somit die Wärmeentwicklung an der Katheterspitze am höchsten, eine relevante Erwärmung der Hautelektrode findet nicht statt. Die Parameter der Gewebeerwärmung sind vielfach untersucht worden und sind eine Summation von Stoffwechselwärme, Konvektionskühlung durch den Blutstrom und Wärmeleitung in das Gewebe (Strohbehn 1986). Ein einfaches Modell von Haines und Mitarbeitern beschreibt diesen Wärmetransfers in einem uniformen Medium unter konstanten Bedingungen (Haines u. Watson 1989). In diesem Modell (siehe Abbildung 2-6) nimmt die Gewebetemperatur umgekehrt proportional zur Entfernung von der Elektrode ab. Ebenso wird gezeigt, dass bei Erhaltung einer konstanten Elektrodentemperatur, durch automatisches Nachregeln der Leistung, die Läsionsgröße proportional zu dieser Temperatur und zur Elektrodengröße sein muss. Dieses führte zu der theoretischen Annahme, dass höhere Temperaturen und größere Elektroden zu tieferen Läsionen führen und die Hochfrequenzstrom-Ablation damit effektiver machen würden. In der Praxis ist dieser Effekt limitiert durch die Tatsache, dass sowohl Wärmeleitung, als auch elektrische Leitung bei höheren Temperaturen deutlich sinken (Haines u. Verow 1990).

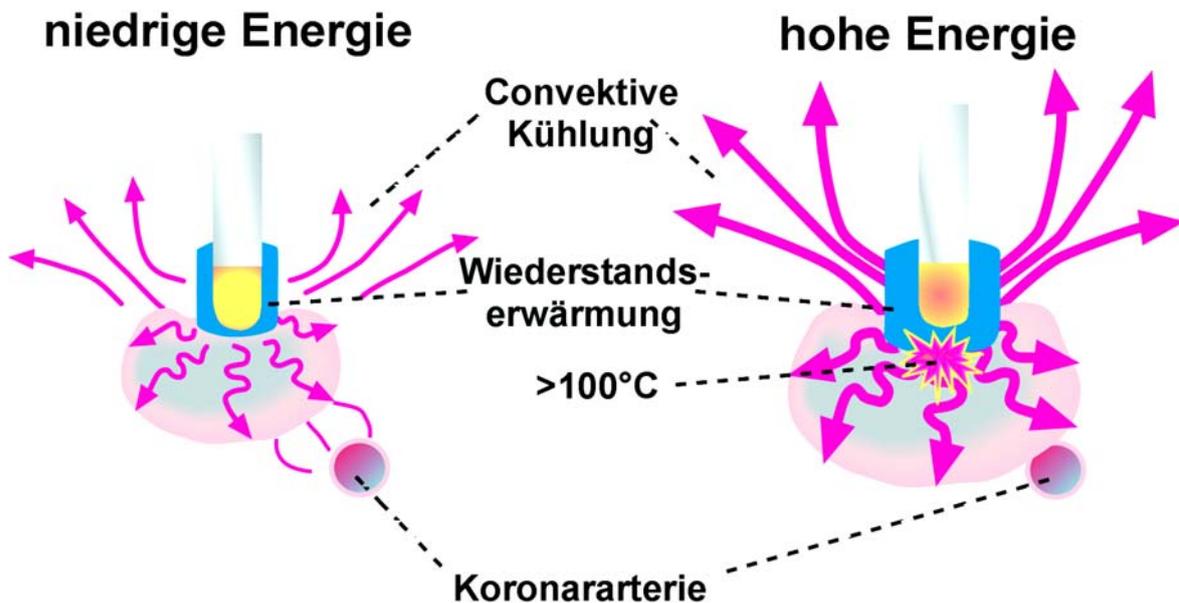


Abbildung 2-6 Vereinfachte Darstellung der Wärmeentwicklung bei unterschiedlichen Leistungsabgaben (nach Haines in Pacing Clin Elektrophysiol, 1989)

Im Falle einer Überschreitung von 100°C an der Elektroden-Gewebe-Grenze kommt es zum Aufkochen des Plasmas und ein isolierender Film aus koaguliertem Plasma und Gewebe bildet sich an der Kontaktstelle. Folge ist eine Verminderung der effektiven Elektrodengröße, mit erhöhter Stromdichte, Widerstand und weiterer Temperatursteigerung. Dieses führt zu einer Koagelbildung und dadurch bis zur vollständigen Unterbrechung des Stromkreises (Hindricks et al. 1989).

2.7 Histopathologische Mechanismen während der Hochfrequenzstrom-Ablation

Das sofort nach Hochfrequenzstrom-Ablation sichtbare Zeichen einer Gewebeschädigung ist, in vivo, die Entfärbung des Gewebes. Die blasse Verfärbung des Gewebes ist das makroskopische Korrelat einer wärmeinduzierten Denaturierung von Myozyteneiweiß, im Besonderen Myoglobin, resultierend in einer

Depigmentierung. Eine Einziehung und Indurierung an der Kontaktstelle Gewebe-Katheter ist Zeichen des Volumenverlustes in der Läsionsnarbe. Im Querschnitt zeigt sich eine Läsion kugelförmig, da an der Oberfläche durch Konvektionskühlung die Gewebeerhitzung herabgesetzt ist. Die Zone der vollständigen Koagulationsnekrose ist umgeben von einem hämorrhagischen Rand in den innerhalb der ersten Stunden schnell Entzündungszellen einwandern (Huang, Graham u. Wharton 1988). Vier bis fünf Tage nach der Katheterablation zeigt sich eine vollständige Nekrose mit beginnender fettiger Degeneration, die Randzone ist verschwunden, nur ein schmaler Streifen trennt totes und lebendes Gewebe (Huang, Graham u. Wharton 1988; Wittkampf, Hauer u. Robles de Medina 1989). Die fibrotische Umwandlung der Nekrose ist nach acht Wochen abgeschlossen und unterscheidet sich nicht von anderem Narbengewebe (Huang, Bharati, Lev et al. 1987). Die direkte Zellschädigung tritt bei ab Temperaturen von 52 °C auf (Whayne, Nath u. Haines 1994). Die Effekte der thermischen Eiweißdenaturierung schädigen sowohl die Zellmembran, das Zytoskelett, den enzymatischen Zellstoffwechsel, sowie die transskriptive Funktion des Zellkerns (Borrelli, Wong u. Dewey 1986; Lepock et al. 1983; Nath et al. 1993; Streffer 1988; Warters, Brizgys u. Axtell-Bartlett 1985).

3 Material und Methoden

3.1 Tiermodell

Die Ethikkommission für Tierversuche der Universität Hamburg stimmte dem Protokoll dieses Tierversuches zu. Vierzehn weibliche Schafe (Spez.: ovis orientalis aries) mit einem Gewicht zwischen 42 und 57kg wurde für diesen Versuch verwendet.

3.1.1 Sedierung und Intubation der Tiere

Die Tiere erhielten eine dem Körpergewicht angepasste Sedierung mit Midazolam subkutan und eine Epiduralanästhesie des Rückenmarkes, um die untere Extremität zu anästhesieren. Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Ketamin und wurde nach Intubation der Tiere durch eine Inhalationsnarkose mit Isofluran 2-3% aufrechterhalten. Direkt nach Beendigung des Versuches erfolgte die Tötung der Tiere mit T61[®] (Curare) und die Exzision des Oberschenkelmuskels.

3.2 Versuchsaufbau

NAKAGAWA et al. beschrieben 1993 erstmalig den in dieser Studie verwendeten Versuchsaufbau an Hunden (siehe Abbildung 3-1). In diesem Modell ist es möglich unter kontrollierten Bedingungen eine intrakardiale Ablationssituation zu simulieren. Die Position des Katheters, die Strömung des Blutes sowie Temperatur und Anpressdruck des Katheters werden konstant gehalten.

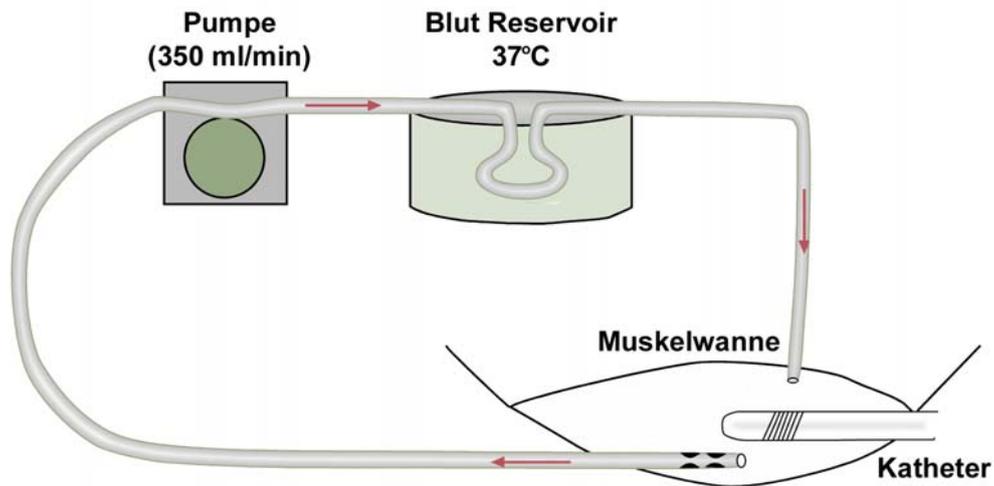


Abbildung 3-1 Versuchsanordnung nach NAKAGAWA: Der Oberschenkelmuskel der Tiere wird zu einer Wanne präpariert, heparinisiertes Blut zirkuliert mit einer konstanten Temperatur von 37°C in dieser Wanne

Das narkotisierte Tier wurde auf der Seite gelagert und die Haut über dem linken Oberschenkelmuskel wurde inzidiert. Unterhautfettgewebe, Faszie und oberflächliche Muskeln wurden getrennt und der tiefergelegene große Oberschenkelmuskel freipräpariert. Die Haut und die Faszie wurden mit Hilfe von Laborstativen seitlich hochgezogen, so dass eine Wanne gebildet werden konnte. Den Boden der Wanne bildete der Oberschenkelmuskel.

Der Katheter wurde parallel zum Muskel platziert und mit einem Newtonmeter ein kontinuierlicher 10g Anpressdruck auf die Katheterspitze gegeben. Direkt neben die Ablationselektroden wurden Thermistorelemente, welche die Gewebetemperatur in 0.35 und 0.7 cm Tiefe erfassten, im Muskel platziert. Die Wanne wurde mit heparinisiertem, angewärmten (36-37°C) Blut gefüllt, bis mindestens 3cm oberhalb des Katheterniveaus. Das Blut wurde kontinuierlich mit einer Rate von 350ml/min zirkuliert. Die konstante Zirkulation wurde mit Hilfe einer Labor-Rollenpumpe gewährleistet (siehe Abbildung 3-1). Sofort nach jeder Applikation des Hochfrequenzstroms wurde das Blut abgepumpt und der Katheter auf Koagelformationen inspiziert. Nach Beendigung des Versuchs an der einen Muskelpräparation, wurde das Tier gewendet und in

entsprechender Weise die Gegenseite präpariert. Nach Abschluss der Ablationsprotokolle des jeweiligen Tieres wurde der Farbstoff Triphenyl-Tetrazolium-Chlorid (TTC) in einer 2%-igen Lösung intravenös injiziert, um vitales Gewebe anzufärben und so die Läsionen in der folgenden Auswertung besser sichtbar zu machen.

Die Tetrazolium-Komponenten werden reduziert und bilden den tiefroten Farbstoff Formazan. TTC ist ein sensitives Reagenz um reduzierte Zucker nachzuweisen, diese Reaktion wird durch eine Oxidation der Aldosen und Ketosen in der vitalen Zelle bedingt und markiert dadurch vitales Gewebe (Zweifach 1964). Die Tötung der Tiere erfolgte mit T61[®] (Curare).

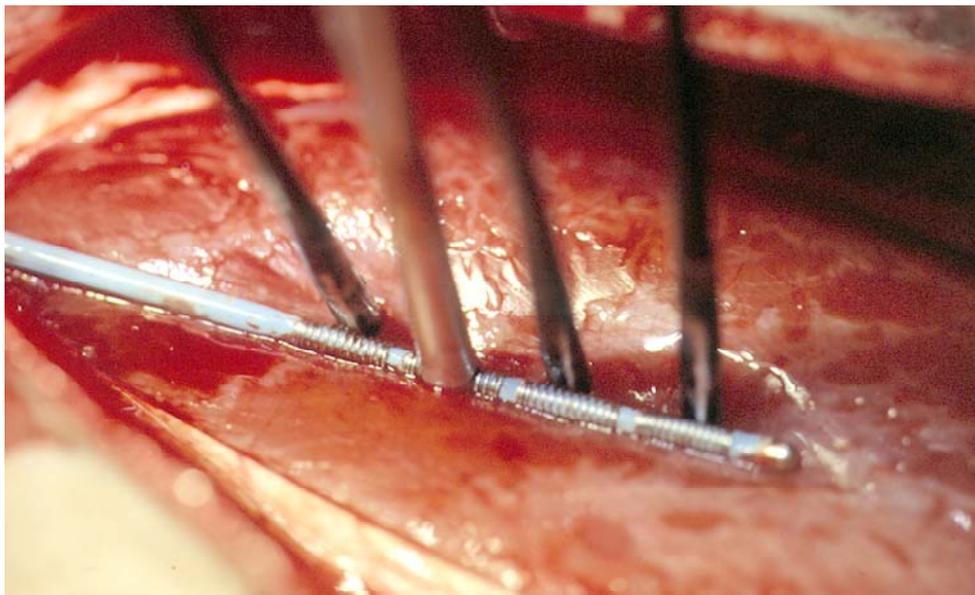


Abbildung 3-2 Ablationskatheter in situ mit Wärmefühlern an den Elektroden-Positionen zur Messung der Gewebetemperatur

3.3 Hochfrequenzstrom-Katheter

3.3.1 Hochfrequenzstrom-Katheter mit vier spiralgewickelten Ablationselektroden

Die Ablation mit stationären quadripolaren Kathetern wurde in zwei Modalitäten durchgeführt. Der Katheter wurde sowohl für die temperaturgesteuerte als auch für die gekühlte Hochfrequenzstromabgabe benutzt.

Gruppe 1

Die temperaturkontrollierte Hochfrequenzstrom-Ablation wurde mit einem quadripolaren Katheter (AMAZR, Medtronic-Cardiorhythm. St.Paul, MN, USA) durchgeführt. Dieser war ausgestattet mit vier einzelnen Temperatursensoren, in der Mitte einer jeden Spiralelektrode. Der Abstand zwischen den Elektroden betrug 2 mm, die Länge der einzelnen Elektrode 7 mm. In dieser Gruppe wurde temperaturkontrolliert mit einer maximalen Temperatur von 70°C und einer maximalen Leistung von 50 W abgegeben. Der Katheter erlaubt die separate Hochfrequenzstrom-Abgabe an jeder einzelnen Elektrode. Diese Elektrodenkonfiguration erlaubt es, eine kontinuierliche lange Läsion zu erzeugen ohne die Katheterposition zu wechseln.

Gruppe 2

Hierbei wurde zur Kühlung des Katheters (COOLR-AMAZR, Medtronic-Cardiorhythm. St. Paul, MN, USA) während der Stromabgabe, eine innere Spülung verwendet. Die Spülung erfolgte über ein inneres Lumen mit Hilfe einer Infusionspumpe (IVAC Med-Systems, Alaris, San Diego, USA), mit physiologischer Natriumchloridlösung. Die Austrittspunkte der Spüllösung mit einem Durchmesser von 0.25 mm befanden sich am distalen Ende einer jeden Spiralelektrode. Die Flussrate der Spülung betrug 10ml/min. Hochfrequenzstrom wurde hier in vier Untergruppen mit 10, 20, 30 oder 40 W, über je 90 Sekunden appliziert. Eine Temperatursteuerung der Abgabe ist hier aufgrund der Spülung nicht möglich.

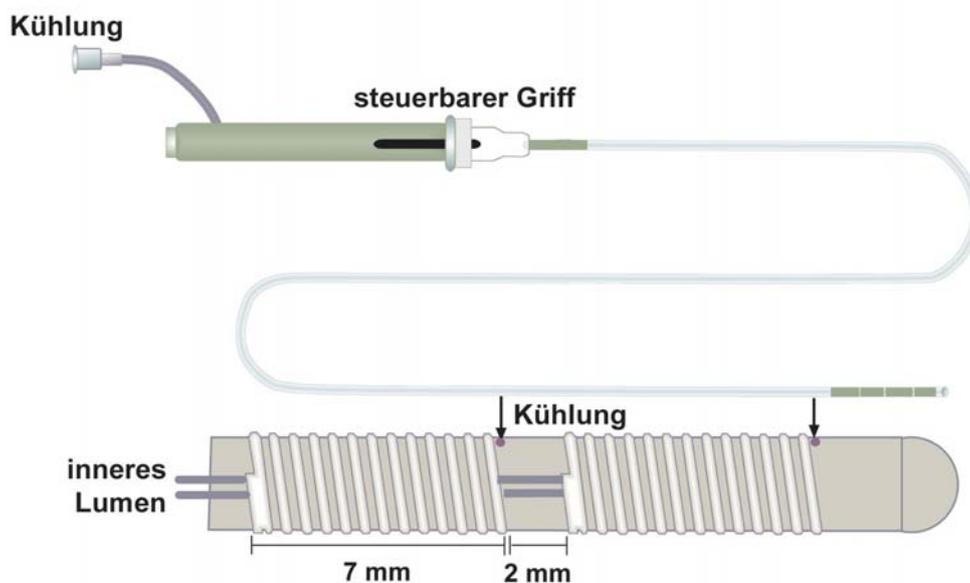


Abbildung 3-3 Quadripolarer Spiralkatheter

3.3.2 Hochfrequenzstrom-Katheter mit konventioneller 4 mm Ablationselektrode

Es wurde ein Katheter mit einer 4 mm Ablationselektrode und einer internen Kühlung verwendet.

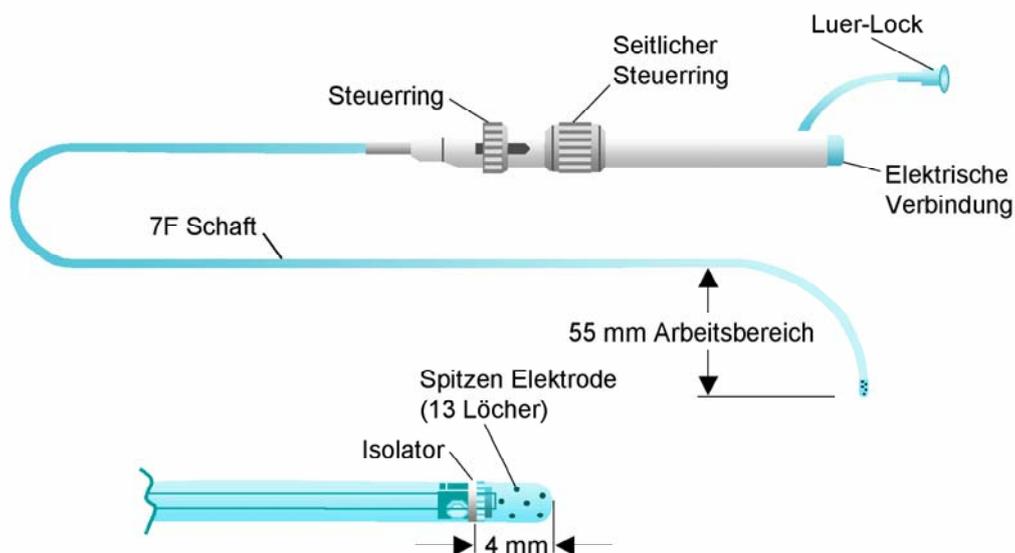


Abbildung 3-4 Gekühlter Katheter mit 4mm Elektrode

Material und Methoden

Der Katheter wurde in ein "Pull-Back-Device" (Medtronic-Cardiorhythm, St. Paul, MN, USA) eingelegt, welches den Katheter exakt mit 0,028cm/s über den Muskel zog. Die Kühlung erfolgte über eine Infusionspumpe (IVAC Med-Systems, Alaris, San Diego, USA) durch ein Lumen im Inneren des Katheters, mit physiologischer Natriumchlorid-Lösung. Der Austritt der Spüllösung wurde durch 13 Bohrungen in der Katheter-elektrode ermöglicht. Die Flussrate der Spülung betrug 10ml/h.

Die Hochfrequenzstrom-Abgabe erfolgte während eines kontinuierlichen Rückzugs über 90 Sekunden (2,5 cm) jeweils mit 10, 20, 30 oder 40 W.

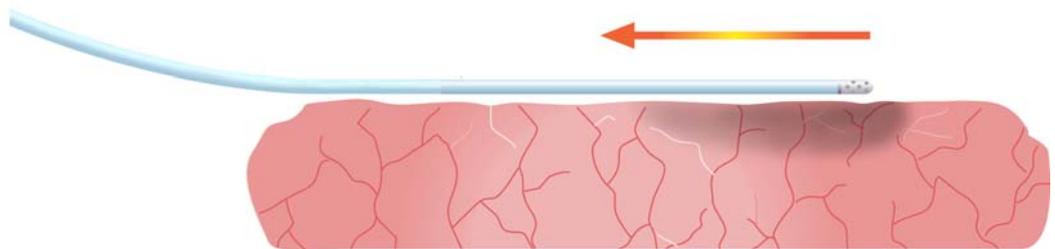


Abbildung 3-5 Schematische Darstellung der gezogenen Ablation

3.4 Hochfrequenzstrom-Ablation

3.4.1 Frequenzspektrum, Leistungswahl, Impedanz, Abschaltkriterien

Ein Standard-Hochfrequenzstromgenerator (HAT-300 smart, Dr. Osypka GmbH, Grenzach-Wyhlen, Deutschland) wurde für alle Ablationen verwendet. Der Generator erzeugt einen unipolaren Hochfrequenzstrom (500kHz) zwischen der Ablations-elektrode und einer großflächigen Hautelektrode (11x17cm), welche am gegenüberliegenden Oberschenkel angebracht wurde. Der Generator bietet zum einen die Möglichkeit einer Zeitvorwahl, so dass der Stromfluss präzise über den geforderten Zeitraum erzeugt wird, zum anderen wird die Temperatur der Ablationskatheterspitze kontinuierlich registriert. Sofort nach der Hochfrequenzstromabgabe wurden die Katheter auf Koagelformationen untersucht.

Die Hochfrequenzstrom-Abgabe wurde im Falle eines Impedanzanstieges ($>20\Omega$) oder Überhitzung des Katheters ($>90^\circ\text{C}$) vorzeitig abgebrochen. Plötzliches Aufkochen des Blutes, mit hörbaren Gas-Eruptionen (Pops), führte nur dann zum Abbruch, wenn es mit einem plötzlichen Impedanzanstieg verbunden war.

3.4.2 Temperatursteuerung

Durch die Registrierung der Temperatur über die Thermistorelemente in den Kathetern, lässt sich ein automatisches Nachregulieren der Leistungsabgabe des Generators entsprechend der Zieltemperatur realisieren. Ein Über- oder Unterschreiten der Zieltemperatur kann so während der Abgabe vermieden werden. Dieses bezeichnet man als temperaturgesteuerte Hochfrequenzstrom-Abgabe. In den Kathetern mit innerer Spülung ist eine temperaturgesteuerte Abgabe nicht möglich.

3.4.3 Bestimmung der Gewebetemperatur

Während der Hochfrequenzstrom-Abgabe wurde neben dem Impedanzverhalten auch die abgegebene Leistung registriert. Die Gewebetemperatur wurde über die

Messeinheit eines gesonderten Generators registriert. Der Generator gab 1 W Leistung ab, welches keine Wärmeentwicklung zur Folge hatte. Die Messung der Gewegetemperatur konnte so, wie bei herkömmlichen Kathetern, durchgeführt werden. Ein Wärmefühler wurde auf einem 1mm dünnen, isolierten Draht platziert. Dieser dünne Draht konnte mit der distalen Spitze in das Gewebe eingebracht werden. Die Thermistorelemente haben somit die exakte Temperatur im Gewebe wiedergegeben. Die minimale Leistungsabgabe führte zu keiner Gewebeschädigung.

3.5 Auswertung der Läsionen

Nach Abschluss der Ablationsprotokolle wurde der Farbstoff Triphenyl-Tetrazolium-Chlorid (TTC) in einer 2%-igen Lösung intravenös infundiert, um vitales Gewebe anzufärben. Die Auswertung der Läsionen ist in Abbildung 3-6 schematisch dargestellt. Der Farbstoff bindet an die intrazelluläre Dehydrogenase und erlaubt so die Unterscheidung des nekrotischen von vitalem Gewebe. Die Oberschenkelmuskeln wurden nach Tötung des Tieres herauspräpariert und Zeichnungen angefertigt. Hierdurch wurde eine genaue Identifikation der Läsionen mit der entsprechenden Zuordnung der Messdaten ermöglicht. Lokalisation, makroskopische Läsionsmorphologie und eventuelle Kraterbildung wurden festgehalten. Die Fixierung der Muskelpräparate erfolgte in einer Formalinlösung (10%) über 5-10 Tage. Die Auswertung der Läsionen erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher. Längsschnitt, Querschnitt und Kontinuität der Läsionen wurden untersucht.

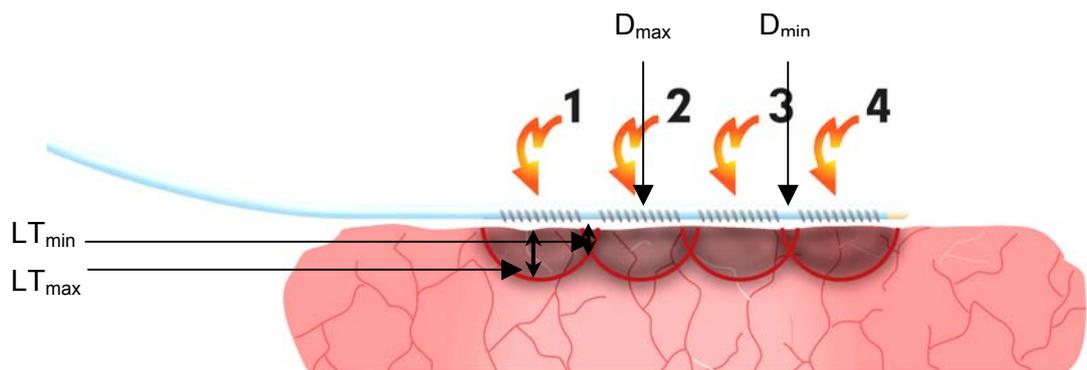


Abbildung 3-6 Schematische Darstellung der Auswertung der Läsionen
 LT_{min} = minimale Tiefe, D_{min} = minimaler Durchmesser
 LT_{max} = maximale Tiefe, D_{max} = maximaler Durchmesser

3.6 Statistik

Alle Messwerte wurden als Mittelwert mit Standardabweichung ausgewertet. Die biophysikalischen Parameter der Hochfrequenzstrom-Ablation (Elektroden-Temperatur, Gewebetemperatur und Läsionsgrösse) wurden in der Gruppe der gekühlten Katheterablationen mit Hilfe Students T-Test auf signifikante Unterschiede überprüft. Eine Chi² Analyse wurde in der Gruppe der stationären Katheter benutzt, um das Vorkommen von Koagelformationen zwischen gekühlten und ungekühlten Hochfrequenzstrom-Ablationen zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 5\%$ (95% KI) festgelegt.

4 Ergebnisse

4.1 Hochfrequenzstrom-Ablation mit spiralgewickeltem Katheter

In der Gruppe der quadripolaren Katheter wurden 129 Ablationsläsionen an 26 Oberschenkelmuskelpreparationen produziert. 42 Läsionen wurden temperaturgesteuert und 87 Läsionen mit Kühlung produziert wurden. Während zwei temperaturkontrollierter Hochfrequenzstrom-Ablationen kam es zu einem Anstieg der Impedanz über 150Ω , was zum Abbruch der Stromabgabe führte. Während der gesamten gekühlten Hochfrequenzstrom-Abgabe wurden keine Impedanzanstiege beobachtet.

4.1.1 Temperaturkontrollierte Katheterablation

4.1.1.1 Daten der HFS, Kathetertemperatur, Impedanzen und abgegebene Leistung

Die maximale Elektrodentemperatur von $66.7 \pm 4 \text{ }^\circ\text{C}$ wurde nach 46 ± 12 Sekunden erreicht. Die gemittelt Leistungsabgabe waren $38.8 \pm 8.6 \text{ W}$ und die maximale Impedanz während der Hochfrequenzstrom-Abgabe lag bei $120 \Omega \pm 23 \Omega$.

Daten der HF Strom Ablationen

		TK (n = 42)	GK 10 W (n = 12)	GK 20 W (n = 16)	GK 30 W (n = 30)	GK 40 W (n = 29)
Max. Leistung	(W)	38 ± 8	10	20	30	40
Max. Temperatur der Katheterspitze	(°C)	62 ± 14	-	-	-	-
Verkohlung der Muskeloberfläche		3	-	-	4	7
Hörbare Gaseruptionen		3	-	-	-	2
Koagelformation		18	-	-	-	-

HF = Hochfrequenzstromabgabe; TK = Temperatur kontrolliert; GK = gekühlte Hochfrequenzabgabe; W = Watt;

Tabelle 4-1 Ergebnisse der Hochfrequenzstrom-Abgaben

4.1.1.2 Gewebetemperatur und Koagelformation, Pops

Während 23 Applikationen konnte die Temperatur in 3,5 mm und 7 mm Tiefe gemessen werden. Hierbei kam es zu signifikant höheren Temperaturen in 3,5 mm, verglichen zu denen in 7 mm Tiefe. In 3,5 mm Tiefe wurden Temperaturen von $52,5 \text{ °C} \pm 1,1 \text{ °C}$ und $49,3 \pm 0,7 \text{ °C}$ in 7mm Tiefe gemessen. Koagelbildung wurde nach 18 Hochfrequenzstrom-Ablationen beobachtet, in allen Fällen wurden weiche Koagel gefunden, 2 von diesen 18 HFS- Applikationen zeigten einen plötzlichen Anstieg der Impedanz. Diese weichen Koagel fanden sich lokal an den Enden der einzelnen Elektroden anhaftend. In einem Fall gab es eine vollständige Koagelbildung entlang der Elektroden-Muskel Kontaktfläche. Hörbares Aufkochen des Gewebes zeigte sich in drei der HFS Applikationen und war immer mit sichtbaren Kraterbildungen oder Verkohlung des Muskelgewebes verbunden. Diese Verkohlung konnte in drei weiteren Fällen nachgewiesen werden, ohne vorangehende Gaseruption.

4.1.1.3 Läsionsmorphologie

Die Läsionen hatten eine maximale Breite von $0,95 \pm 0,26 \text{ cm}$ an der Geweboberfläche. Der Querschnitt zeigte eine maximale Breite der Läsionen von $1,03 \pm 0,13$

cm in einer Gewebetiefe von 0.19 ± 0.09 cm. Ein statistisch relevanter Unterschied ergab sich zwischen der maximalen Läsionstiefe direkt unter der Spiralelektrode (0.59 ± 0.13 cm) und der Läsionstiefe zwischen zwei Elektroden (0.26 ± 0.18 cm).

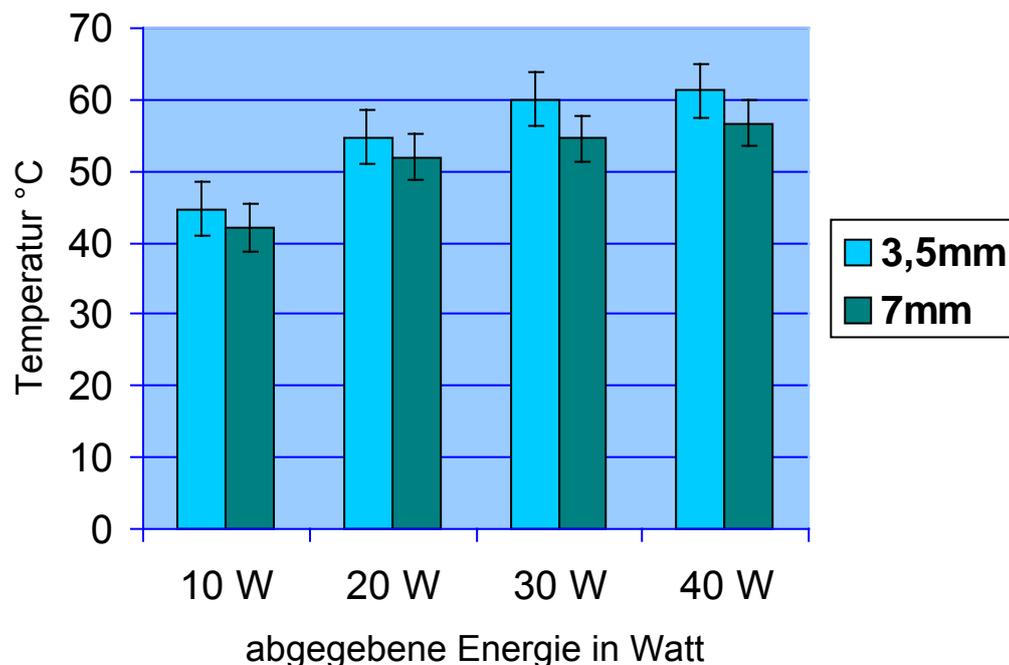
4.1.2 Katheterablation mit Kühlung

4.1.2.1 Daten der HFS, Gewebetemperatur und abgegebene Leistung

Von den 87 erzeugten Läsionen wurden 12 mit 10 W, 16 Läsionen mit 20 W, 30 Läsionen mit 30 W und 29 Läsionen mit 40 W induziert. Impedanzen und Kathetertemperatur sind hier aufgrund der leistungsgesteuerten Abgabe nicht erfasst worden.

4.1.2.2 Gewebetemperatur und Koagelformation

In die Analyse konnten 55 der 87 Gewebetemperaturmessungen eingeschlossen werden.



Grafik 4-1 Temperaturentwicklung in 3,5 und 7mm Gewebetiefe

Während der Hochfrequenzstrom-Abgabe mit 10 W überstieg die Gewebetemperatur, weder in 3.5mm Tiefe ($44.7 \pm 0.7^\circ\text{C}$), noch in 7mm Tiefe ($42.1 \pm 0.9^\circ\text{C}$) einen Wert von 45°C . Die Abgabe von 20W ergab eine Temperatur von $54.8 \pm 1.5^\circ\text{C}$ in 3.5mm Tiefe und $52 \pm 1.2^\circ\text{C}$ in 7mm. Die Messungen mit 10 und 20 W zeigten sich signifikant niedriger als mit 30- ($60 \pm 2^\circ\text{C}$ in 3.5mm und $54.6 \pm 2^\circ\text{C}$ in 7mm) und 40 W -Abgabe ($61.3 \pm 1.8^\circ\text{C}$ in 3.5 mm und $56.7 \pm 3.7^\circ\text{C}$ in 7mm). Eine Koagelformation konnte nach keiner der Hochfrequenzstrom-Abgaben mit gekühltem Katheter beobachtet werden. Eine deutliche Verkohlung des Gewebes konnte in vier von 30 Fällen nach Hochfrequenzstrom -Abgabe von 30 W nachgewiesen werden. Unter den 29 Läsionen mit 40 W zeigten sieben deutlichen Verkohlung des Gewebes, in zwei Fällen vergesellschaftet mit hörbaren Gaseruptionen.

4.1.2.3 Läsionsmorphologie

Die Auswertung der Läsionen ergab bei 10 W eine maximale Tiefe von 0.14 ± 0.07 cm und eine Breite von 0.24 ± 0.06 cm. Die maximale Breite der Läsion zeigte sich im Querschnitt direkt an der Kontaktfläche zur Elektrode, eine Unterbrechung der Kontinuität fand sich in 3 der 12 Abgaben. Nur in der 10 W - Gruppe fanden sich Diskontinuitäten, alle Abgaben mit 20-40 W zeigten einen kontinuierlichen Läsionsverlauf mit ausreichendem ineinander greifen der Einzelläsionen. Die maximale Läsionstiefe, die mit 20 W erzeugt wurde (0.47 ± 0.13 cm) war signifikant geringer, als mit 30 W (0.74 ± 0.13 cm) und 40 W (0.75 ± 0.16 cm). Die Läsionsbreite direkt an der Kontaktfläche zur Elektrode zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen 20 W (0.82 ± 0.22 cm), 30 W (0.78 ± 0.13 cm) und 40 W (0.82 ± 0.22 cm). Die Auswertungen der Querschnitte zeigten sich jedoch signifikant größere Läsionen mit 40 W (1.1 ± 0.22 cm) verglichen mit 20 W (0.95 ± 0.23 cm) und 30 W (0.98 ± 0.15 cm). Die minimale Läsionstiefe zwischen zwei Elektroden nach Hochfrequenzstrom-Abgabe von 20 W (0.43 ± 0.12 cm) war signifikant geringer, verglichen mit der Hochfrequenzstrom-

Ergebnisse

Ablation von 30 (0.68 ± 0.11 cm) oder 40 W (0.7 ± 0.15 cm). Ein möglicher Unterschied in Läsionstiefe und Breite zwischen proximalen und distalen Elektroden, aufgrund einer Abnahme des Spülflusses nach distal, konnte nicht konsistent nachgewiesen werden. In Abbildung 4-1 sind die beobachteten Läsionsmorphologien zusammengefasst.

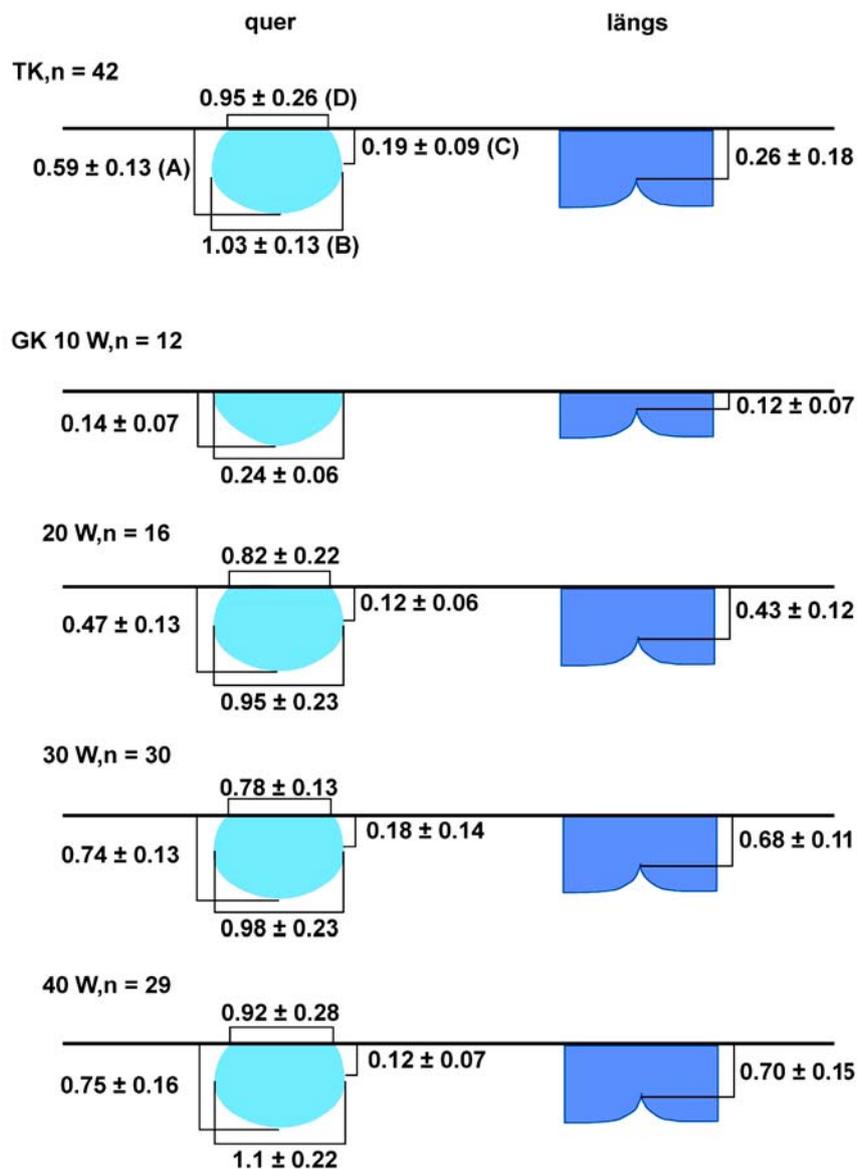


Abbildung 4-1 Zusammenfassung der Läsionsmorphologien in Längs- und Querschnitt. Dargestellt sind die maximalen Ausmaße im Querschnitt und der Punkt der geringsten Läsionstiefe am Kontaktpunkt zwischen den einzelnen Läsionen.

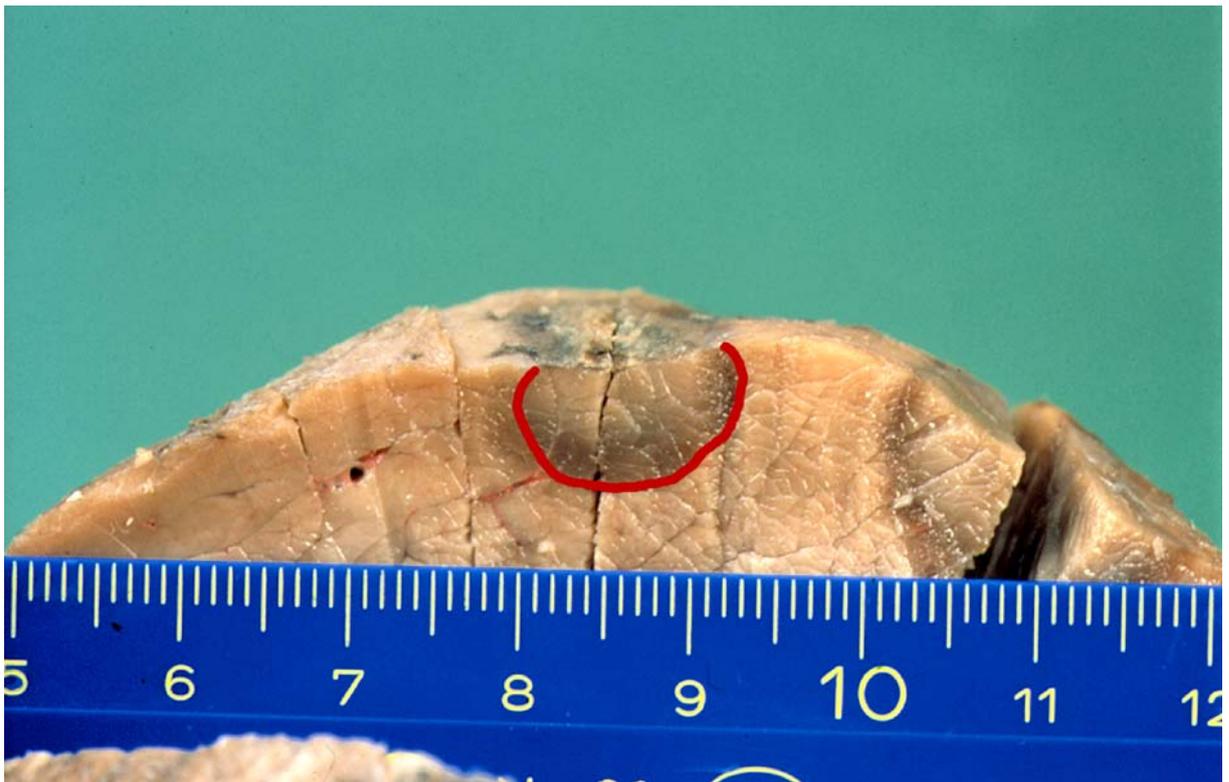


Abbildung 4-2 Läsionsmorphologie im Querschnitt

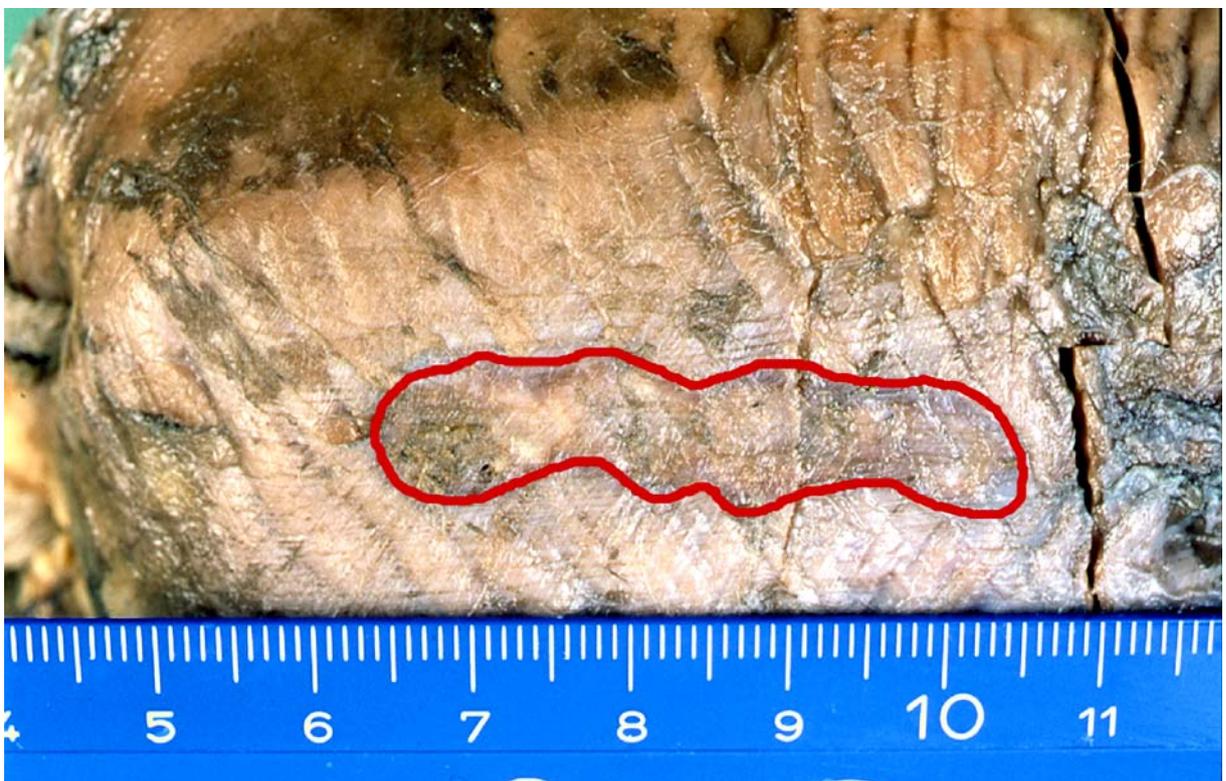


Abbildung 4-3 Läsionsmorphologie in der Aufsicht

4.2 Hochfrequenzstrom-Ablation mit solider singulärer Elektrode

4.2.1 Ablation mit gekühltem Katheter mit 4mm Elektrode

In der Gruppe der gezogenen Läsionen wurden insgesamt 26 Läsionen an 7 Oberschenkelpräparationen in 7 Schafen produziert. Die Leistung wurde mit 10 W, 20 W, 30 W und 40 W über 90 Sekunden abgegeben. Hier kam es in jeder Gruppe zu einem Anstieg der Impedanz, jedoch nur einmalig zum Abbruch der Stromabgabe.

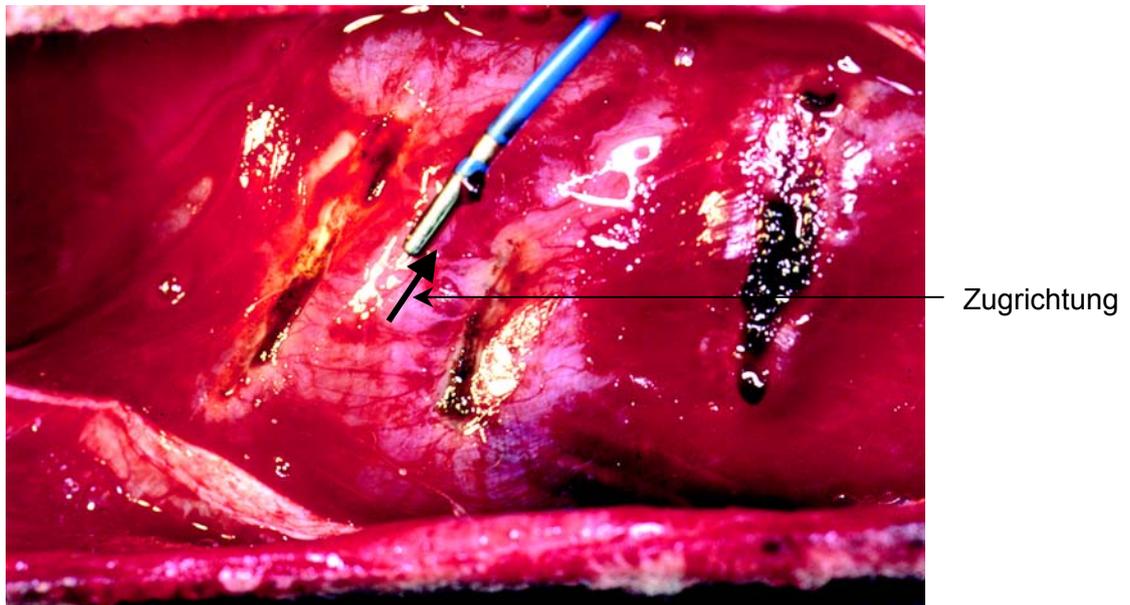
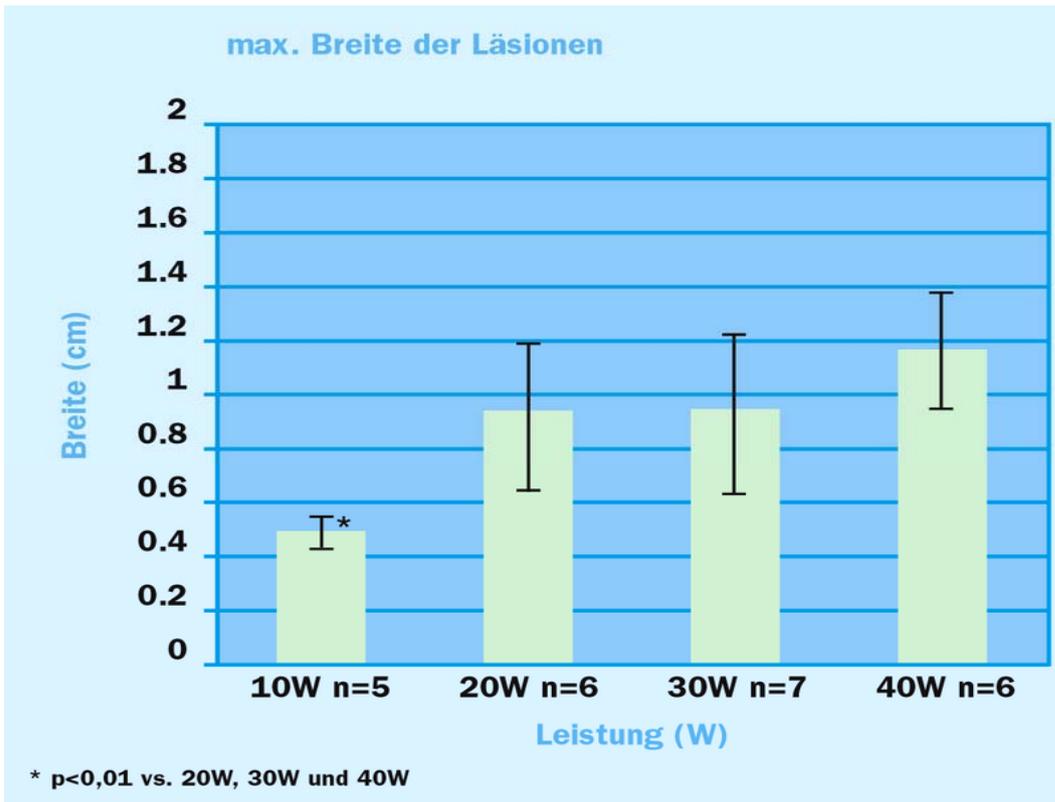


Abbildung 4-4 Katheter in situ, der mit einer Geschwindigkeit von 0,028 cm/s bewegt wurde

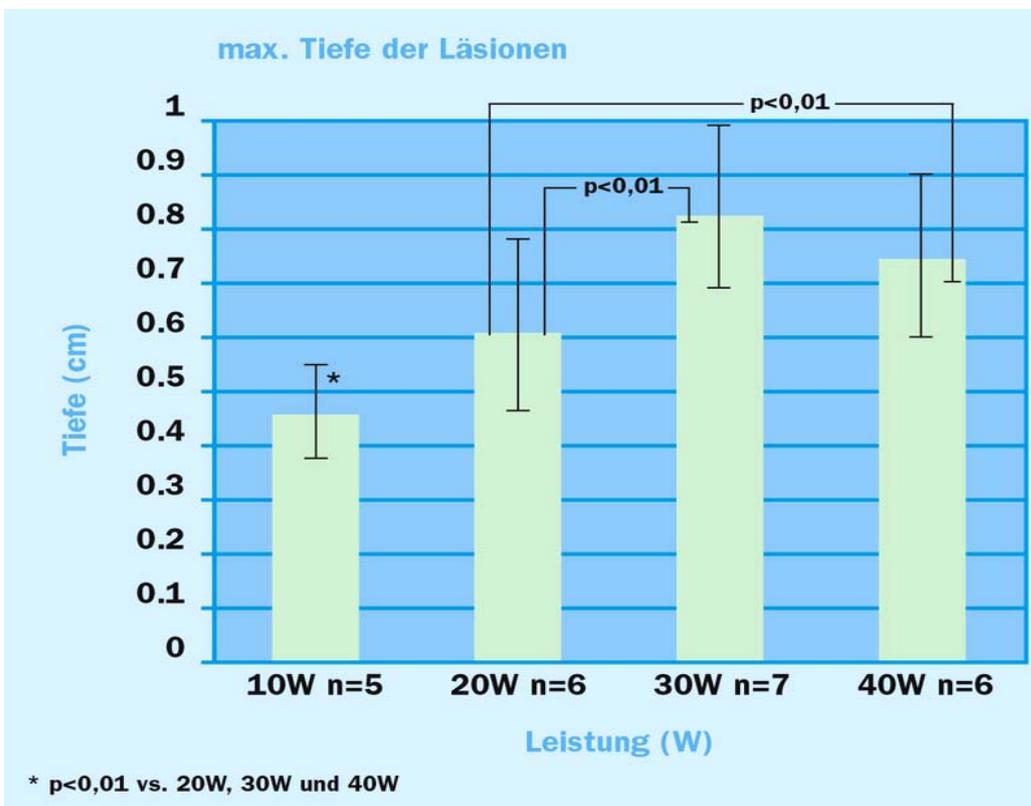
Die Impedanzen während der Hochfrequenzstrom-Abgabe betragen in der bei 10 W-Gruppe maximal $242 \pm 27\Omega$, bei 20 W $251 \pm 46\Omega$, bei 30 W $217 \pm 48\Omega$ und bei 40 W $169 \pm 28\Omega$. Eine Koagelbildung konnte in einem Fall in der Gruppe mit 30 W und zweifach in der 40 W-Gruppe beobachtet werden. Ein hörbares Aufkochen des Gewebes konnte 4-fach in der Gruppe mit 20 W, dreimalig in der Gruppe mit 30 W und sechsmalig in der Gruppe mit 40 W registriert werden.

4.2.2 Läsionsmorphologie

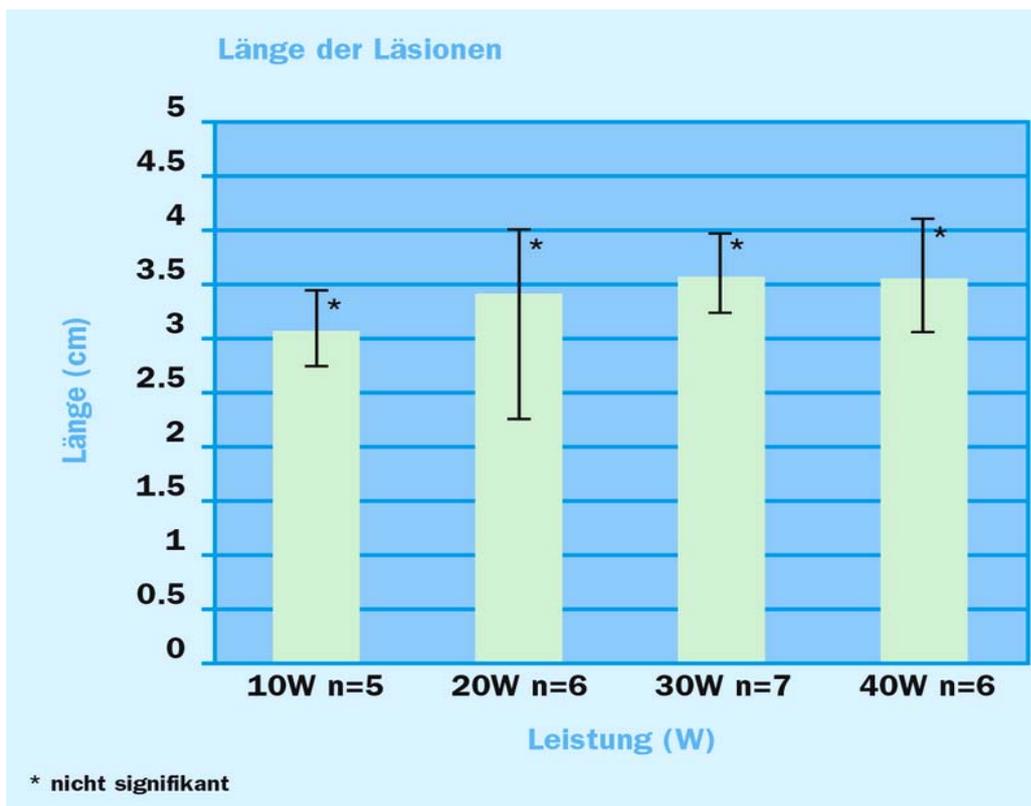
Die Auswertung der Läsionsmorphologie ergab nach der Hochfrequenzstrom-Abgabe von 10 W eine maximale Breite von $0,48 \pm 0,1$ cm. Die maximale Breite befand sich im Querschnitt direkt an der Kontaktfläche von Muskel zu Katheter. Die Breite der Läsionen an der Oberfläche zeigte sich jeweils signifikant größer bei 20 W ($0,85 \pm 0,05$ cm), 30 W ($0,89 \pm 0,1$ cm) und 40 W ($1,11 \pm 0,1$ cm) gegenüber 10 W, wobei keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen 20, 30 und 40 W. Dieses verstärkte sich weiter nach Auswertung der Querschnittsmorphologie. Hier ist die Breite der Läsionen signifikant größer bei 40 W ($1,19 \pm 0,1$ cm) gegenüber 10 W ($0,48 \pm 0,1$ cm) und 20 W ($0,99 \pm 0,1$ cm). Die Tiefe der Läsionen zeigte signifikante Unterschiede bei 30 W ($0,83 \pm 0,1$ cm) und 40 W ($0,76 \pm 0,1$ cm) gegenüber 10 W ($0,46 \pm 0,0$ cm) und 20 W ($0,6 \pm 0,1$ cm). Eine signifikante Tiefenzunahme der Läsionen ist unter diesen HFS-Abgabemodalitäten jenseits von 30 W nicht erreicht worden. Die Länge der Läsionen unterscheidet sich in keiner der Gruppen signifikant von einander. Inhomogenitäten der Läsionen mit Abbruch der Kontinuität wurden dreifach in der Gruppe mit 10 W und dreifach in der Gruppe mit 20 W beobachtet. Die Läsionen mit 30 und 40 W zeigten keine Inhomogenitäten oder Diskontinuitäten (siehe Grafik 4-1 bis Grafik 4-5).



Grafik 4-2 Breite der Läsionen



Grafik 4-3 maximale Tiefe der Läsionen



Grafik 4-4 Länge der Läsionen

	10W	20W	30W	40W
Kontinuität	4/5 (80%)	5/6 (83%)	7/7 (100%)	6/6 (100%)
Koagelbildung	0/5 (0%)	0/6 (0%)	0/7 (0%)	2/6 (33%)

Grafik 4-5 Kontinuität und Koagelbildung



Abbildung 4-5 Läsionsmorphologie bei 10 W



Abbildung 4-6 Läsionsmorphologie bei 20 W

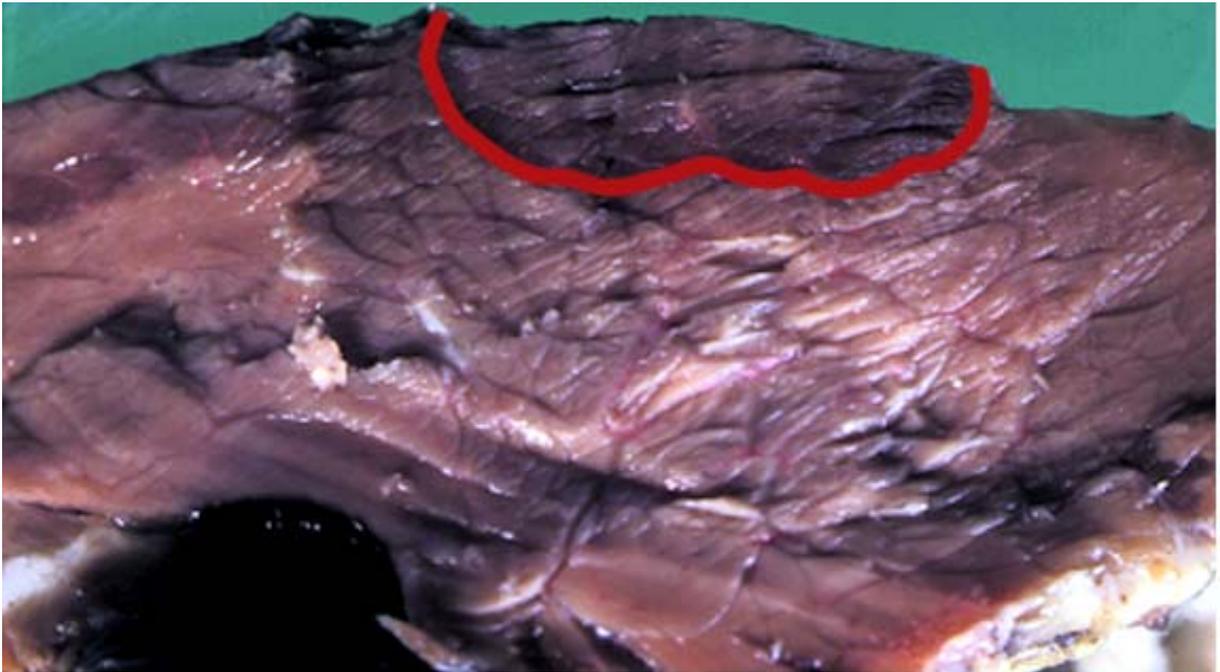


Abbildung 4-7 Läsionsmorphologie bei 30 W

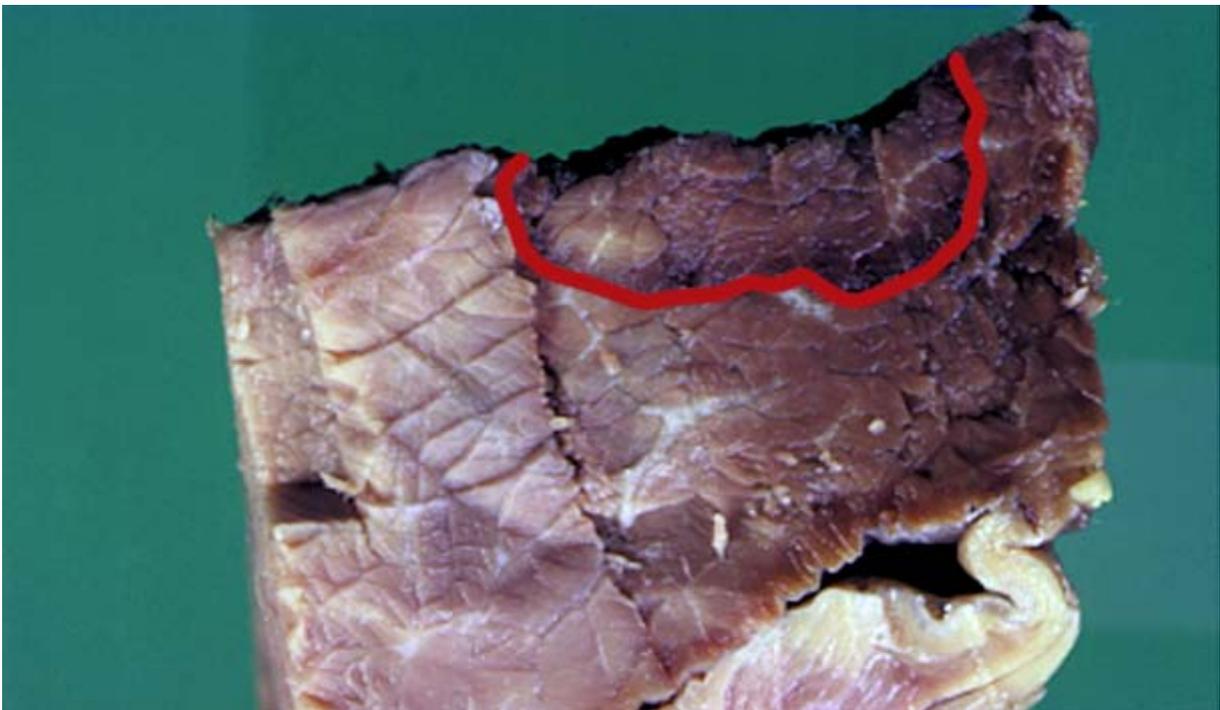


Abbildung 4-8 Läsionsmorphologie bei 40 W

5 Diskussion

Lineare Läsionen können mit gekühlter Hochfrequenzstrom-Abgabe, zum einen mit multipolaren Ablationskathetern ohne Umplatzierung des Katheters, zum Anderen durch kontinuierliche Bewegung während der Hochfrequenzstrom-Abgabe mit einem unipolaren Ablationskatheter erzeugt werden. Beide methodischen Ansätze sind mit einem geringen Risiko der Koagelbildung verbunden.

Die Läsionen mit gekühlten Elektroden waren bei Leistungen von 30 W signifikant tiefer, obwohl die ungekühlten Ablationselektroden durchschnittlich 38 W abgaben ($0,74 \pm 0,13\text{cm}$ gekühlt vs. $0,59 \pm 0,13\text{cm}$ ungekühlt). Das Auftreten von Koagelbildungen wurde bei den gekühlten Elektroden nicht beobachtet, hingegen in 40% der Fälle bei den ungekühlten Elektroden. Die Ergebnisse mit der gezogenen Elektrode zeigten vergleichbare Tiefen der Ablationsläsionen bei 30 W und ebenfalls keine Koagelbildung. PETERSEN et al. fanden in einem experimentellem Modell, mit verstärkter konvektiver Kühlung der Elektrode durch erhöhten Blutfluss, eine schlechte Korrelation zwischen der Temperatur der Katheterspitze und der Läsionsgröße (Petersen et al. 1998). Es konnte gezeigt werden, dass verstärkter Blutfluss mit verstärkter Wärmeabfuhr eine größere Läsionsausdehnung induzierte, als die maximale Temperatur der Katheterspitze erwarten ließ. Aufgrund ihrer Bauweise haben lange spiral-gewickelte Elektroden eine wesentlich größere Oberfläche als herkömmliche Elektroden, somit ist auch die konvektive Kühlung durch den Blutfluss größer (Haines 1995). Eine Verminderung der Koagelbildung durch die Spiral-Bauweise allein konnte in dieser Untersuchung nicht gezeigt werden.

Die Wärmeabfuhr durch aktive Kühlung an der Elektrode führt somit zu tieferen Läsionen. Die Temperatur der Ablationselektroden scheint für die Läsionsentwicklung von untergeordneter Bedeutung, vielmehr ist die Leistungsabgabe durch das Verhindern einer Koagelbildung kontinuierlicher und hohe Leistung kann ohne die

Gefahr einer plötzlichen Widerstandserhöhung abgegeben werden. Die innere Kühlung verhindert effektiv die Überhitzung der Elektroden und die Ausbildung von Koagelformationen. Es resultieren wesentlich tiefere Läsionen. Nachteil ist eine rasante Temperaturentwicklung im Gewebe, so dass dort Gaseruptionen entstehen, begleitet von hörbaren „Pops“. Diese „Pop-Läsionen“ führen zu einem Aufplatzen des Gewebes mit thrombogenen Kraterformationen. In herkömmlichen Untersuchungen wurden, um tiefe Läsionen zu erzeugen, höhere Leistungsmengen (bis 80 W) bei gekühlten Kathetern benutzt, als mit herkömmlichen Kathetern (Jais et al. 1998; Nakagawa et al. 1995). In dieser Untersuchung konnte gezeigt werden, dass eine moderate Leistungswahl diesen Effekt verhindern kann und dennoch ausreichend tiefe Läsionen erzeugt wurden. Es konnten mit nur 20 W, in Kombination mit der Spülung, Läsionen von im Mittel 5mm Tiefe und regelhaft eine Kontinuität zwischen zwei nebeneinander liegenden Elektroden erreicht werden. Eine signifikante Tiefenzunahme konnte bei Hochfrequenzstrom-Abgabe mit 30 W oder 40 W nicht beobachtet werden. Diese Ergebnisse waren konkordant mit den im Gewebe gemessenen Temperaturen. Der Versuch einer weiteren Erhöhung der Temperatur, durch höhere Stromabgaben, hätte jedoch möglicherweise zu tieferen Läsionen führen können. Das ungünstige Aufkochen des Gewebes mit konsekutiver starker Gewebeschädigung scheint jedoch bei diesem Vorgehen unvermeidbar.

5.1 Bedeutung multipolarer Katheter

Die Erzeugung linearer Läsionen, welche erforderlich sind, um die Maze-Operation in einem perkutanen Ansatz nachzuahmen, ist mit verschiedenen Techniken versucht worden. Herkömmliche 4 mm Katheter werden Punkt für Punkt bewegt, in der Hoffnung eine zusammenhängende Linie zu erzeugen. Andere Möglichkeiten bieten Katheter mit einer einzelnen, langen oder mehreren Elektroden in Folge oder gezogene Läsionen

(Nakagawa et al. 1995). Für alle diese Ansätze gilt, dass die Läsionen kontinuierlich und ausreichend tief sein müssen und ein thrombogenes Risiko minimiert werden muss (Haissaguerre et al. 1996). Diese versuchten mit einer Elektrode, die 10 solide Ringlektroden aufwies, lineare Läsionen zu erzeugen, sie scheiterten jedoch am fehlenden Wandkontakt der Elektroden, aufgrund deren Steifheit. Spiralig gewickelte Katheter wurden entwickelt um die Flexibilität zu erhöhen und damit den Wandkontakt zu verbessern (McRury u. Haines 1998; McRury et al. 1997). In diesen langen Elektroden ist fraglich ob bedingt durch die Bauart der Elektroden mit herkömmlicher Temperatursteuerung, mit einem Temperatursensor in der Mitte jeder Elektrode, ein günstiges Temperaturmonitoring an der gesamten Oberfläche ermöglicht werden kann (McRury et al. 1997). MCRURY et al. konnten demonstrieren, dass in vitro eine Überhitzung der Elektroden vor allem an deren Ende auftritt.

Zusammenfassend können die Risiken der Katheterablation bei Vorhofflimmern folgendermaßen beschrieben werden. Um einer Rezidivbildung vorzubeugen, sind lineare Läsionen notwendig. Um diese zu erreichen müssen bei der Hochfrequenzstrom-Ablation Bedingungen in Kauf genommen werden, bei welchen eine lokale Thrombusbildung nicht ausgeschlossen werden kann. Dieses Risiko wird vor allem im Zusammenhang mit der kathetergestützten Maze-Operation in der Literatur diskutiert. Das Risiko thromboembolischer Komplikationen wird insgesamt mit einer Inzidenz von 0,6 % beziffert. Das Risiko ist auf einen Wert von 1,8 % bis 2 % erhöht, wenn diese Operationen am linken Vorhof durchgeführt werden. Wird eine ventrikuläre Tachykardie behandelt erhöht sich dieses Risiko auf 2,8 %. Das Risiko thromboembolischer Komplikationen wird, weder durch die intravenöse Gabe von Heparin, noch durch eine temperaturgesteuerte Ablation eliminiert (Epstein et al. 1996).

Bei gekühlten Kathetern besteht das Risiko einer Myokardperforation aufgrund der relativ starren Katheterkonstruktion. Des Weiteren erschwert die unruhige

Binnenstruktur des Vorhofmyokards (Trabekel) in vivo den kontinuierlichen Wandkontakt und eine Kontinuität der Läsionen.

5.2 Limitationen der Studie

Die Ergebnisse dieser in vivo Studie wurden durch die Verwendung einer Oberschenkelpräparation in Schafen gewonnen. Die hier produzierten Läsionen sind nicht eins zu eins vergleichbar mit solchen, die im klinischen Alltag der Hochfrequenzstrom-Ablation erzeugt werden. Der hier konstante und gleichmäßige Anpressdruck des Katheters an das Gewebe, ist in natürlichen Verhältnissen im Atrium nur schwer reproduzierbar. Die mit gezogenen Kathetern erzeugten Läsionen zeigten sich im Tiermodell inhomogener, als die mit stationären Kathetern erzeugten. Die Resultate der stationären Ablation sind denen der gezogenen wahrscheinlich überlegen. Die Läsionsgrößen differieren aufgrund unterschiedlicher Blutperfusion im Oberschenkel gegenüber atrialem Myokard. Eine geringere Durchblutung des Oberschenkels macht eine größere Wärmeentwicklung wahrscheinlich. Die in dieser Studie erreichten Läsionsgrößen und -tiefen sind jedoch vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien, in denen lange Elektroden intrakardial bei Hunden verwendet wurden. Dieses Modell erlaubt die Evaluation der Läsionsgrößen und biophysikalischer Parameter unter kontrollierten, experimentellen Konditionen. Die klinische Relevanz der Koagelformationen, die in diesem Versuch an der Oberfläche der Katheter auftraten, ist noch nicht eindeutig geklärt (Cox et al. 1991). Jüngere Untersuchungen mit intrakardialem Ultraschall während der Ablation konnten jedoch eindeutig die Bildung von Koageln und Blasen nachweisen (Eick et al. 2001; Everett et al. 2000). Wahrscheinlich wird die Inzidenz dieser Koagelformationen in der klinischen Routine unterschätzt, da ein Abstreifen der Koagel beim Entfernen der Katheter aus den engen Führungsschleusen wahrscheinlich ist. Sicher ist, dass diese Koagel nicht

durch geronnenes Blut entstehen sondern durch Eiweißdenaturierung (Eick et al. 2001). Eine genauere Untersuchung ist nötig, um klar eine klinische Relevanz zu erkennen und die Mechanismen der Entstehung begreifen zu können.

5.3 Klinische Bedeutung

Diese Studie konnte zeigen, dass ein erhöhtes Risiko der Koagelbildung bei der Verwendung multipolarer, spiralgewickelter Ablationskatheter, besteht. Die Verwendung dieser Katheter zur Ablation von Vorhofflimmern, besonders im linken Atrium sollte vermieden werden. Spülung und damit Kühlung der Ablationselektroden verhindert eine Koagelbildung an der Elektrodenoberfläche. Die mit gezogener Elektrode erzeugten Läsionen, zeigten sich deutlich inhomogener, selbst unter experimentellen Standardbedingungen. Es ist davon auszugehen, dass die Bedingungen im Atrium diesen Effekt noch deutlich verstärken. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Frage zu klären, ob eine Hochfrequenzstrom-Ablation mit gespülten Kathetern und niedrigen Leistungsniveaus ausreichend tiefe Läsionen im rechten und linken Atrium erzeugen kann.

6 Zusammenfassung

6.1 Fragestellung

Vorhofflimmern ist die häufigste supraventrikuläre Rhythmusstörung im klinischen Alltag und ist mit einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Die Therapie des Vorhofflimmerns ist schwierig und beschränkt sich häufig auf eine symptomatische Therapie, im Sinne einer Kontrolle der Kammerfrequenz und Antikoagulation. Die „Maze-Operation“ ist Grundlage für den kathetergestützten, perkutanen Ansatzes der Therapie des Vorhofflimmerns. Hierzu ist die Erzeugung linearer Läsionen zur Kompartimentierung des atrialen Myokards von entscheidender Bedeutung. Die vorliegende Arbeit untersucht die Möglichkeit einer Verbesserung dieser Techniken mit neuartigen, quadripolaren Spiralelektroden in einem Tiermodell. Der Einfluss einer inneren Spülung der Elektroden auf die Läsionsmorphologie und die optimalen Ablationsparameter, zur Vermeidung einer überschüssigen Hitzeentwicklung wurden untersucht. Von großer Bedeutung war hierbei die Überprüfung der Kontinuität und Homogenität der erzeugten Läsionen. Das Entstehen von Koagelformationen an der Katheteroberfläche während der Ablation wurde ebenfalls erfasst. Durchgeführt wurden die Untersuchungen dieser tierexperimentellen Studie in einem standardisierten Muskelmodell an den Oberschenkeln weiblicher Schafe.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Gruppe 1 und 2

Hochfrequenzstrom wurde temperaturabhängig geregelt (max. 70°C) oder mit vorgewählter Leistung (10,20,30 oder 40 W) und einer zusätzlichen Spülung für 90

Sekunden abgegeben. 42 der 129 Hochfrequenzstrom-Läsionen wurde im temperaturgeregelten Modus induziert und 87 mit innerer Spülung des Katheters. Alle Läsionen außer dreien aus der 10 W-Gruppe waren kontinuierlich. Signifikant größere Läsionen wurden nach gekühlten Ablationen mit 30 W (Tiefe: 0.47 ± 0.13 ; Breite: 0.78 ± 0.13 cm) und 40 W (Tiefe: 0.75 ± 0.16 ; Breite 0.92 ± 0.28 cm), verglichen mit 20 W (Tiefe: 0.47 ± 0.13 ; Breite 0.82 ± 0.22 cm) erreicht. An der Elektrode anhaftende Koagelbildungen wurden ausschließlich nach 18 von 42 der ungekühlten Hochfrequenzstrom-Ablationen beobachtet.

6.2.2 Gruppe 3

Hier wurden 26 gezogene Läsionen mit 10,20,30 oder 40 W unter Katheterspülung erzeugt. Die Breite der Läsionen zeigte sich signifikant größer bei 20 W (0.85 ± 0.05 cm), 30 W (0.89 ± 0.1 cm) und 40 W (1.11 ± 0.1 cm) gegenüber 10 W, wobei keine signifikanten Unterschiede bestanden zwischen 20, 30 und 40 W. Die Tiefe der Läsionen zeigt signifikante Unterschiede bei 30 W (0.83 ± 0.1 cm) und 40 W (0.76 ± 0.1 cm) gegenüber 10 W (0.46 ± 0.0 cm) und 20 W (0.6 ± 0.1 cm). Es traten deutliche Diskontinuitäten bei 10 W und 20 W auf.

6.3 Schlussfolgerung

Gespülte Spiralelektroden erzeugen kontinuierliche lineare Läsionen bei 20, 30 und 40 W. Das Risiko einer Koagelbildung an den Spiralelektroden kann durch eine innere Spülung vermieden werden. Stationäre Abgabe von Hochfrequenzstrom mit mehrpoligen Kathetern führt zu weniger Diskontinuitäten und Inhomogenitäten als gezogene Katheter mit gleicher Wattzahl. Die Hauptergebnisse dieser in vivo Studie sind: (1) Hochfrequenzstrom-Abgabe mittels multipolarer spiralig gewickelter Katheter kann kontinuierliche Läsionen induzieren. (2) Wird der Hochfrequenzstrom in einem ungekühlten Modus abgegeben, so wurde häufiger die Entstehung von

Zusammenfassung

Koagelbildungen an den Spiralelektroden beobachtet. (3) Dieses thrombogene Risiko kann durch Spülung der Elektroden während der Hochfrequenzstromabgabe vermieden werden. (4) Die über Stromstärke kontrollierte Hochfrequenzstrom-Abgabe führt zu kontinuierlichen Läsionen bei vorgewählten 20 W, 30 W und 40 W. (5) Läsionen die, mit Hilfe eines gezogenen und gekühlten 4mm Katheters erzeugt werden sind kontinuierlich und erreichen bei 30 W ihre maximale Läsionstiefe.

7 Literaturverzeichnis

Aboaf, AP, Wolf, PS (1996) Paroxysmal atrial fibrillation. A common but neglected entity. Arch Intern Med 156(4):362-7.

Allessie, MA, Bonke, FI, Schopman, FJ (1972) Circus movement in atrial muscle as a mechanism of supraventricular tachycardia. J Physiol (Paris) 65: Suppl: 324A

Allessie, MA, Bonke, FI, Schopman, FJ (1973) Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. Circ Res 33(1):54-62

Allessie, MA, Bonke, FI, Schopman, FJ (1975) The mechanism of supraventricular tachycardia induced by a single premature beat in the isolated left atrium of the rabbit. I. Circus movement as a consequence of unidirectional block of the premature impulse. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 5:303-8

Allessie, MA, Lammers, WJ, Bonke, FI (1985) Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Cardiac Arrhythmias, Zipes, DP, Jalife, J (Eds), Grune and Stratton, Orlando. 265-76

Attuel, P, Childers, R, Cauchemez, B, Poveda, J, Mugica, J, Coumel, P (1982) Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. Int J Cardiol 2(2):179-97

Avitall, B, Helms, R, Chiang, W (1995) Nonlinear atrial radiofrequency lesions are arrhythmogenic: A study of skipped lesions in the normal atria. Circulation 92(1):256

Benjamin, EJ, D'Agostino, RB, Belanger, AJ, Wolf, PA, Levy, D (1995) Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 92(4):835-41

Bonke, FI, Allessie, MA, Bouman, LN (1975) Reentry in the atrium. *Bull Schweiz Akad Med Wiss* 31(1-3):33-44

Borggrefe, M, Budde, T, Podczeck, A, Breithardt, G (1987) High frequency alternating current ablation of an accessory pathway in humans. *J Am Coll Cardiol* 10(3):576-82

Borrelli, MJ, Wong, RS, Dewey, WC (1986) A direct correlation between hyperthermia-induced membrane blebbing and survival in synchronous G1 CHO cells. *J Cell Physiol* 126(2):181-90

Brand, FN, Abbott, RD, Kannel, WB, Wolf, PA (1985) Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *Jama* 254(24):3449-53

Brugada, P, de Swart, H, Smeets, J, Wellens, HJ (1990) Transcoronary chemical ablation of atrioventricular conduction. *Circulation* 81(3):757-61

Buxton, AE, Waxman, HL, Marchlinski, FE, Josephson, ME (1984) Atrial conduction: effects of extrastimuli with and without atrial dysrhythmias. *Am J Cardiol* 54(7):755-61

Cobb, FR, Blumenschein, SD, Sealy, WC, Boineau, JP, Wagner, GS, Wallace, AG (1968) Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. *Circulation* 38(6):1018-29

Cox, JL, Boineau, JP, Schuessler, RB, Ferguson, TB, Jr., Cain, ME, Lindsay, BD, Corr, PB, Kater, KM, Lappas, DG (1991) Operations for atrial fibrillation. Clin Cardiol 14(10):827-34

Cox, JL, Schuessler, RB, Cain, ME, Corr, PB, Stone, CM, D'Agostino, HJ, Jr., Harada, A, Chang, BC, Smith, PK, Boineau, JP (1989) Surgery for atrial fibrillation. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1(1):67-73

Eick, O, Demolin, J, Koulik, E, Münch, K, Hendriks, M, Lindemans, F. (2001) Heat induced Protein Denaturation, not Activation of the Coagulation System, causes Deposits on Electrodes during Radiofrequency Ablation(abstract). Deutsche Zeitschrift für Kardiologie

Epstein, M, Knapp, L, Martindill, M, Lulu, J, Triedman, J, Calkins, H, Huang, S, Walsh, E, Saul, J (1996) Embolic complications associated with radiofrequency catheter ablation. Atakr Investigator Group. 77(8):655-8

Everett, TH, Li, H, Mangrum, JM, McRury, ID, Mitchell, MA, Redick, JA, Haines, DE (2000) Electrical, morphological, and ultrastructural remodelling and reverse remodelling in a canine model of chronic atrial fibrillation. Circulation 102(12):1454-60

Feinberg, WM, Blackshear, JL, Laupacis, A, Kronmal, R, Hart, RG (1995) Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med 155(5):469-73

Gallagher, JJ, Svenson, RH, Kasell, JH, German, LD, Bardy, GH, Broughton, A, Critelli, G (1982) Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. N Engl J Med 306(4):194-200

Gillette, PC, Swindle, MM, Thompson, RP, Case, CL (1991) Transvenous cryoablation of the bundle of His. *Pacing Clin Electrophysiol* 14(4 Pt 1):504-10

Godfredsen, J (Ed.). (1975) Atrial fibrillation -aetiology, course and prognosis: a follow-up of 1212 patients. University of Denmark, Copenhagen, Denmark

Haines, DE (1995) The biophysics and pathophysiology of lesion formation during radiofrequency catheter ablation. In: DP Zipes, J Jalife (Ed.) *Cardiac electrophysiology: From cell to bedside* 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders:1442-52

Haines, DE, Verow, AF (1990) Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Circulation* 82(3):1034-8

Haines, DE, Watson, DD (1989) Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. *Pacing Clin Electrophysiol* 12(6):962-76

Haissaguerre, M, Gencel, L, Fischer, B, Le Metayer, P, Poquet, F, Marcus, FI, Clementy, J (1994) Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5(12):1045-52

Haissaguerre, M, Jais, P, Shah, DC, Gencel, L, Pradeau, V, Garrigues, S, Chouairi, S, Hocini, M, Le Metayer, P, Roudaut, R, Clementy, J (1996) Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7(12):1132-44

Haissaguerre, M, Warin, JF, Lemetayer, P, Saoudi, N, Guillem, JP, Blanchot, P (1989) Closed-chest ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *N Engl J Med* 320(7):426-33

Hart, RG, Pearce, LA, Rothbart, RM, McAnulty, JH, Asinger, RW, Halperin, JL (2000) Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *J Am Coll Cardiol* 35(1):183-7

He, DS, Zimmer, JE, Hynynen, K, Marcus, FI, Caruso, AC, Lampe, LF, Aguirre, ML (1995) Application of ultrasound energy for intracardiac ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 16(7):961-6

Hess, R, Lamb, L (1962) Electrocardiographic findings in 122.043 individuals. *Circulation* 25:947

Hindricks, G, Haverkamp, W, Gulker, H, Rissel, U, Budde, T, Richter, KD, Borggrefe, M, Breithardt, G (1989) Radiofrequency coagulation of ventricular myocardium: improved prediction of lesion size by monitoring catheter tip temperature. *Eur Heart J* 10(11):972-84

Huang, SK, Bharati, S, Graham, AR, Lev, M, Marcus, FI, Odell, RC (1987) Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy-- a new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 9(2):349-58

Huang, SK, Bharati, S, Lev, M, Marcus, FI (1987) Electrophysiologic and histologic observations of chronic atrioventricular block induced by closed-chest catheter desiccation with radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol* 10(4 Pt 1):805-16

Huang, SK, Graham, AR, Wharton, K (1988) Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations. *Pacing Clin Electrophysiol* 11(4):449-59

Jais, P, Haissaguerre, M, Shah, DC, Takahashi, A, Hocini, M, Lavergne, T, Lafitte, S, Le Mouroux, A, Fischer, B, Clementy, J (1998) Successful irrigated-tip catheter ablation of atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation* 98(9):835-8

Jessurun, ER, van Hemel, NM, Defauw, JA, Stofmeel, MA, Kelder, JC, de la Riviere, AB, Ernst, JM (2000) Results of maze surgery for lone paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 101(13):1559-67

Kannel, WB, Abbott, RD, Savage, DD, McNamara, PM (1983) Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 106(2):389-96

Kopecky, SL, Gersh, BJ, McGoon, MD, Whisnant, JP, Holmes, DR, Jr., Ilstrup, DM, Frye, RL (1987) The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 317(11):669-74

Lammers, WJ, Allessie, MA (1993) Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects. *Herz* 18(1):1-8

Lepock, JR, Cheng, KH, Al-Qysi, H, Kruuv, J (1983) Thermotropic lipid and protein transitions in chinese hamster lung cell membranes: relationship to hyperthermic cell killing. *Can J Biochem Cell Biol* 61(6):421-7

Littmann, L, Svenson, RH, Tomcsanyi, I, Hehrlein, C, Gallagher, JJ, Bharati, S, Lev, M, Splinter, R, Tatsis, GP, Tuntelder, JR (1991) Modification of atrioventricular node

transmission properties by intraoperative neodymium-YAG laser photocoagulation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 17(3):797-804

McRury, ID, Haines, DE (1998) Efficacy of multiple ring and coil electrode radiofrequency ablation catheters for the creation of long linear lesions in the atria. *Med Eng Phys* 20(8):551-7

McRury, ID, Panescu, D, Mitchell, MA, Haines, DE (1997) Nonuniform heating during radiofrequency catheter ablation with long electrodes: monitoring the edge effect. *Circulation* 96(11):4057-64

Moe, GK (1962) On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 140:183

Moe, GK (1968) A conceptual model of atrial fibrillation. *J Electrocardiol* 1(2):145-6

Nakagawa, H, Yamanashi, WS, Pitha, JV, Arruda, M, Wang, X, Ohtomo, K, Beckman, KJ, McClelland, JH, Lazzara, R, Jackman, WM (1995) Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 91(8):2264-73

Nath, S, Lynch, C, 3rd, Whayne, JG, Haines, DE (1993) Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation. *Circulation* 88(4 Pt 1):1826-31

Petersen, HH, Chen, X, Pietersen, A, Svendsen, JH, Haunso, S (1998) Lesion size in relation to ablation site during radiofrequency ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 21(1 Pt 2):322-6

Psaty, BM, Manolio, TA, Kuller, LH, Kronmal, RA, Cushman, M, Fried, LP, White, R, Furberg, CD, Rautaharju, PM (1997) Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 96(7):2455-61

Scheinman, MM, Morady, F, Hess, DS, Gonzalez, R (1982) Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *Jama* 248(7):851-5

Sealy, WC, Hattler, BG, Jr., Blumenschein, SD, Cobb, FR (1969) Surgical treatment of Wolff-Parkinson-White syndrome. *Annals of thoracic surgery*, 8(1):1-11

Streffer, C (1988) Aspects of metabolic change after hyperthermia. *Recent Results Cancer Res* 107:7-16

Strohbehn, JW (1986) Temperature distribution from RF electrode hyperthermia system: theoretical predictions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12(2):293

Swartz, J, Pellersels, G, Silvers, J (1994) A catheter-based curative approach to chronic atrial fibrillation in humans.(Abstr). *Circulation* 90:1335

Tsang, TS, Barnes, ME, Bailey, KR, Leibson, CL, Montgomery, SC, Takemoto, Y, Diamond, PM, Marra, MA, Gersh, BJ, Wiebers, DO, Petty, GW, Seward, JB (2001) Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 76(5):467-75

Vaziri, SM, Larson, MG, Benjamin, EJ, Levy, D (1994) Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 89(2):724-30

Warters, RL, Brizgys, LM, Axtell-Bartlett, J (1985) DNA damage production in CHO cells at elevated temperatures. *J Cell Physiol* 124(3):481-6

Whayne, JG, Nath, S, Haines, DE (1994) Microwave catheter ablation of myocardium in vitro. Assessment of the characteristics of tissue heating and injury. *Circulation* 89(5):2390-5

Wittkampf, FH, Hauer, RN, Robles de Medina, EO (1989) Control of radiofrequency lesion size by power regulation. *Circulation* 80(4):962-8

Zweifach (1964) Modern Drugs and urinary infection. *Proc Soc Exp Biol Med* 76:(46):400

Danksagung

Ich danke Herrn **Professor Dr. med. Thomas Meinertz** für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung der Arbeit.

Herrn **Dr. med. Christian Weiß** für die Betreuung der praktischen Versuchsdurchführung und die Korrektur der Arbeit.

Professor Dr. med. Stefan Willems für viele nützliche Tipps bei der Umsetzung dieser Studie.

Meinen Eltern **Renate** und **Dr. med. Jürgen Thuneke** für ihre Unterstützung und Geduld.

Frau **Dr. med. dent. Susanne Effenberger** für ihre Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit.

Herrn **Gerrit Horwege** für seine Hilfe bei der Erstellung der Illustrationen.

Lebenslauf

Felix Thuneke, geb. am 01.11.1971 in Magdeburg

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1978 – 1984	Grundschule und Polytechnische Oberschule
1984 – 1991	Gymnasium Hamburg –Eppendorf
1991	Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

1991 – 1993	Unterroffizier im Sanitätsdienst der Bundeswehr
-------------	---

Studium:

1993 – 2000	Humanmedizin Universität Hamburg
08/1995	Ärztliche Vorprüfung
08/1996	1. Staatsexamen
10/1999	2. Staatsexamen
08/2000	3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang:

08/2000 – 02/2002	Arzt im Praktikum (AiP), Medizinische Klinik III, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
02/2002	Vollapprobation als Arzt
seit 02/2002	Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Medizinische Klinik III, Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf

Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

.....

Felix Thuneke