

Universitäres Herzzentrum Hamburg (UHZ) - Klinik für Kardiologie mit  
Schwerpunkt Elektrophysiologie des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Willems)

**Vergleich verschiedener Kathetertypen zur Ablation von  
typischem Vorhofflattern**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin,  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Katharina Kirschneck  
aus Hamburg

Hamburg, 2009

Meinen geduldigen Eltern in tiefem Dank gewidmet

Angenommen von der Medizinischen Fakultät  
der Universität Hamburg am: 11.01.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen  
Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. St. Baldus  
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. H. Ehmke  
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: PD Dr. A. Dodge-Khatami

**Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
Art.	Artikel
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrioventrikular
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CA	Kalifornien
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ca.	zirka
cGy $\text{cm}^2$	Zentigrayquadratzentimeter (Strahlendosis)
cm	Zentimeter
Cl	Chlor
d	Tag
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
EP	Elektrophysiologie
et al.	und andere
etc	et cetera
F	French (Maßeinheit)
Fa.	Firma
HFC	Hochfrequenzstromapplikation
Hrsg.	Herausgeber
h	Stunde
I.E.	internationale Einheit
INR	internationale normalisierte Ratio
i.v.	intravenös
KHK	koronare Herzkrankheit
max.	maximal
Min	Minuten
min.	mindestens
mg	Milligramm

---

ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol /l	Millimol pro Liter (Molare Konzentration)
ms	Millisekunde
Na	Natrium
Nr.	Nummer
PQ-Zeit	Intervall vom Beginn der P-Welle bis zum Beginn der Q-Welle im EKG
PR-Intervall	Intervall zwischen Beginn der P-Welle und Maximum der R-Zacke
P	Wahrscheinlichkeit
p.o.	per os
QRS-Komplex	sog. Kammerkomplex im EKG; Intervall vom Beginn der Q-Welle bis zum Ende der R-Welle
QT-Zeit	Intervall vom Beginn der Q-Welle bis zum Ende der T-Welle
s	Sekunde
Sek.	Sekunden
sog.	so genannt
Tab.	Tabelle
UK	Großbritannien
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WPW-Syndrom	Wolf-Parkinson-White-Syndrom
Ws	Wattsekunde
z.B.	zum Beispiel

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>I</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
1.1 Vorhofflattern .....	5
1.1.1 Pathophysiologie .....	5
1.1.2 Ätiologie und Prävalenz.....	9
1.1.3 Klinisches Bild, Diagnostik und Differenzialdiagnose .....	10
1.1.4 Therapie .....	11
1.1.4.1 Pharmakologische Therapie.....	12
1.1.4.2 Interventionelle Therapie .....	13
1.2 Entwicklung der Katheterablation des typischen Vorhofflatterns .....	14
1.3 Die Ablationskatheter .....	17
1.4 Ziel der Arbeit.....	18
<b>2 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>19</b>
2.1 Material.....	19
2.1.1 Katheter.....	19
2.1.2 Geräte.....	21
2.1.3 Standardeinstellungen.....	21
2.1.4 Medikamente.....	22
2.2 Methoden .....	22
2.2.1 Patienten.....	22
2.2.2 Behandlungsablauf .....	23
2.2.3 Datenerfassung .....	25
2.2.4 Statistische Auswertung.....	26
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>27</b>
3.1 Die drei Studienarme.....	27
3.2 Der primäre Endpunkt.....	28
3.2.1 Patienten mit und ohne erzieltm bidirektionalen Isthmusblock .....	29
3.3 Die sekundären Endpunkte .....	30
3.3.1 Hochfrequenzstromapplikationen (HFC) .....	30
3.3.2 Kumulative Energie.....	31
3.3.3 Dauer der Prozedur.....	32
3.3.4 Röntgendurchleuchtungszeit.....	33
3.3.5 Flächendosisprodukt.....	34

---

<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>35</b>
4.1	Erreichen des bidirektionalen Isthmusblocks (primärer Endpunkt).....	35
4.2	Sekundäre Endpunkte.....	39
4.3	Kosten.....	42
4.4	Lebensqualität .....	43
4.5	Patientenkollektive .....	43
4.6	Limitationen der Studie .....	43
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>48</b>
6.1	Abbildungsverzeichnis .....	56
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG</b> .....	<b>58</b>
8.1	Lebenslauf.....	58
8.2	Erklärung .....	59

## 1 Einleitung

### 1.1 Vorhofflattern

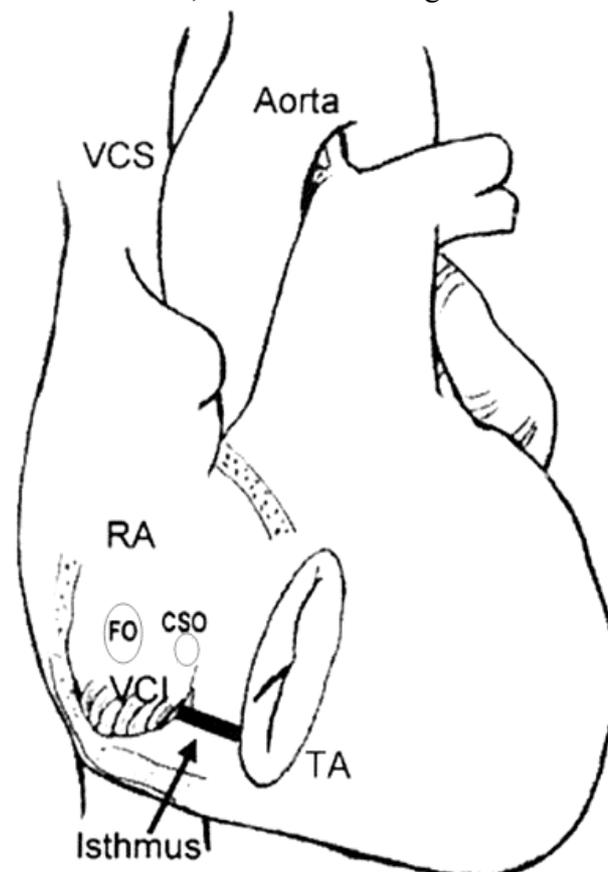
Jolly und Ritchy [29] definierten 1911 zum ersten Mal eine Herzrhythmusstörung, die im EKG durch ein gleichmäßiges „Sägezahnmuster“ der Vorhoferregung gekennzeichnet ist, als „atrial flutter“ oder Vorhofflattern [39].

Bereits 1906 wurde von Mayer et al. [38] das Ringmodell des Reentrys bei typischem Vorhofflattern beschrieben.

#### 1.1.1 Pathophysiologie

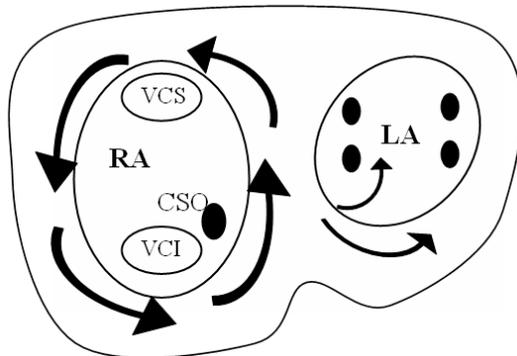
Die Basis für die Entstehung typischen Vorhofflatterns ist ein Areal verlangsamter Erregungsleitung im Isthmus zwischen der Vena cava inferior und dem Trikuspidalklappenannulus, dem kavotrikuspiden Isthmus (Abb.1) [32].

Diese Verlangsamung blockiert die Erregungsausbreitung im rechten Vorhof unidirektional, wird deshalb retrograd überwunden. Während der dabei entstehenden Erregungsverzögerung werden die Vorhöfe wieder erregbar; was seinerseits die verfrühte und schließlich kreisende Vorhoferregung verursacht [32]. Die Erregungsüberleitung vom Vorhof auf die Ventrikel erfolgt meistens regelmäßig im Verhältnis 2:1, 3:1 oder 4:1 antegrad und fast immer tachykard [39].

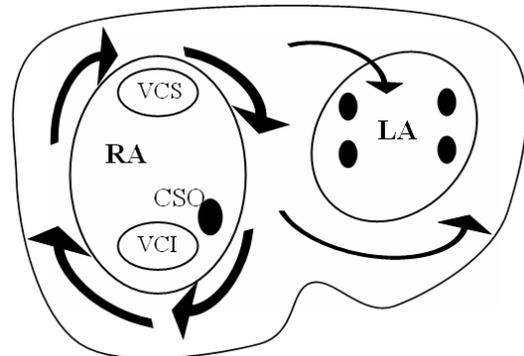


*Abbildung 1: Den anatomischen Verhältnissen entsprechendes Schema mit Sicht auf den Isthmus (Pfeil; zwischen Trikuspidalklappenannulus (TA) und Vena cava inferior (VCI)). Die schwarze Linie zeigt die Ablationslinie bei kavotrikuspidaler Isthmusablation. RA = Rechtes Atrium, FO = Fossa ovalis, CSO = Koronarvenensinusostium, VCS = Vena cava superior, nach [32].*

Das *typische*, rechtsatriale Vorhofflattern verläuft als Makro-Reentry entweder im Uhrzeigersinn („clockwise“) oder gegen den Uhrzeigersinn („counterclockwise“) um den Trikuspidalklappenannulus herum und passiert den kavotrikuspiden Isthmus. Es stellt sich in einer konstanten P-Wellen-Morphologie dar [39].



*Abbildung 2: Gegen den Uhrzeigersinn laufendes typisches Flattern um den Trikuspidalklappenannulus*  
*RA = rechtes Atrium,*  
*LA = linkes Atrium,*  
*CSO = Koronarvenensinusostium,*  
*VCI = Vena cava inferior,*  
*VCS = Vena cava superior nach [32].*



*Abbildung 3: Im Uhrzeigersinn laufendes typisches Flattern um den Trikuspidalklappenannulus nach [32].*

Die häufigste Variante des *typischen* Vorhofflatterns ist *entgegen* dem Uhrzeigersinn gerichtet. Es zeigt im EKG das charakteristische, negative Sägezahnmuster in den Ableitungen II, III und aVF (Abb. 4) [39].

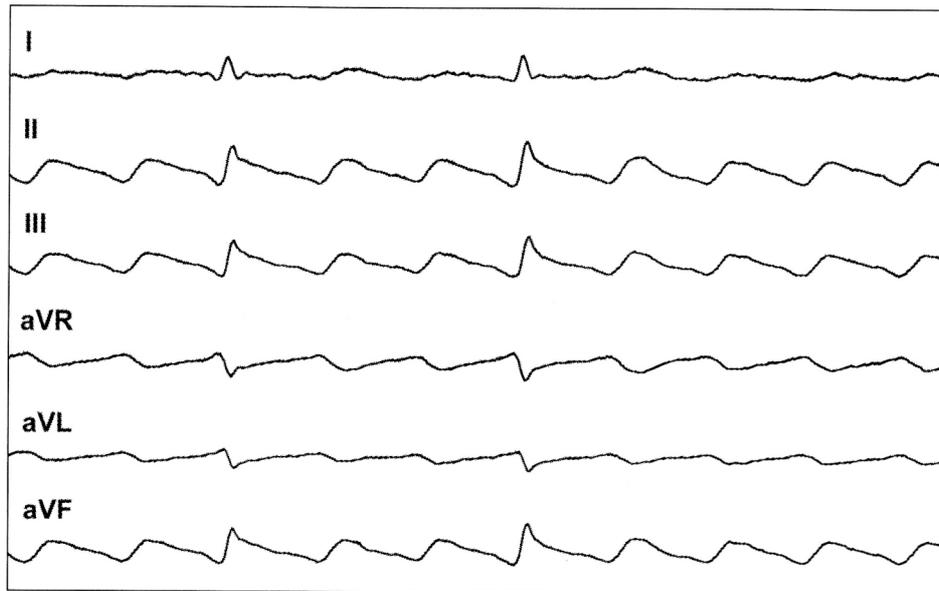


Abbildung 4: EKG des gegen den Uhrzeigersinn „counterclockwise“ laufenden typischen Vorhofflattern aus [39].

Das Makro-Reentry zeichnet sich dadurch aus, dass die Erregung an der rechten freien Atriumwand kraniokaudal bis zum kavotriluspiden Isthmus und anschließend kaudokraniel entlang des Septums läuft. Nach anterior wird die Erregung durch den Trikuspidalklappenannulus, nach posterior durch die Crista terminalis begrenzt. Kaudal, auf die Klappenebene projiziert, verläuft die Erregung gegen den Uhrzeigersinn und erhält daher ihre Bezeichnung [32].

Die eben beschriebenen anatomischen Substrate bilden auch die Begrenzung für *typisches, mit dem Uhrzeigersinn laufendes Vorhofflattern* (siehe Abb. 3) [32, 39]. Es bildet sich elektrokardiographisch in kleineren, positiven Flutterwellen in den Ableitungen II, III und aVF, sowie in weiten, negativen Flutterwellen in V1 (Abb. 5) ab [39].

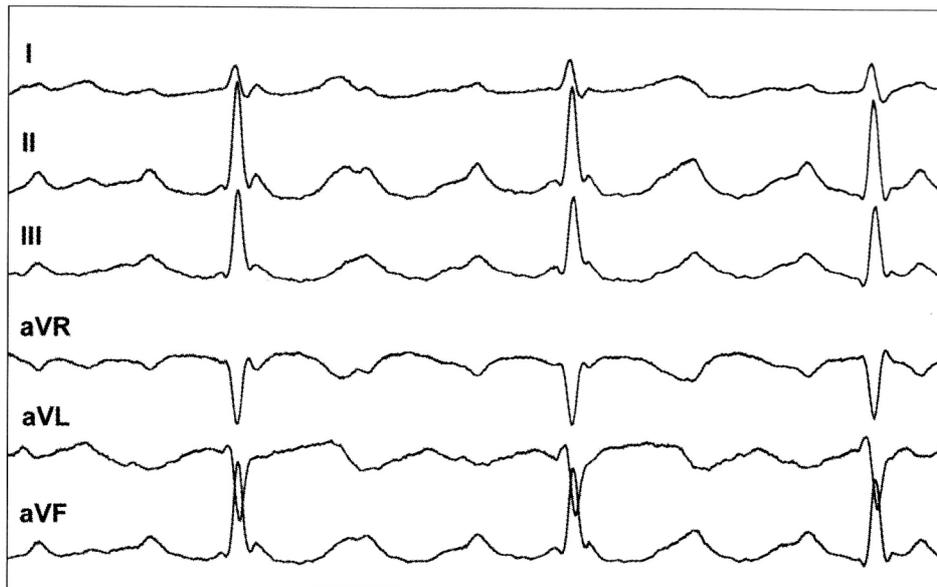


Abbildung 5: EKG des mit dem Uhrzeigersinn „clockwise“ laufenden typischen Vorhofflattern aus [39].

Das selten vorkommende *atypische* Vorhofflattern kann durch Lower- und Upperloop-Reentry im rechten Atrium [26, 58] verursacht sein. Dies sind kreisende Erregungen, die in der Regel nur für wenige Minuten stabil sind [19].

Als eine der möglichen Ursachen für atypisches Vorhofflattern gilt, dass die Erregung durch eine Narbe, z.B. nach kardiochirurgischen Eingriffen, in eine kreisende Bewegung im Sinne eines Makro-Reentry gezwungen wird. Dies tritt häufig erst mehrere Jahre bis Jahrzehnte nach kardio-chirurgischen Operationen auf (Abb. 6) [9, 40], z.B. nach Eingriffen nach Mustard, Senning oder Fontan, bei denen Atriotomienarben entstehen [66].

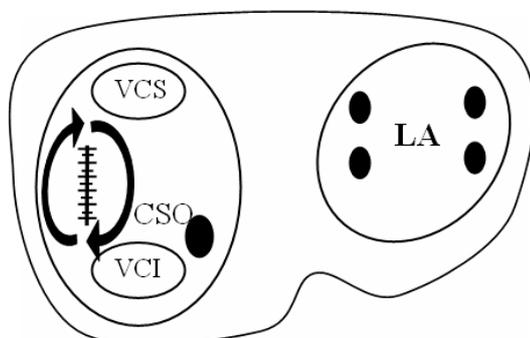


Abbildung 6: Inzisionales Vorhofflattern nach [32].

Atypisches Vorhofflattern kommt nach Földesi et al. [19] bei ca. 10 % aller von Vorhofflattern betroffenen Patienten vor, von denen die meisten vorangehende kardiale Erkrankungen haben. Er beschreibt in seinen Fällen, dass die Erregung um die Mitralklappe, das linksatriale Dach, die Pulmonalvenen oder eine andere elektrisch stille, nicht leitende Zone kreist (Abb. 7) [14, 40, 66].

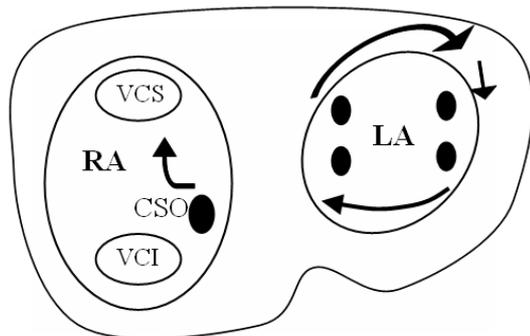


Abbildung 7: Atypisches linksatriales Vorhofflattern [32].

Bei strukturellen Herzerkrankungen wie koronarer Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Perikarditis/Myokarditis, Klappenvitium und nach Herzinfarkt wird die Stabilität der Makro-Reentry durch krankheitsbedingte, zusätzliche, langsamer leitende, fibrotische Areale noch gesteigert [7].

### 1.1.2 Ätiologie und Prävalenz

Laut vorsichtigen Schätzungen leiden ca. 1 % der Erwachsenen an supraventrikulären Tachykardien [66].

Vorhofflimmern ist dabei die häufigste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung mit einer Inzidenz von 0,5 % aller Erwachsenen und 4 % der über 60 jährigen [66].

Vorhofflattern tritt ca. 10 mal seltener auf als Vorhofflimmern [13]. Die Häufigkeit nimmt von einer Inzidenz von 1:20 000 bei unter 50 jährigen auf 1:170 bei den über 80 jährigen zu [20]. Bei hospitalisierten Patienten wird die Inzidenz mit 1:83 bis 1:238 angegeben. Männer sind 2,5 mal so häufig von Vorhofflattern betroffen wie Frauen [42]. Paroxysmales Vorhofflattern ist häufiger als persistierendes. Die Prävalenz liegt bei ca. 0,5 % in der Population der über 60 jährigen [33]. Erkrankungen, die mit einer Rechtsherzbelastung und rechtsatrialer Dilatation

einhergehen, wie z.B. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), Mitralklappen- und Trikuspidalklappenfehler, prädisponieren für die Entstehung des Vorhofflatters [20].

*Atypisches* Vorhofflattern ist in einem Prozentsatz von ca. 40 % mit dem Auftreten von Vorhofflimmern vergesellschaftet [39]. Möglicherweise fördert chronisches Vorhofflattern elektrisches Remodelling und somit das Auftreten von Vorhofflimmern [59]. Inzisionales Vorhofflattern macht ca. ein Drittel aller postoperativen Arrhythmien aus [39].

Auch im Rahmen einer Hyperthyreose kann es zu Vorhofflattern kommen [39].

Herzgesunde Patienten können auch ohne Vorerkrankung davon betroffen sein [21].

### 1.1.3 Klinisches Bild, Diagnostik und Differenzialdiagnose

Das klinische Bild des Vorhofflatters kann sehr vielgestaltig sein. Einige Patienten fühlen sich subjektiv stark beeinträchtigt, bei anderen verläuft diese Herzrhythmusstörung ohne subjektive Symptome, und das Vorhofflattern wird zufällig in einem Routine-EKG entdeckt. Typisch sind Symptome wie Palpitationen, „Herzstolpern“, Dyspnoe, Brustschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Leistungsminderung [39].

Vorhofflattern wird durch das EKG festgestellt. Dabei kann eine 2:1-Überleitung die Diagnose erschweren. Vagale Manöver, wie z.B. Karotissinusmassage oder der Einsatz von Adenosin, demaskieren die Flatterwellen. Meist liegt bei einer 2:1 Überleitung eine Kammerfrequenz von ca. 150 /Min vor [39].

Des Weiteren sind differenzialdiagnostisch die verschiedenen Vorhofflattertypen voneinander abzugrenzen, da nur bei *typischem* Vorhofflattern eine kavitrikuspide Katheterablation zu einer Rezidivfreiheit führt. Auch andere durch Makro-Reentry bedingte supraventrikuläre Tachykardien, wie das Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom) oder die AV-Knoten-Reentry-Tachykardien müssen abgegrenzt werden.

Schließlich ist das Vorhofflimmern (Abb. 8) zu spezifizieren, da diesem kein Makro-Reentry zu Grunde liegt. Es zeichnet sich im EKG durch eine absolute Arrhythmie und unregelmäßige Flimmerwellen aus. Am besten sind diese in den Ableitungen II und V1 zu erkennen. Sie entstehen durch unkoordinierte fokale Erregung der Atrien, deren Ursprung sich hauptsächlich in den Pulmonalvenen befindet [22]. Vorhofflimmern kann durch Gabe von Antiarrhythmika, durch Kardioversion und durch Pulmonalvenenisolation behandelt werden [7, 39, 40].

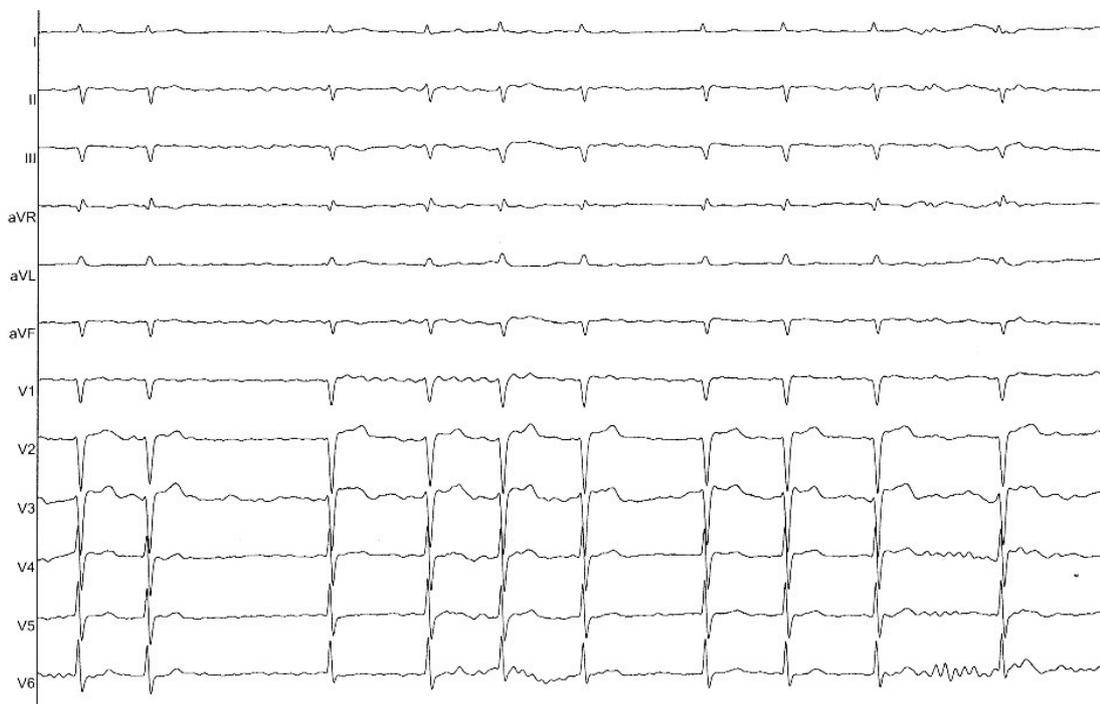


Abbildung 8: Vorhofflimmern, mit unregelmäßigen Flimmerwellen und RR-Intervall.

#### 1.1.4 Therapie

Die Therapieziele sind:

- Beseitigung des Vorhofflatterns
- Frequenzkontrolle
- Rezidivprophylaxe.

Man setzt interventionelle und pharmakologische Mittel ein [7].

#### 1.1.4.1 Pharmakologische Therapie

Die *pharmakologische Kardioversion* verändert die elektrophysiologischen Leitungseigenschaften der Atrien, so dass das Makro-Reentry unterbrochen und somit das Vorhofflattern akut terminiert wird. Dafür kommen Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika in Betracht. Die pharmakologische Kardioversion ist innerhalb der ersten 7 Tage nach Auftreten des Vorhofflatterns am effektivsten [39]. Ohne dauerhafte Gabe von Antiarrhythmika treten nach 6 Monaten bei ca. 50 % und nach 12 Monaten bei 60-70 % der Patienten Rezidive auf [39].

Die *pharmakologische Dauerbehandlung* zur Unterdrückung des Vorhofflatterns oder zur Ventrikelfrequenzkontrolle wird wegen der erheblichen Nebenwirkungen der Antiarrhythmika nur noch selten eingesetzt [7, 32, 39]. Zudem ist sie im Vergleich mit einer frühzeitigen Isthmusablation zur Rezidivprophylaxe weniger effektiv. Auch verursacht sie häufigere Rezidive, Rehospitalisierung und geringere Lebensqualität für die Patienten [41]. Deshalb halten Natale et al. [41] die pharmakologische Dauerbehandlung nur für indiziert, wenn die Hochfrequenzstromablation nicht möglich oder nicht gewünscht ist.

Versagen alle therapeutischen Maßnahmen und wird das Vorhofflattern chronisch, sollten die Patienten eine *Antikoagulantientherapie* erhalten, da ihr klinisch relevantes Embolierisiko (von 6-7 %) so um ca. 68 % gesenkt werden kann [42]. Bei Patienten mit Vorhofflattern und zusätzlicher Herzinsuffizienz steigt das Risiko für thromboembolische Ereignisse auf 11 % an [42].

Bei Patienten, die aufgrund von Vorhofflattern kardiovertiert werden, treten ohne Antikoagulantien in 2,4 % Thromboembolien auf [39]. Omran et al. [42] halten deswegen vor Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch Kardioversion oder Katheterablation selbst eine Antikoagulation für eine Dauer von drei bis vier Wochen für sinnvoll. Alternativ kann zum Ausschluss von atrialen Thromben vor Konversion eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden [39].

Es empfiehlt sich die übliche Therapie für eine kurzfristige Antikoagulation mit Acetylsalicylsäure (ASS) in niedriger Dosierung (100 mg /d) und Heparin.

Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon), deren volle Wirkung erst nach ca. 48-72 Stunden erreicht ist, sind eher zur Langzeittherapie geeignet. Die Dosierung wird in Abhängigkeit von Quickwert und INR verändert. Bei Vorhofflimmer- und Vorhofflatterpatienten sollte der INR zur adäquaten Antikoagulation zwischen 2,0 und 3,0 liegen [30].

Niedermolekulare Heparine senken periinterventionell das Risiko der Patienten, durch die Katheterablation eine Thromboembolie zu erleiden [39]. Bei geringem Risiko reicht eine Dosierung von 2000 bis 2500 I.E. täglich aus, bei Patienten mit größerem Risiko kann die Dosis auf 5000 I.E. erhöht werden [30]. Erhöht ist das Risiko für diejenigen, die älter als 65 Jahre sind und unter Begleiterkrankungen wie KHK, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus leiden [39].

#### 1.1.4.2 Interventionelle Therapie

Die *Katheterablation* gilt bei *typischem* Vorhofflattern als Therapie der ersten Wahl [41]. Sie beendet Vorhofflattern akut und ist eine wirksame Rezidivprophylaxe, indem sie das Substrat des Vorhofflatterns beseitigt [19, 33, 61, 66].

Weniger effektiv ist die *atriale Überstimulation* beim Vorhofflattern. Indiziert ist sie im Notfall bei kreislaufinstabilen Patienten mit hohen Herzfrequenzen und/oder Kontraindikationen gegen eine pharmakologische Konversion. Dabei wird über eine transösophageal eingebrachte Sonde oder über einen perkutan eingeführten atrialen Katheter das Herz mit schnellen elektrischen Stromimpulsen stimuliert. Die so akut bewirkten Konversionsraten liegen bei 50-70 %. Häufig wird vorübergehendes Vorhofflimmern induziert, ehe sich wieder ein Sinusrhythmus einstellt [39].

Eine Alternative zu dieser Notfalltherapie ist die *externe elektrische Kardioversion*. Unter Kurznarkose (Etomidat oder Propofol) wird über zwei Paddel oder Klebeelektroden auf der Brust ein Stromstoß abgegeben. Meist ist eine Energie von 50-100 J ausreichend, um das Vorhofflattern zu konvertieren. Ist der erste Stromstoß nicht erfolgreich, können weitere mit höherer Energie erfolgen [39].

## 1.2 Entwicklung der Katheterablation des typischen Vorhofflatterns

In den 1980er Jahren wurde die His-Bündel-Ablation durch Gleichstrom-Schocks mit anschließender Schrittmacherimplantation als einzig mögliche intrakardial ansetzende Therapie des Vorhofflatterns eingesetzt [52]. 1990 untersuchten Saoudi et al. das Atrium auf geeignete Zonen zur Unterbrechung des Makro-Reentry mit Erhalt des AV-Knotens [50]. Sie fanden diese Zone im kaudalen posterioren septalen rechten Atrium. Hier konnte mit Hilfe eines Stromstoßes das Vorhofflattern beendet werden [50]. Touboul et al. fanden zusätzlich Zonen der schwächeren Erregungsverlangsamung und -fragmentierung im hohen lateralen Anteil des rechten Atriums. Sie wählten für die erfolgreiche Stromstoßabgabe ebenfalls die kaudale posteriore Position des rechten septalen Atriums [63].

Cosio et al. [11] beschrieben 1993 erstmalig die anatomisch geführte, lineare Isthmusablation zur Behandlung des *typischen* Vorhofflatterns. Dabei hielten sie den kavotrikuspiden Isthmus, d.h. den schmalsten Abschnitt des Makro-Reentry, für besonders geeignet, da er durch die oben beschriebenen, anatomischen Strukturen gut begrenzt wird. Andere Arbeitsgruppen [6, 54] bestätigten die Effektivität dieser *kavotrikuspiden Isthmusablation*.

Ursprünglich definierte man die während der Ablation stattfindende Konversion des Vorhofflatterns in den Sinusrhythmus und die anschließende Nicht-Induzierbarkeit des Vorhofflatterns als den prozeduralen Endpunkt. Diesen erreichte man damals schon in über 90 % [8]. Bei bis zu 30 % der Patienten kam es innerhalb der ersten drei Monate nach dem Eingriff zu Rezidiven. 5 Jahren später lag die Rezidivrate sogar bei 50 %. Da es sich bei den Rezidiven fast immer um denselben Vorhofflattertypus handelte wie vor der Isthmusablation, konnte man davon ausgehen, dass sich die pathologischen Erregungsmuster regeneriert hatten [37]. Folglich waren solche Rezidive durch eine erneute Ablation therapierbar, bei der in aller Regel nur wenige Impulsabgaben an den Kontinuitätslücken in der Ablationslinie zum Erfolg benötigt wurden. Auch Spätrezidive im Zeitraum nach 18 Monaten, die durch Leitungserholung im kavotrikuspiden Isthmus entstanden waren, sprachen auf eine Re-Ablation gut an [10, 23, 37].

Seitdem der bidirektionale Isthmusblock als primärer Endpunkt des Eingriffs gewählt wird, ist die Rezidivrate auf 9 % gesunken und die akute Erfolgsrate liegt weiterhin bei über 90 % [54, 56]. Diese läßt sich sogar auf 100% steigern, wenn nach der Ablation auf der gesamten Ablationslinie Doppelpotentiale mit einem zeitlichen Abstand  $> 110$  ms nachzuweisen sind. Tada et al. [60] zeigen nämlich, dass bei Stimulation im Koronarvenensinus (CSO Abb. 1) diese Doppelpotentiale der sicherste Nachweis für einen bidirektionalen Isthmusblock sind. Hingegen ist diesen Autoren zufolge von einer Lücke in der Ablationslinie auszugehen, wenn das Intervall der Doppelpotentiale kleiner als 90 ms ist (Abb. 9).

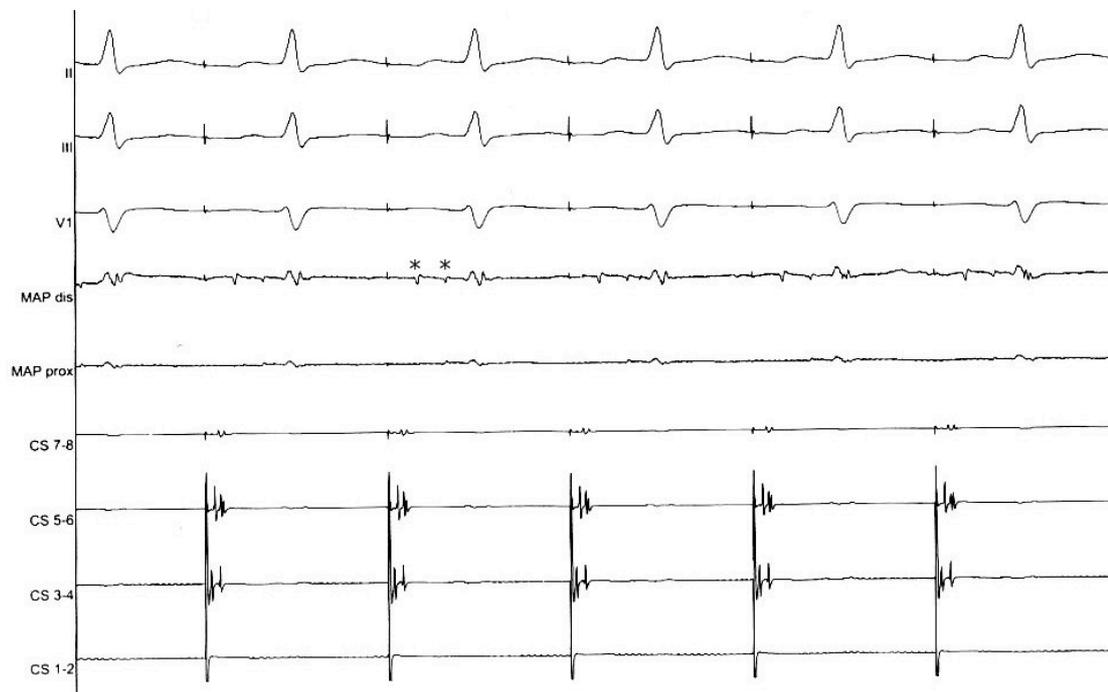


Abbildung 9: EKG-Ableitung bei bidirektionalem Isthmusblock: Doppelpotentiale (\*) am distalen Ablations-Katheter (MAP dis).

1998 beschrieben Shah et al. [57] mit dem *Differentialpacing* eine andere Technik, den bidirektionalen Isthmusblock nachzuweisen: Die Überleitungszeit zwischen dem lateralen Anteil der Ablationslinie wird zuerst vom Koronarvenensinus und danach vom Bereich des antero-lateralen linken Atriums aus gemessen. Die letztgenannte registrierte Zeit verkürzt sich im Vergleich zu der vorherigen, wenn durch den Block im kavotrikuspiden Isthmus keine Leitung mehr erfolgt und die Erregung den kaudokranielen Weg um den Trikuspidalklappenannulus herum über das Vorhofdach nehmen muss. Falls sich die registrierte Zeit vom antero-lateralen Atrium im Vergleich zur registrierten Zeit vom Koronarvenensinus verlängert, besteht eine

Leitungsverzögerung über den Isthmus durch eine Kontinuitätslücke. Diese muss gesucht und punktuell ablatiert werden, um den bidirektionalen Isthmusblock zu bewirken [15, 28].

1996 verwandten Cosio et al. [9] erstmalig das *Entrainment-Manöver* zu Beginn des Eingriffs, um die kavotrikuspide Isthmusabhängigkeit des Vorhofflatters nachzuweisen. Dabei wird eine intrakardiale Stimulation des unteren Isthmus vorgenommen, welche ca. 20-40 ms schneller ist als die Zykluslänge des Vorhofflatters. Anschließend wird das Post-Pacing-Intervall gestoppt, das ist die Zeit zwischen dem letzten stimulierten und dem ersten intrinsischen Signal, das am Stimulationskatheter ankommt. Das PPI muss mit der vorher gemessenen Zykluslänge des Vorhofflatters übereinstimmen oder darf nur um max. 10 ms abweichen, um sicher zu stellen, dass der Stimulationsort kritischer Bestandteil des Makro-Reentry ist [23].

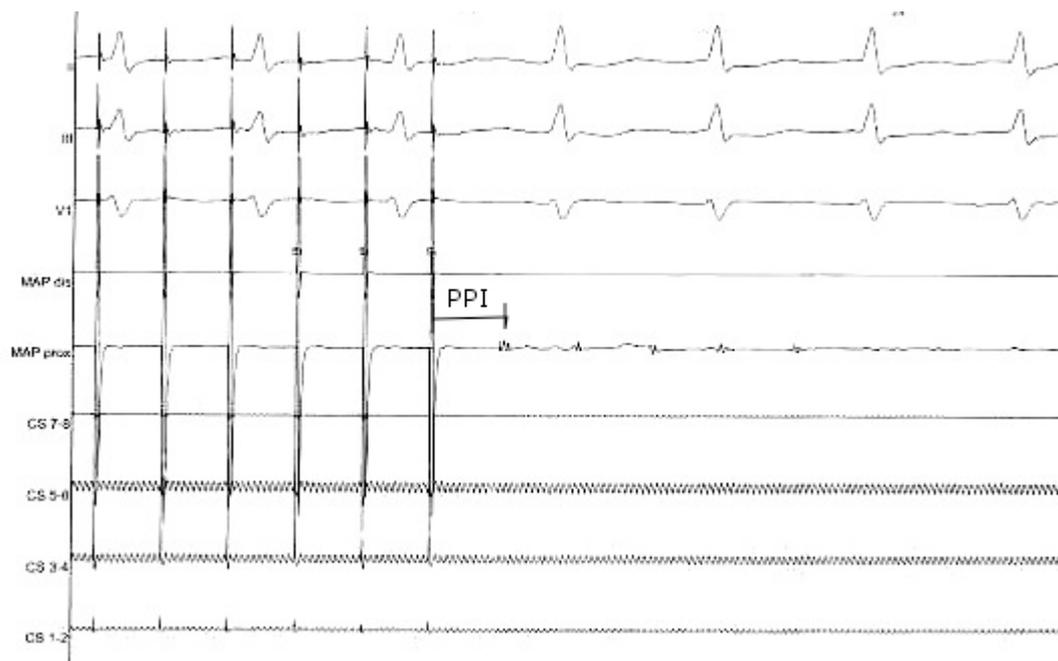


Abbildung 10: Darstellung des Entrainment-Manövers: Es wird über den proximalen Ablations-Katheter (MAP prox) stimuliert. Das anschließende Post-Pacing-Intervall (PPI) zwischen dem letzten stimulierten Impuls und dem ersten intrinsischen Signal am MAP prox stimmt mit der vorher gemessenen Zykluslänge überein.

Seit 1992 [16] bzw. 1993 [12] sind zwei verschiedene Techniken der Isthmusablation gebräuchlich: Bei der *Dragging-Technik* wird der Ablationskatheter während der Energieapplikation langsam über den Isthmus hinweggezogen. Begonnen wird die

Ablation nach kaudo-kranialer Überquerung des Trikuspidalklappenannulus, beendet wird sie bei Erreichen des Ostiums der Vena cava inferior. Dieser Vorgang wird so oft wiederholt, bis der Isthmusblock erzielt ist [17, 25]. Die „*Point-by-Point-Methode*“ verwendet dagegen einzelne Impulse, deren Dauer jeweils (meist 60 Sek.) festgelegt ist. Der Ablationskatheter wird erst nach einem Impuls bewegt und an einer neuen Stelle platziert [51, 61]. Diese Methode ist zu bevorzugen, wenn es z.B. nach Leitungserholung nötig ist, nochmals zu abladieren, weil die Impulse entlang der Ablationslinie punktgenau gesetzt werden können und nur die Kontinuitätslücke gefüllt werden muss [12].

Seit Einführung der kavotrikuspiden Isthmusablation sind folgende *Komplikationen* beschrieben worden:

- Hämatome in der Leiste,
- Ischämien mit transienter ST-Streckenhebung in den Hinterwandableitungen,
- AV-Blockierung, bis hin zum AV-Block III. Grades,
- Thrombosen,
- Lungenembolie,
- Schlaganfall,
- Perforation bis hin zur Herzbeutelamponade.

Darüber hinaus sind kurzzeitige Schmerzen oder vagale Reaktionen bis zum Sinusstillstand möglich. Insgesamt ist mit einer Komplikationsrate von ca. 2-5 % zu rechnen [39].

### **1.3 Die Ablationskatheter**

Cosio et al. [12] führen die ersten Isthmusablationen mit einem soliden 4 mm-Katheter durch. Rodriguez et al. [45] zeigen, dass ein 8 mm-Katheter mit geteilter Spitze einem 4 mm-Katheter vorzuziehen ist, da eine geringere Anzahl an Energieapplikationen bei kürzerer Röntgendurchleuchtungszeit nötig ist, um einen Isthmusblock zu erzielen. Feld et al. [17] stellen fest, dass ein 10 mm-Katheter im Vergleich zu einem 8 mm-Katheter die Anzahl der Energieapplikationen noch weiter reduziert, jedoch wird bei 85 % der Patienten eine Leistung von über 70 Watt benötigt, was die Gefahr von Komplikationen erhöht [37]. Jaïs et al. [28] kommen bei ihren Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass ein extern *gekühlter* Katheter bei

gleichbleibender Komplikationsrate effizienter (fast 100 %) als ein konventioneller Katheter ist.

Zur Zeit werden routinemäßig solide 8- oder vereinzelt 10-mm Platin-Iridium-Katheter verwendet [4, 17, 56]. Einige Kliniken benutzen extern gekühlte Katheter, die wesentlich teurer als konventionelle Katheter sind [28, 64]. Es wird versucht, die preisgünstigeren Kathetertypen durch Optimierung der Konstruktion [49], des Elektrodenmaterials [1, 2, 35] und der Energiequellen [62] in der Effizienz zu steigern.

#### **1.4 Ziel der Arbeit**

Das Ziel der Arbeit ist der klinische Vergleich der Wirksamkeit der kavotrikuspiden Isthmusablation durch einen neuentwickelten Katheter mit einer soliden 8 mm-Gold-Elektrode (AlCath LT 8 Gold®, Fa. Biotronik) oder durch einen gekühlten Katheter mit einer 3,5 mm-Elektrode (ThermoCool®, Fa. Cordis) oder durch einen Katheter mit einer soliden 8 mm-Platin-Iridium-Elektrode (AlCath LT 8®, Fa. Biotronik).

Folgende Fragen zur Wirksamkeit des Isthmusblocks sollen beantwortet werden:

- Gibt es Unterschiede in der Erfolgsrate der Erzielung eines bidirektionalen Isthmusblocks?
- Gibt es Unterschiede in der benötigten Anzahl der Energieapplikationen und der aufzuwendenden kumulativen Energie?
- Gibt es Unterschiede in der Dauer der Prozedur abhängig vom Typ des verwendeten Katheters?
- Waren die Röntgendurchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt vom Kathetertyp abhängig?
- Können retrospektiv Parameter auf Seiten der Patienten erkannt werden, die das Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks erschweren?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Material

#### 2.1.1 Katheter

##### *Ablationskatheter*

Cooled-Tip-Katheter ThermoCool<sup>®</sup> (Elektrodenlänge: 3,5mm, Durchmesser 7F), Art.-Nr: 35Q-57Q, Fa. Cordis, Miami Lake, USA,

Goldkatheter AlCath LT 8 Gold<sup>®</sup> (Elektrodenlänge: 8 mm, Durchmesser 7F), Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland

Platin-Iridium-Katheter AlCath LT 8<sup>®</sup> (Elektrodenlänge: 8 mm, Durchmesser 7F), Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland

##### *Diagnostische-/Stimulationskatheter*

CS-Katheter EP Katheter 10-polig Cournand<sup>®</sup>, Durchmesser 6F, Art.-Nr. 37G-50R

Halo-Katheter ViaCath<sup>®</sup> 20/XL/2-8-2 mm, 90 cm, Durchmesser 6F, Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland

##### *Kabel und Schleusen*

Kabel für Cooled-Tip-Katheter Kabel ThermoCool zu Stockert 70 RF Generator, Länge 10 Fuß, Art.-Nr. 39E-43R, Fa. Cordis, Miami Lake, USA

Kabel für solide Ablationskatheter MPK-4<sup>®</sup>, Katalog-Nr. 335805, Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland

Kabel für CS-Katheter MPK-10<sup>®</sup>, Katalog-Nr. 335 804, Fa. Biotronik, Berlin, Deutschland

Kabel für Halo-Katheter

2x MPK-10, Katalog-Nr.335 804, Fa.  
Biotronik, Berlin, Deutschland

Kurze Schleuse

Maximum, Durchmesser 8F, Fa. St. Jude  
Medical, Minnetonka, MN, USA

Lange Schleuse

Fast-Cath, SR 0, Durchmesser 8F, Fa St.  
Jude Medical, Minnetonka, MN, USA



Goldkatheter mit vergrößerten  
Spitzen; der Platin-Iridium-Katheter  
ist baugleich [67].



Aufbau Cooled-Tip [68].



und dessen vergrößerte  
Spitze [69], aus deren  
Löchern die  
Kühlflüssigkeit austritt.

### 2.1.2 Geräte

Hochfrequenzstrom-Ablationsgenerator	Stockert EP Shuttle <sup>®</sup> , Nr. ST-0125, Cordis Webster, Freiburg
Elektrophysiologischer Messplatz	Bard Lab System Pro EP Recording System <sup>®</sup> , Version 1.1 SP 2T, Stamp firewave version 3, C.R. Bard, Murray Hill, NJ, USA
Stimulator	UHS 20, Fa. Biotronik, Berlin
Röntgenkardiographieanlage	Siemens Coroskop TOP, Fa. Siemens, München
Kühlpumpe (nur bei Verwendung der gekühlten Katheter)	Cool Flow <sup>®</sup> , Irrigation Pump, Model M549100, Johnson & Johnson Medical NVCSA, Biosense Webster, CA, USA

### 2.1.3 Standardeinstellungen

Die Standardeinstellungen für den AICath 8 mm-Goldkatheter und den AICath 8 mm-Platin-Iridium-Katheter am Ablationsgenerator waren:

Temperatur: 65 °C (Min. 60 °C, Max. 65 °C)

Leistung: 70 Watt (Min. 65 Watt, Max. 70 Watt)

Dauer der Applikation: 60 Sekunden

Die Standardeinstellungen am Gerät für den 3,5 mm-Cooled-Tip-Katheter am Ablationsgenerator waren:

Temperatur: 60 °C

Leistung: 50 Watt

Dauer der Applikation: 60 Sekunden

Als Kühlflüssigkeit wird NaCl-0,9 %-Infusionslösung verwendet. Die Kühlpumpe arbeitet mit einer Flussgeschwindigkeit von 30 ml/Min, welche bei Temperaturanstiegen über 40 °C schrittweise auf max. 60 ml/Min erhöht wird. Die Kühlflüssigkeit wird ins Blut abgegeben.

Die Energieapplikation wurde *unterbrochen*, wenn:

- der Katheter dislozierte und repositioniert werden musste,
- Nebeneffekte wie Schmerzen oder Verlängerung der AV-Überleitungszeit auftraten,
- es zu einer Widerstandserhöhung an der Elektrode kam,
- eine Verpuffung am Katheter, als „Popping“ hörbar, auftrat.

#### 2.1.4 Medikamente

Diazepam Tropfen	Diazepam-ratiopharm <sup>®</sup> Tropfen, 10 mg/ml, Fa. Ratiopharm, Ulm
Midazolam	Dormicum <sup>®</sup> Ampullen, 5 mg/ml, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen
Etomidat	Etomidat-Lipuro <sup>®</sup> , 2 mg/ml, Fa. Braun, Melsungen
Fentanyl Dihydrogencitrat	Fentanyl-Janssen <sup>®</sup> , 0,05 mg/ml, Fa. Janssen-Cilag, Neuss
Heparinnatrium	Liquemin <sup>®</sup> N 25000, 5000 I.E./ml, Fa. Roche, Grenzach-Wyhlen
Lidocainhydrochlorid	Lidocainhydrochlorid 2 %, 50 ml, Zentralapotheke UKE, Hamburg

Der Einsatz dieser Medikamente wird in der Schilderung des Ablaufs benannt.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Patienten

Im Zeitraum Juli 2004 bis Juni 2005 wurden im jetzigen Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) - Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie des UKE insgesamt 40 Patienten mit typischem rechtsatrialem und isthmusabhängigem Vorhofflattern rekrutiert. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 18 bis 81 Jahren, bei denen in mindestens einer EKG-Registrierung typisches Vorhofflattern nachgewiesen worden war.

Die Patienten wurden in der Reihenfolge ihrer stationären Vorstellung in die Studie aufgenommen und auf die drei Studienarme randomisiert:

Bei 15 Patienten fand der Cooled-Tip-Katheter Verwendung,  
13 Patienten wurden mit dem neuentwickelten Goldkatheter und  
12 mit dem konventionellen Platin-Iridium-Katheter behandelt.

Die Ausschlusskriterien beschränkten sich auf eine die Lebensprognose beeinflussende Zweiterkrankung.

### **2.2.2 Behandlungsablauf**

Vor der Ablation dokumentierte ein 12-Kanal-Ruhe-EKG den aktuellen Herzrhythmus. Bei persistierendem Vorhofflattern wurde die Behandlung nur dann durchgeführt, wenn während der letzten vier Wochen eine ausreichende Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten im therapeutischen Bereich nachzuweisen war oder wenn die transösophageale Echokardiographie intrakardiale Thromben ausschließen konnte.

Der mit 5-10 mg Diazepam-Tropfen prämedizierte Patient legte sich flach auf den „Kathetertisch“, wo ihm zuerst das 12-Kanal-EKG angelegt und dann der Zugangsort in der Leiste rasiert, chirurgisch desinfiziert (Cutasept®, Fa. Bode Chemie, Hamburg) und mit einem Lochtuch steril abgedeckt wurde. Nach Infiltrationsanästhesie (Lidocainhydrochlorid) folgte die Punktion der Vena femoralis kaudal des Leistenbandes, ca. 1-2 cm medial der palperten Arteria femoralis. Die Richtigkeit des venösen Punktionsortes wurde mittels Aspiration dunklen Blutes über die Punktionskanüle geprüft. Durch die Kanüle wurde ein Seldingerdraht eingeführt. Nach Hautinzision und Entfernung der Kanüle wurde über diesen Seldingerdraht eine Schleuse vorgeschoben. Dieses Manöver wurde jeweils dreimal auf der rechten Seite des Patienten durchgeführt: für eine 8-F-Schleuse für den Ablationskatheter sowie zwei kleinere 6-F-Schleusen für den 20-poligen Halo- bzw. den 10-poligen Koronarvenensinuskatheter durchgeführt. Die Lage der Katheter im rechten Atrium wurde unter fluoroskopischer Durchleuchtung justiert. Der Diagnostikkatheter erhielt seinen Platz im Koronarvenensinus, der Halo-

Katheter wurde um den Trikuspidalklappenannulus herumgelegt und der Ablationskatheter verblieb am ventrikulären Aspekt des kavotrikuspiden Isthmus.

Vor der Hochfrequenzstromapplikation erhielt der Patient intravenös 0,05 mg Fentanyl Dihydrogencitrat und 5 mg Midazolam zur Analgosedierung, und Heparinnatrium, 60 I.E./kg Körpergewicht [42], zur Vermeidung thrombotischer Auflagerungen sowie thrombembolischer Komplikationen.

Die Isthmusabhängigkeit des Vorhofflatterns wurde durch das *Entrainment-Manöver* nachgewiesen. Lag ein Sinusrhythmus vor, musste die Isthmusablation unter Stimulation des Koronarvenensinus durchgeführt werden. Der Ablationskatheter wurde zunächst in den rechten Ventrikel geschoben und anschließend vorsichtig zurückgezogen bis außer dem ventrikulären Signal auch die Vorhoferregung dargestellt werden konnte. An diesem Punkt wurde mit der ersten Stromabgabe begonnen und diese Impuls für Impuls unter weiterem Zurückziehen des Katheters fortgeführt. Beendet war die Isthmusablation, wenn die beiden proximalen Elektroden des Ablationskatheters kein atriales Signal mehr aufzeichneten.

Durch diese Technik entsteht eine lineare Läsion zwischen dem Trikuspidalklappenannulus und der Vena cava inferior, welche einen bidirektionalen Isthmusblock hervorrief. Dies wurde anschließend mit dem Ablationskatheter verifizieren, indem Doppelpotenziale registriert wurden. An den Stellen, an denen Doppelpotenziale nicht nachweisbar waren oder das Intervall weniger als 90 ms betrug, wurden zusätzliche Sicherheitsapplikationen durchgeführt.

Wenn sich mittels Differentialpacings [57] der *bidirektionale Isthmusblock* beweisen ließ, war *der primäre Endpunkt* erreicht.

Wenn 30 Energieapplikationen nicht zur Isthmusblockade ausreichten, wurde die Isthmusablation für den betreffenden Kathetertyp als Misserfolg gewertet und beendet. Nach Ermessen des behandelnden Arztes wurde die Ablation in sieben Fällen mit einem anderen Katheter fortgesetzt werden, deren Resultat in die vorliegende Studie nicht einging.

Die Anzahl der Hochfrequenzstromapplikationen, die kumulative Energie, die Dauer der Prozedur, die Röntgendurchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt wurden als die *sekundären Endpunkte* definiert.

Um Frührezidive auszuschließen, wurde ein Zeitraum von 30 Minuten nach der letzten regulären Hochfrequenzstromapplikation abgewartet [19]. Dann wurde der bidirektionale Isthmusblock durch Messung der Doppelpotenziale an den einzelnen Applikationspunkten überprüft, um bei Hinweisen auf eine Leitungserholung die Kontinuitätslücken auf der Ablationslinie zu lokalisieren und punktuell noch einmal zu abladieren [64]. Der Ablationsvorgang wurde beendet, die Schleusen wurden gezogen, die Punktionsstellen für ca. 5 Min manuell komprimiert und mit einem Druckverband versehen. Die Patienten mussten anschließend für 6 Stunden Bettruhe einhalten. In den meisten Fällen genügte eine Antikoagulation mit ASS für drei Monate. Bei Patienten mit chronischem Vorhofflattern oder länger andauernden Episoden erfolgte eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon) für drei Monate im therapeutischen Bereich (INR von 2,0 bis 3,0) [42]. Lag ein begleitendes Vorhofflimmern vor, musste die Medikation mit Antiarrhythmika fortgesetzt werden.

Am Tag nach der Ablation dokumentierten wir das Ergebnis mit einem 12-Kanal-EKG und schlossen einen Perikarderguss durch eine transthorakale Echokardiographie aus.

### **2.2.3 Datenerfassung**

Die anamnestischen Daten der Patienten, wie die aktuelle Medikation, Begleiterkrankungen sowie Vorbehandlungen, wurden den Berichten über Therapien und Voruntersuchungen entnommen und für unsere Studie zugeordnet und dokumentiert. Durch die Ablation auftretende Komplikationen wurden in Protokolle aufgenommen.

Die Erfassung der relevanten Ablationsdaten (Messwerte), nämlich die Anzahl der Hochfrequenzapplikationen, die verwendete kumulative Energie, die

Röntgendurchleuchtungszeit, das Flächendosisprodukt und die Dauer des Eingriffs, erfolgte durch Computer bzw. Generator.

#### **2.2.4 Statistische Auswertung**

Die Messwerte werden im Folgenden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung wiedergegeben. Dem Signifikanzniveau aller statistischen Tests liegt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ( $p < 0,05$ ) zugrunde, zu deren Bestimmung der U-Test nach Mann-Whitney-Wilcoxon zur Anwendung kommt. Messwerte ohne Reihencharakter werden mit dem Chi-Quadrat-Test statistisch ausgewertet. Diese Ergebnisse werden in Prozent oder in absoluten Zahlenwerten wiedergegeben. Die Powerberechnung wird nach Rosner [46] durchgeführt. Die Auswertungen erfolgen mit Hilfe der kommerziellen Statistiksoftware (SPSS® Version 13, Fa. SPSS, Chicago, Illinois, USA).

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Die drei Studienarme

Die Patienten unterscheiden sich innerhalb der drei Gruppen bezüglich Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Antiarrhythmika-Medikation vor Katheterablation und Komplikationen nicht signifikant voneinander.

*Tabelle 1: Verteilung unterschiedlicher epidemiologischer Merkmale innerhalb der drei Studienarme*

	Platin	Cooled-Tip	Gold	P
Patientenanzahl [n]	12	15	13	-
Alter [Jahren]	66,25±9,62	60,13±14,87	59,23±13,25	NS
Geschlecht männlich [n]	12	12	10	NS
Geschlecht weiblich [n]	0	3	3	NS
Begleiterkrankungen				
COPD [n]	0	1	0	NS
Vitien [n]	0	0	0	NS
Arterieller Hypertonus [n]	8	8	5	NS
KHK [n]	4	6	3	NS
Hyperthyreose [n]	1	0	0	NS
Herzchirurgische Eingriffe [n]	5	3	6	NS
Vorhofflimmern [n]	7	10	8	NS
atypisches Vorhofflattern [n]	2	1	2	NS
Myokardinfarkt [n]	1	2	1	NS
Antiarrhythmika vor Ablation				
Klasse I [n]	2	2	1	NS
Klasse II [n]	10	12	5	NS
Klasse III [n]	2	3	5	NS
Komplikationen [n]	0	0	1	NS
transienter AV-Block [n]	0	0	1	NS

p = Wahrscheinlichkeit, NS= nicht signifikant,

### 3.2 Der primäre Endpunkt

Mit dem Cooled-Tip-Katheter kann bei allen 15 Patienten (100%) ein bidirektionaler Isthmusblock erzielt werden. Mit dem Goldkatheter (n=13) ist man dagegen nur in 77 % erfolgreich. Das heißt, er versagte dreimal. Noch weniger erfolgreich ist der Einsatz des Platin-Iridium-Katheters, mit dem nur bei 8 von 12 Patienten (67%) ein bidirektionaler Isthmusblock erreicht wurde.

Der primäre Endpunkt wird mit dem Cooled-Tip-Katheter also signifikant häufiger erreicht als mit dem Goldkatheter ( $p = 0,048$ ) bzw. dem Platin-Iridium-Katheter ( $p = 0,014$ ). Zwischen den Erfolgsraten des Gold- und des Platin-Iridium-Katheters ist kein signifikanter Unterschied nachweisbar ( $p=0,568$ ).

Die Power für den Vergleich Cooled-Tip- vs. Platin-Iridium-Katheter liegt bei 75 %. Sie beträgt für den Vergleich Cooled-Tip- vs. Goldkatheter 49 %. Für den Vergleich Gold- vs. Platin-Iridium-Katheter ist die Power kleiner als 1 %.

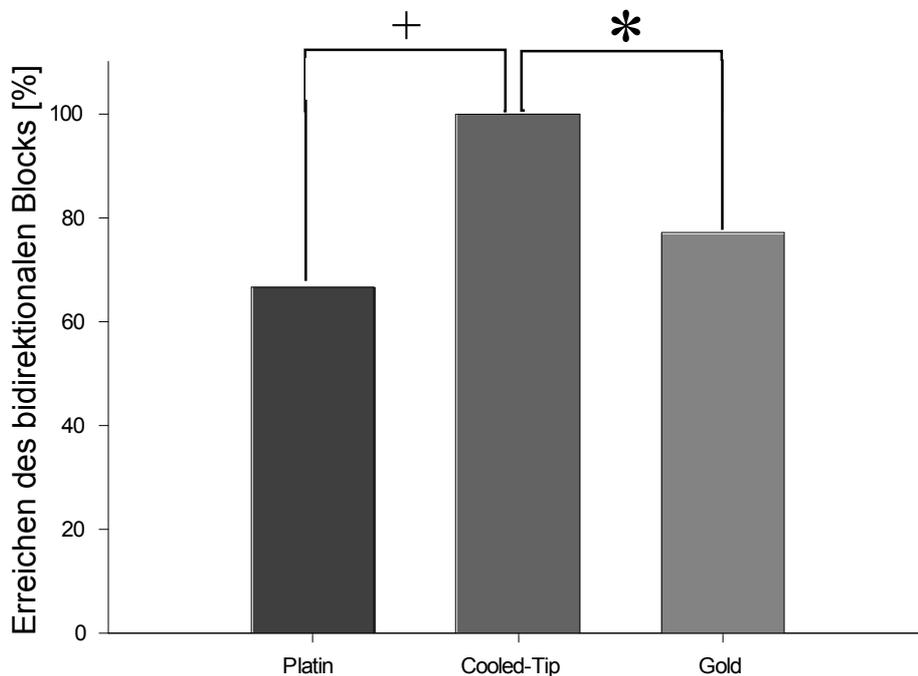


Abbildung 11: Erreichen des primären Endpunktes (bidirektionaler Isthmusblock) in Prozent, (+,  $p = 0,014$  Platin vs. Cooled-Tip; \*,  $p = 0,047$  Gold vs. Cooled-Tip).

### 3.2.1 Patienten mit und ohne erzieltem bidirektionalen Isthmusblock

Diejenigen Patienten, bei welchen ein bidirektionaler Isthmusblock gelang, unterscheiden sich in Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen nicht signifikant von denjenigen, bei denen der Isthmusblock nicht erreicht wird.

*Tabelle 2: Verteilung unterschiedlicher epidemiologischer Merkmale mit oder ohne bidirektionalem Isthmusblock*

	Isthmusblock	kein Isthmusblock	p
Patientenanzahl [n]	33	7	
Alter [Jahren]	60,67±13,19	66,43±11,73	NS
Geschlecht männlich [n]	28	6	NS
Geschlecht weiblich [n]	5	1	NS
Begleiterkrankungen			
arterieller Hypertonus [n]	17	4	NS
KHK [n]	11	2	NS
Herzchirurgische Eingriffe [n]	12	2	NS
atypisches Vorhofflattern [n]	2	3	NS
Vorhofflimmern [n]	24	1	NS
Antiarrhythmika vor Ablation			
Klasse I [n]	4	1	NS
Klasse II [n]	24	3	NS
Klasse III [n]	10	0	NS
p = Wahrscheinlichkeit, NS= nicht signifikant			

### 3.3 Die sekundären Endpunkte

#### 3.3.1 Hochfrequenzstromapplikationen (HFC)

Mit dem Cooled-Tip-Katheter werden  $8,67 \pm 4,24$  (min. 4 max. 14) HFC bis zum Erzielen des bidirektionalen Isthmusblocks benötigt, mit dem Platin-Iridium-Katheter  $16,50 \pm 10,64$  (min. 4, max. 30) und mit dem Goldkatheter  $12,85 \pm 8,90$  (min. 4, max. 30).

Diese Differenzen sind nur zwischen Cooled-Tip- und Platin-Iridium-Katheter signifikant ( $p = 0,047$ ), nicht zwischen Cooled-Tip- und Goldkatheter ( $p = 0,294$ ) und auch nicht zwischen Platin-Iridium- und Goldkatheter ( $p = 0,437$ ).

Tendenziell benötigt der Goldkatheter mehr HFC als der Cooled-Tip-Katheter, jedoch weniger als der konventionelle Platin-Iridium-Katheter.

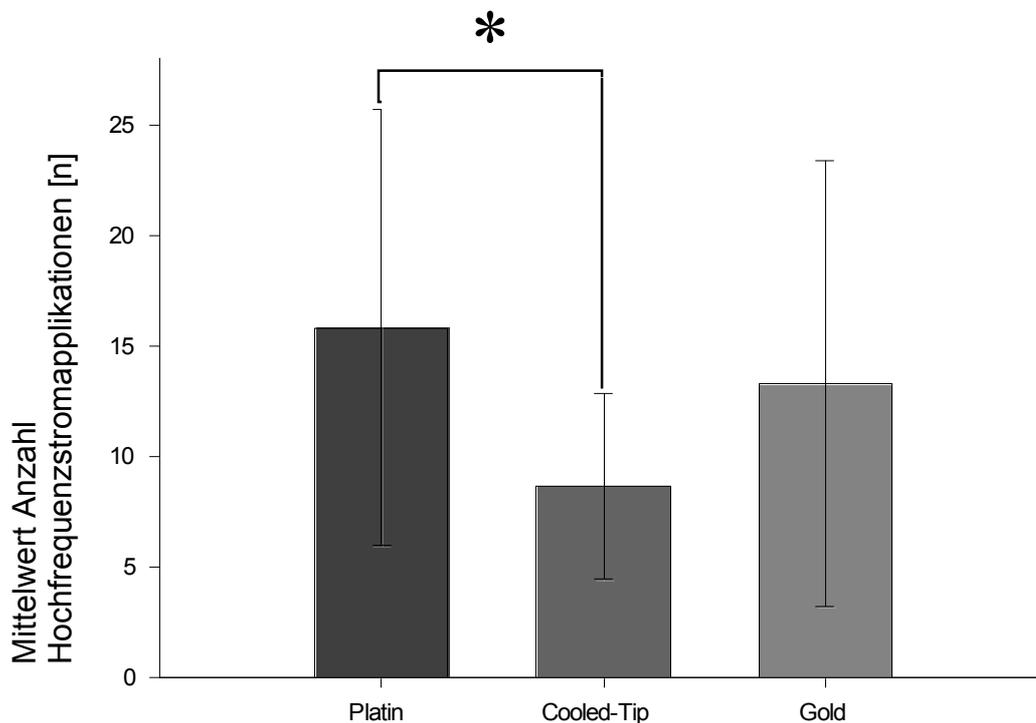


Abbildung 12: Mittelwert der Anzahl der Hochfrequenzstromapplikationen (RFC) mit Standardabweichung. (\*,  $p = 0,047$  Platin vs. Cooled-Tip).

### 3.3.2 Kumulative Energie

Mit dem Cooled-Tip-Katheter führen  $24999,47 \pm 10661,59$  Ws kumulative Energie zu einem bidirektionalen Isthmusblock, signifikant weniger ( $p = 0,032$ ) als mit dem Platin-Iridium-Katheter, der  $47864,33 \pm 30274,76$  Ws benötigt. Der Goldkatheter kommt mit  $32581,85 \pm 24254,56$  Ws kumulativer Energie aus. Das ist eine Dosis, die sich weder von derjenigen des Platin-Iridium-Katheters ( $p = 0,137$ ) noch von derjenigen, die der Cooled-Tip-Katheter ( $p = 0,786$ ) signifikant unterscheidet.

Es zeigen sich jedoch die Tendenzen, dass mit dem Cooled-Tip-Katheter weniger kumulative Energie als mit dem Goldkatheter benötigt wird. Der Goldkatheter benötigt tendenziell weniger kumulative Energie als der Platin-Iridium-Katheter.

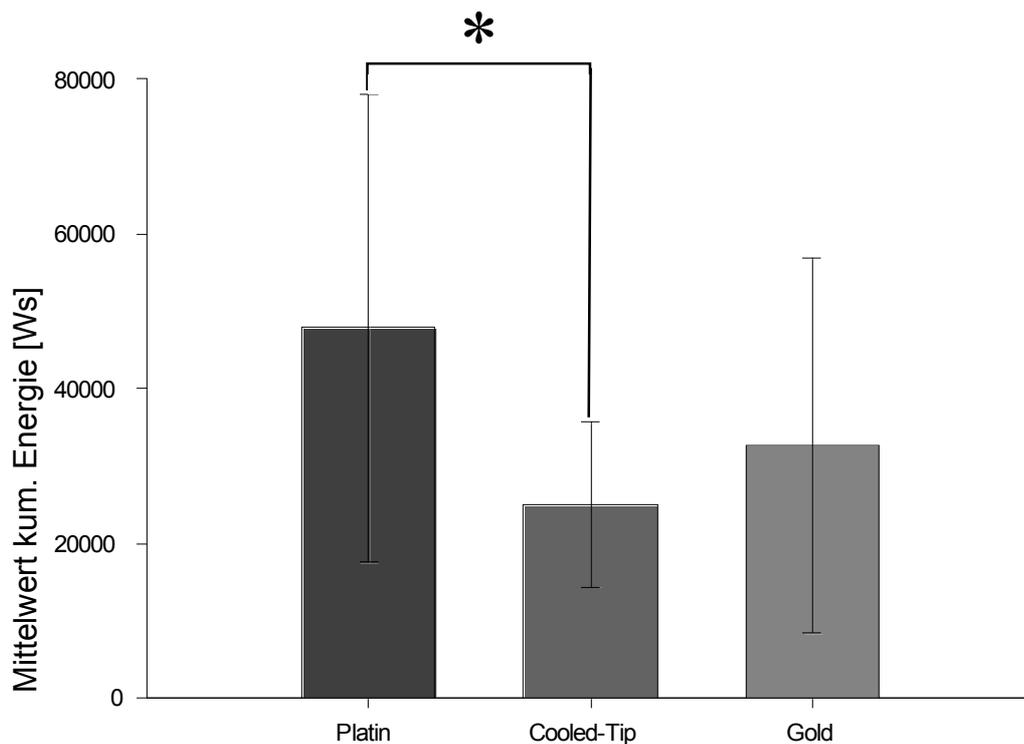


Abbildung 13: Mittelwert Kumulative Energie mit Standardabweichung (\*,  $p = 0,032$  Platin vs. Cooled-Tip).

### 3.3.3 Dauer der Prozedur

Mit dem Platin-Iridium-Katheter dauert eine Prozedur im Mittel  $130,25 \pm 53,22$  Min. Mit dem Cooled-Tip-Katheter ist eine nicht signifikante Verkürzung der Prozedurdauer festzustellen ( $p = 0,876$ ). Eine Prozedur dauert hier im Mittel  $123,33 \pm 20,41$  Min. Noch etwas schneller ist der primäre Endpunkt mit dem Goldkatheter zu erreichen, hier sind es nur  $119,62 \pm 38,76$  Min. Dieser Unterschied ist weder zum Platin-Iridium-Katheter ( $p = 0,538$ ) noch zum Cooled-Tip-Katheter ( $p = 0,717$ ) signifikant.

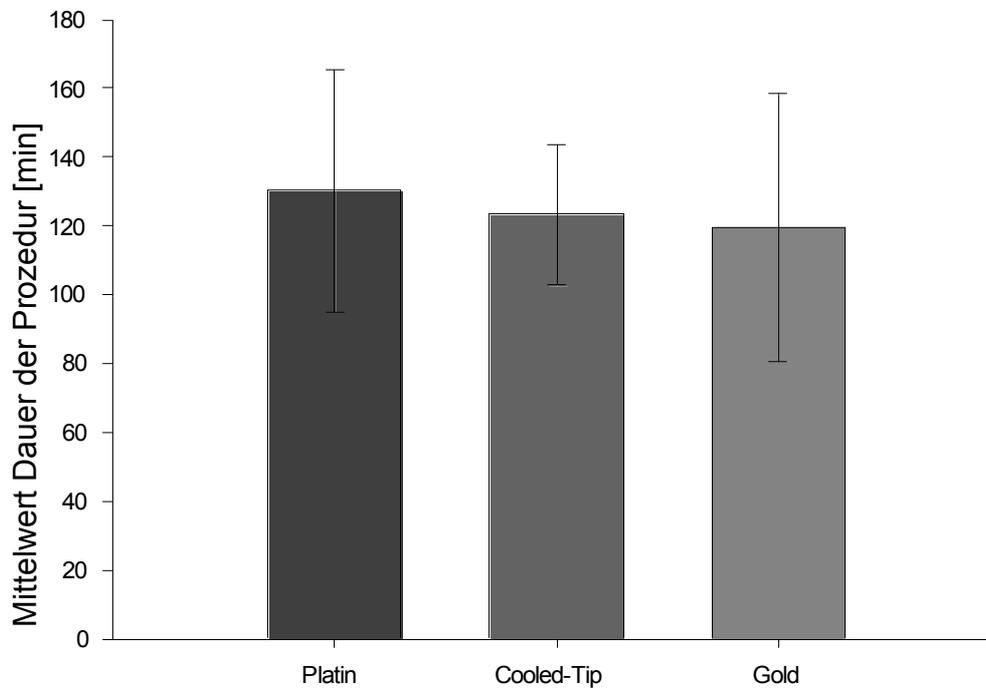


Abbildung 14: Mittelwert Kumulative Dauer mit Standardabweichung.

### 3.3.4 Röntgendurchleuchtungszeit

Mit dem Platin-Iridium-Katheter liegt die mittlere Röntgendurchleuchtungszeit bei  $16,21 \pm 9,69$  Min. Mit dem Goldkatheter liegt sie bei  $15,11 \pm 12,22$  Min und mit dem Cooled-Tip-Katheter bei  $13,0 \pm 9,26$  Min.

Die Röntgenzeiten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander. Weder war der Cooled-Tip-Katheter dem Platin-Iridium-Katheter ( $p = 0,323$ ) statistisch überlegen, noch der Cooled-Tip-Katheter dem Goldkatheter ( $p = 0,821$ ). Das gleiche gilt für den Vergleich zwischen Goldkatheter dem Platin-Iridium-Katheter ( $p = 0,295$ ).

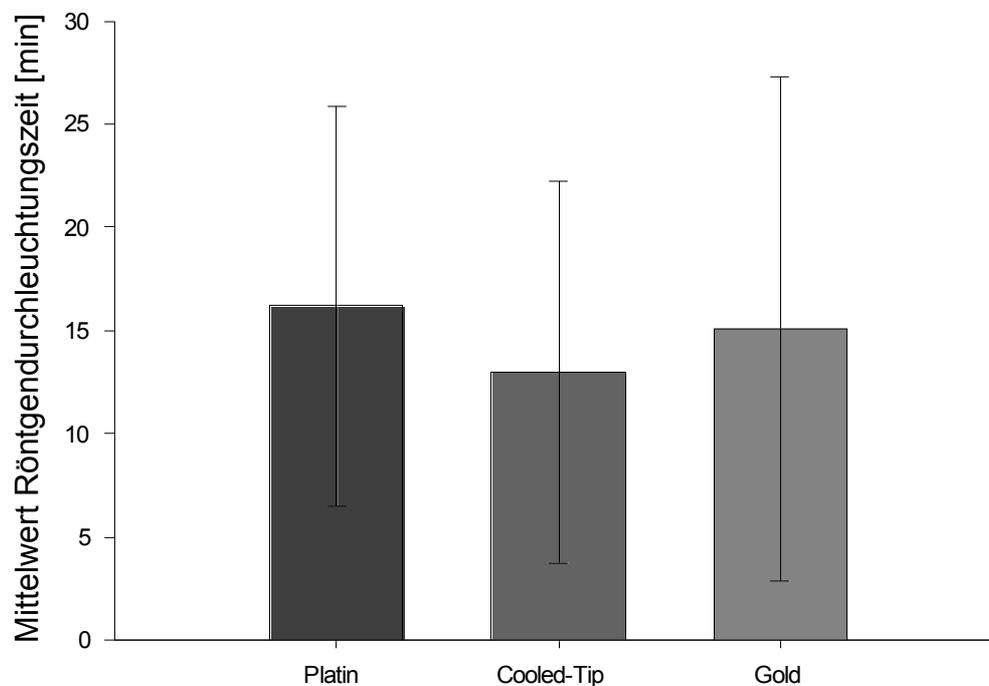


Abbildung 15: Mittlere Röntgendurchleuchtungszeit mit Standardabweichung.

### 3.3.5 Flächendosisprodukt

Mit dem Goldkatheter war das Flächendosisprodukt am größten. Es betrug  $2240,46 \pm 3275,53$  cGycm<sup>2</sup>. Es war nicht signifikant ( $p = 0,810$ ) größer als  $1678,58 \pm 1094,55$  cGycm<sup>2</sup>, dem mittleren Flächendosisprodukt des Platin-Iridium-Katheters. Noch kleiner war das Flächendosisprodukt bei Verwendung des Cooled-Tip-Katheters. Es betrug nur  $1626,60 \pm 1902,72$  cGycm<sup>2</sup>. Dieser Unterschied war jedoch weder zum Goldkatheter ( $p = 0,650$ ) noch zum Platin-Iridium-Katheter signifikant ( $p = 0,373$ ).

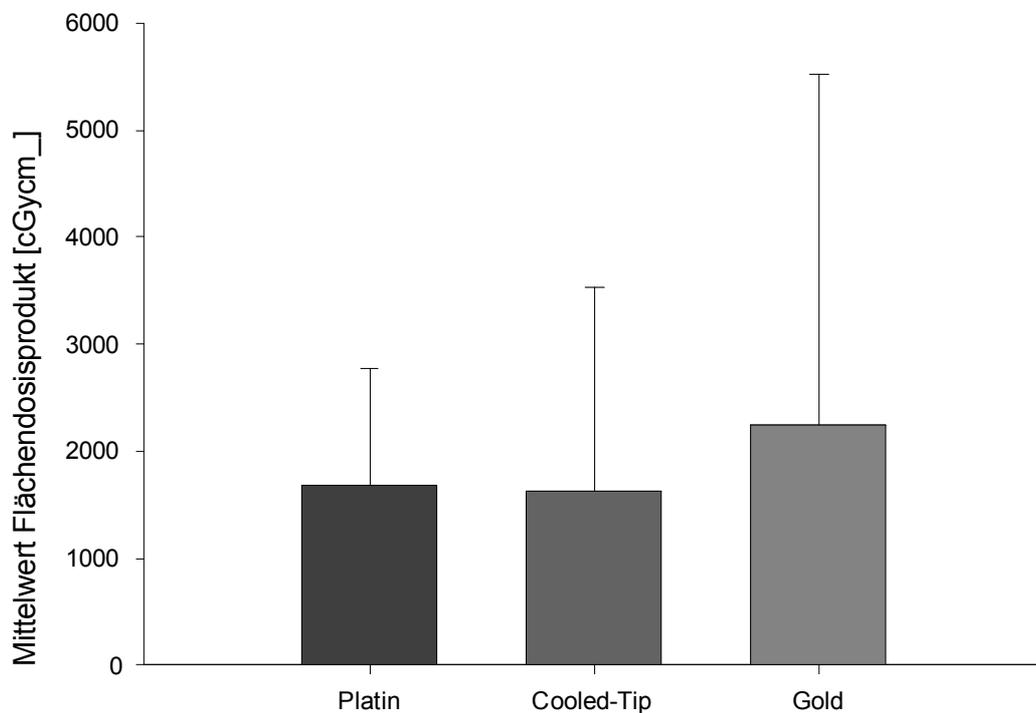


Abbildung 16: Mittleres Flächendosisprodukt mit Standardabweichung.

## 4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wird die klinische Wirksamkeit dreier Kathetertypen miteinander verglichen, welche zur kavotrikuspiden Isthmusablation bei typischem Vorhofflattern dienen. Die Katheter sind:

- der gekühlte 3,5mm Katheter (Cooled-Tip-Katheter, ThermoCool, Fa Cordis, Miami Lake, USA)
- der solide 8mm-Goldkatheter (AlCath LT 8 Gold, Fa. Biotronik, Berlin) und
- der konventionelle solide 8mm-Platin-Iridium Katheter (AlCath LT 8, Fa. Biotronik, Berlin).

*Tabelle 3: Die Kriterien für die klinische Wirksamkeit der drei Katheter*

1.	die Erfolgsrate beim Erzielen des bidirektionalen Isthmusblocks
2.	die Anzahl der Hochfrequenzstromapplikationen (HFC)
3.	der Betrag der kumulativen Energie
4.	die Dauer der Prozedur
5.	die Röntgendurchleuchtungszeit
6.	und das Flächendosisprodukt

Anamnestiche Ungleichheiten zwischen den drei Patientenkollektiven, die nach dem Zufallsprinzip der Anwendung durch jeweils einen der Katheter zugeordnet werden, sind nicht signifikant.

### 4.1 Erreichen des bidirektionalen Isthmusblocks (primärer Endpunkt)

Aus dem vorliegenden Vergleich ergeben sich zunächst zwei Aussagen:

1. Mit dem Cooled-Tip-Katheter erzielt man bei *allen* Patienten einen bidirektionalen Isthmusblock.
2. Damit ist der Cooled-Tip-Katheter signifikant wirksamer als die beiden anderen Katheter (Platin-Iridium und Gold-), welche sich untereinander nicht signifikant unterscheiden. (Tab. 4)

Tabelle 4: Alle Ergebnisse in der Übersicht

	Cooled-Tip	Goldkatheter	Platin-Iridium
Effizienz [%]	100	77	67
Anzahl HFC [n]	8,67 ± 4,24	12,85 ± 8,90	16,50 ± 10,64
kumulative Energie [Ws]	24999,47 ± 10661,59	32581,85 ± 24254,56	47864,33 ± 30274,76
Prozedurdauer [Min]	123,33 ± 20,41	119,62 ± 38,76	130,25 ± 53,22
Röntgendurchleuchtungszeit [Min]	13,0 ± 9,26	15,11 ± 12,22	16,21 ± 9,69
Flächendosisprodukt [cGy $\cdot$ cm <sup>2</sup> ]	1626,60 ± 1902,72	2240,46 ± 3275,53	1678,58 ± 1094,55

Bisher haben lediglich Sacher et al. [48] den Cooled-Tip-, den Gold- und den Platin-Iridium-Katheter miteinander verglichen. Sie haben, wie in unserem Vergleich, mit dem Cooled-Tip-Katheter alle Patienten der entsprechenden Gruppe erfolgreich behandelt, während ihnen dies mit den anderen Kathetern nur in 95% der Fälle gelang, d.h. es gibt bei den beiden soliden Kathetern jeweils einen Versager.

Dauer der HFC, Durchleuchtungszeit und Dauer der Prozedur unterscheiden sich bei Sacher et al. [48] statistisch nicht signifikant voneinander. Es zeigt sich lediglich, dass in der Tendenz der Platin-Iridium-Katheter mehr HFC und längere Durchleuchtungszeiten benötigt als die beiden anderen. Demgegenüber weist die vorliegende Studie nach, dass die Anzahl der HFC bei Verwendung des Cooled-Tip-Katheters im Vergleich mit dem Platin-Iridium-Katheter signifikant gesenkt werden kann.

Ferner beschreiben Sacher et al. [48] einen statistisch signifikanten Unterschied in der erreichten mittleren Leistung, der Temperatur und im Widerstand zwischen dem Cooled-Tip-Katheter und den beiden soliden Kathetern. Mit den Goldkathetern ist es auf Grund von Temperaturbegrenzung in 35 % der Fälle nicht möglich, an allen Stellen des Isthmus mehr als 20 W Leistung zu erreichen. Mit den konventionellen Platin-Iridium-Kathetern ist dies sogar bei 40 % der Fall. Auf diesem Umstand führen die Autoren die beiden Versager (s Absatz eins diese Seite) zurück.

Hinzu kommt, dass bei drei Patienten das Vorhofflattern während der Nachsorge rezidierte. Von diesen sind zwei primär mit dem Gold- und einer mit dem Platin-Iridium-Katheter behandelt worden. In allen diesen fünf Fällen kann jedoch mit dem

Cooled-Tip-Katheter anschließend noch ein bidirektionaler Isthmusblock erzielt werden.

Sacher et al. [48] vermuteten, dass der Cooled-Tip-Katheter durch die Kühlung des Gewebes um die Elektrodenspitze herum deutliche Vorteile beim Erzeugen der Narbe besonders an unebenen Stellen (Trabekelwerk) des Isthmus hat. Die Kühlung des umliegenden Gewebes, die bei den soliden Kathetern durch den Blutfluss erfolgt, ist an weniger durchbluteten Gewebestellen (Trabekel) schlechter wirksam.

Die Ergebnisse von Sacher et al. [48] decken sich also in wesentlichen Punkten mit denen der vorliegenden Studie. Unterschiede beruhen auf dem unterschiedlichen Studiendesign.

Eine weitere Erklärung für die unterschiedliche Wirksamkeit der Katheter liefern die Tierversuche, welche Ruffy et al. [47] durchgeführt haben. Sie finden, dass die mit einem gekühlten Katheter erzielten Myokard-Läsionen ein dreimal so großes Volumen erzielen, wie die mit konventionellen Kathetern. Ihre Ergebnisse führen die Autoren darauf zurück, dass aufgrund der besseren Kühlung der Nebeneffekt der Widerstandserhöhung ausbleibt und sich deshalb die Energieübertragung auf das Myokard erhöht. Dazu passen die klinischen Erfahrungen von Jaïs et al. [27, 28] und Ventura et al. [64], die wie auch Sacher et al. besagen, dass Patienten nach dem erfolglosen Versuch einer Ablation durch einen konventionellen Katheter mit einem gekühlten Katheter geheilt werden können.

Bitzen [2] und Lewalter [35] vergleichen im Tierversuch die Tiefenwirkung des konventionellen Platin-Iridium- mit derjenigen des Goldkatheters. Danach bewirkt der Goldkatheter Läsionen, die ca. 33 % tiefer sind als diejenigen, welche der Platin-Iridium-Katheter erzeugte. Das sind signifikante Befunde, die mit der viermal größeren Wärmeleitfähigkeit von Gold erklärt werden können (Gold 317 W/mK, Platin-Iridium 71,6 W/mK) und die darauf hinweisen, dass die Wirksamkeit des Goldkatheters größer ist als die herkömmlicher, solider Katheter.

Scavee et al. [51] vergleichen zwei gekühlte Katheter, einen extern und einen intern gekühlten, mit zwei soliden 8-mm Kathetern. Sie können einen signifikanten Unterschied im Erzielen des *primären Endpunktes* zwischen einem soliden 8 mm Platin-Iridium-Katheter und einem extern gekühlten Katheter nicht nachweisen. Jedoch fallen zwei Parameter der sekundären Endpunkte (Anzahl der HFC und Durchleuchtungsdauer) auch hier mit dem gekühlten Katheter signifikant kleiner aus, so dass sie die Wahl eines extern-gekühlten Katheters empfehlen.

Calkins et al. [4] bestreiten die Überlegenheit gekühlter Katheter. Sie zeigen, dass mit soliden Kathetern bei hoher Energie vergleichbare Ergebnisse erzielt werden können. Bei dieser hohen Energie von bis zu 100 W treten jedoch relevante Komplikationen, insbesondere Popping, vermehrt auf [37]. Um diese Komplikationen zu vermeiden, ist in der vorliegenden Studie die Energiehöhe pro Applikation auf maximal 75 W limitiert.

Schreieck et al. [53] können ebenfalls keine Überlegenheit des gekühlten Katheters gegenüber einem 8 mm-soliden nachweisen. Sie verwendeten allerdings einen geschlossenen, gekühlten Katheter, der sich von dem in dieser Studie verwendeten Katheter dadurch unterscheidet, dass die Kühlflüssigkeit über den Katheter zurückfließt und nicht ins Blut abgegeben wird.

Von weiteren Autoren [5, 17, 28, 31] werden die Erfolgsraten der kavotrikuspiden Isthmusablation für solide 8-mm, 10 mm- und gekühlte Katheter mit 90-100% angegeben, womit sie für die soliden Katheter bessere Ergebnisse erzielen, als es sich aus der vorliegenden Studie ergibt. Über die Gründe lassen sich nur Vermutungen anstellen. Die vorliegende Studie stützt sich auf Behandlungen, bei denen z.B. die Position der soliden Katheter häufiger korrigiert werden musste als diejenige des Cooled-Tip-Katheters. Da die beiden soliden Katheter, abgesehen vom Material der Elektrode baugleich waren, könnten deren schlechtere Ergebnisse auch auf einer fühlbar schlechteren Handhabbarkeit durch geringere Stabilität beruhen und diese wiederum auf einer geringeren Steifheit, die andere Chargen nicht haben mögen. Die schlechte Handhabbarkeit dürfte sich insbesondere dann negativ auswirken, wenn Lücken in der Ablationslinie zu schließen sind. Um die Katheterstabilität zu erhöhen, verwendeten wir wie Ventura et al. [64] lange Schleusen.

Wie oben erwähnt, kann man davon ausgehen, dass die Energieübertragung bei einem gekühlten Katheter besser ist als bei einem soliden. Um eine elektrisch nicht leitende Narbe durch Denaturierung des Myokards zu erzeugen, sind Temperaturen von über 50°C notwendig [32]. Je höher die auf das Gewebe übertragene Energie ist, desto größer ist das Läsionsvolumen. Dessen Optimum bemisst sich nach dem anatomisch vorgegebenen Raum, der zur Ablation zur Verfügung steht.

Die Komplikationsrate des Eingriffs erhöht sich unter den vorgegebenen Bedingungen dann, wenn die Energieübertragung auf das Gewebe gestört ist (Widerstandserhöhung) und das Blut und umliegendes Gewebe miterhitzt werden. Gerinnselbildung, „Popping“ oder/und AV-Blockierung [18, 37] können die Folge sein, und dadurch wird der bidirektionale Isthmusblock langsamer erreicht. Eine schlechtere Energieüberleitung kann ebenfalls durch eine geringere Steifheit und schlechtere Handhabbarkeit der soliden Katheter bedingt sein.

Die bisherigen Ausführungen lassen es insbesondere durch die genannten experimentellen Untersuchungen (größeres Volumen der Myokardschädigung pro Applikation) begründet erscheinen, dem Cooled-Tip-Katheter bei der Erzeugung des bidirektionalen Isthmusblocks zur Ablation des typischen Vorhofflatterns gegenüber den beiden soliden Kathetern (Platin-Iridium- und Gold-) überlegene und zuverlässige Wirksamkeit zuzusprechen.

## **4.2 Sekundäre Endpunkte**

Das optimale Ergebnis des Cooled-Tip-Katheters zum Erreichen des primären Endpunktes wird nicht durch schlechtere Ergebnisse bei den sekundären Endpunkte beeinträchtigt (Tab. 4). Das heißt, die *Anzahl der Hochfrequenzstromapplikationen* (Tab.3: 2. HFC ) und die von ihr abhängigen Parameter wie die Dauer der Prozedur, die kumulativ applizierte Energie, die Röntgendurchleuchtungszeit und das Flächendosisprodukt fallen in der vorliegenden Studie bei Einsatz des Cooled-Tip-Katheters eher tendenziell günstiger aus, als bei Verwendung der beiden soliden Katheter. Der Platin-Iridium-Katheter benötigte sogar signifikant mehr HFC bzw.

kumulative Energie als der Cooled-Tip-Katheter. Der Energieeinsatz des Goldkatheters liegt dazwischen.

Sacher et al. [48], die signifikante Unterschiede in der Anzahl der HFC nicht nachweisen können, haben mit dem soliden Platin-Iridium-Katheter, wie wir, mehr HFC benötigt als mit den anderen Kathetern. Auch Scavee et al. [51] kommen zu vergleichbaren Ergebnissen. Verglichen mit den Ergebnissen anderer Studien [17, 43, 55], in denen die HFC zwischen  $2,3 \pm 0,8$  [25] und  $27 \pm 9$  [45] angegeben wird, liegen die Mittelwerte und Streubreiten der vorliegenden Studie in einem mittleren Bereich.

Dass in der vorliegenden Arbeit der Cooled-Tip- gegenüber dem Goldkatheter statistisch nur tendenziell weniger HFC benötigt, ist darauf zurückzuführen, dass der Eingriff mit dem Goldkatheter in drei Fällen abgebrochen wurde, weil ein bidirektionaler Isthmusblock mit der maximalen HFC von 30 nicht erreicht werden konnte. Ohne dieses selbst gesetzte Limit von 30 HFC wären bei den drei erfolglosen Behandlungen noch mehr Applikationen notwendig gewesen, die damit den Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Kathetertypen erhöht hätten.

Die Anzahl der HFC ist auch abhängig von der Tiefen- und Breitenwirkung der verschiedenen Katheter. Je größer die bei einer Applikation erzeugte Läsion ist, desto weniger Applikationen sind notwendig, um das gesamte Volumen des kavotrikuspiden Isthmus transmural zu vernarben. Dementsprechend müssen bei langen Isthmen mehr Applikationen gesetzt werden. An den Stellen, an denen die Läsion mit dem ersten Impuls nicht tief genug reicht, müssen weitere Impulse abgegeben werden.

Ziel ist natürlich, eine möglichst geringe Anzahl an HFC bei definierter Applikationsdauer zu erreichen, da der Patient durch kürzere Prozeduren und kürzere Durchleuchtungszeiten psychisch und physisch weniger belastet wird [17, 28, 37, 45, 51]. Außerdem sind kurze Eingriffe auch unter ökonomischen Gesichtspunkten vorteilhafter.

Es wäre zu erwarten gewesen, dass die höhere Effizienz des Cooled-Tip-Katheters durch die benötigte geringere Anzahl der HFC die *Dauer der Prozedur* (Tab. 3: 4) verkürzt. Dass sich diese zeitliche Verkürzung statistisch nicht zugunsten des Cooled-Tip-Katheters abbildet, beruht auf dem kürzeren Verlauf derjenigen sieben Behandlungen, in denen der bidirektionale Isthmusblock mit den soliden Kathetern nicht erzielt werden konnte. In diesen Fällen erübrigte sich die Wartezeit von 30 Min am Ende der Ablationsserie auf ein Rezidiv. Da alle Ablationen mit dem Cooled-Tip-Katheter erfolgreich waren, gingen diese 30 Min jedes Mal in die Statistik ein.

Scavee et al. [51] können ebenfalls - allerdings ohne Angabe von Erklärungen - mit dem Einsatz von gekühlten Kathetern die Dauer der Prozedur nicht signifikant verkürzen.

In den Ergebnissen von Ventura et al. [64], welche bei Nicht-Erzielen des bidirektionalen Isthmusblocks mit einem soliden Katheter auf den Cooled-Tip-Katheter wechseln, kommt die Verkürzung der Prozedurdauer durch den Cooled-Tip-Katheter, wie erwartet, auch statistisch zum Ausdruck.

Betrachtet man die Dauer der Prozedur, erreicht der Cooled-Tip-Katheter konstantere Ergebnisse, d.h. die Standardabweichung ist kleiner gegenüber derjenigen der beiden soliden Katheter. Je kleiner die Streubreite der Anzahl der HFC ist, umso kleiner ist auch die Streubreite der Dauer der Prozedur.

Die *kumulative Energie* (Tab.3: 3) stellt einen Parameter für die Aggressivität des Eingriffs dar. Es wird Energie benötigt um den bidirektionalen Isthmusblock zu erzeugen. Eine den Isthmus überschreitende Läsion bedeutet für den Patienten eine Gefahr. Da außerdem bei hohen Energien verstärkt solche Nebenwirkungen wie „Popping“ auftreten, ist es unseres Erachtens wichtig, wenn der bidirektionale Isthmusblock mit wenig Energie erzielt werden kann. Dies ist mit dem Cooled-Tip-Katheter möglich [18].

Die *Röntgendurchleuchtungszeit* (Tab.3: 5.) erhöht sich mit der Anzahl an HFC sowie bei häufiger Dislokation des Katheters. Im vorliegenden Vergleich wird der Patient nur zur Platzierung des Katheters im Atrium und zum Ausschluss einer

Dislokation durchleuchtet. Verständlicherweise überwiegt die Röntgendurchleuchtungszeit zur vorsichtigen Platzierung des Katheters im Atrium bei weitem diejenige zur einmaligen Positionskontrolle. Die erfolgende rationierte Durchleuchtung wird angewendet, um die Strahlenbelastung für den Patienten zu minimieren [64].

In unserer Studie können wir signifikante Unterschiede in der Gesamtdauer der Röntgendurchleuchtungszeit während der Prozedur bei den drei untersuchten Kathetern nicht nachweisen (Tabelle 4), obwohl mit dem Platin-Iridium-Katheter signifikant mehr HFC nötig sind und die Gold- und Platin-Iridium-Katheter häufiger dislozieren als der Cooled-Tip-Katheter. Der Anteil der Röntgendurchleuchtungszeit, der zur Platzierung aller Katheter notwendig war, erscheint an der Gesamtdauer überproportional hoch, so dass Unterschiede an der Anzahl von HFC und Dislokationskorrekturen unbedeutend sind.

In einer früheren Studie [45] kann die Röntgendurchleuchtungszeit durch die Wahl des Katheters signifikant reduziert werden. Ihre Ergebnisse sind allerdings mit denen der vorliegenden Studie nicht vergleichbar, da die Durchleuchtungszeit anders gemessen wird als im vorliegenden Vergleich. Für diese Studie wird die Röntgendurchleuchtungszeit nur während der Ablation ohne Platzierung erfasst. Ein solider 8-mm-Katheter setzt eine etwa doppelt so große Läsion wie ein 4-mm-Katheter, so dass bei der in dieser Studie auf die Ablation beschränkte Röntgendurchleuchtungszeit durch die geringere Anzahl der erfolgten HFC die Röntgendurchleuchtungszeit etwa halbiert wird.

Das *Flächendosisprodukt* (Tab.3: 6.) ist bei allen drei im Vergleich verwendeten Kathetern (Tabelle 4) annähernd gleich, da dieser Messwert direkt von der Röntgendurchleuchtungszeit abhängig ist.

### **4.3 Kosten**

Den hohen Anschaffungskosten von ca. 1400 Euro für einen Cooled-Tip-Katheter (ohne Kühlpumpensystem!) stehen ca. 830 Euro für den Goldkatheter bzw. ca. 730 Euro für den Platin-Iridium-Katheter gegenüber. Die anfänglichen Mehrkosten dürften sich amortisieren, da mit dem gekühlten Katheter alle Patienten mit

typischem Vorhofflattern erfolgreich behandelt und so kosten- und zeitintensive Reablationen, längere Hospitalisierung sowie erhöhte Medikamenteneinnahme vermieden werden können.

#### **4.4 Lebensqualität**

Für die Patienten ist die Verwendung des Cooled-Tip-Katheters von Vorteil, denn sie müssen in den allermeisten Fällen nur einmalig abladert und hospitalisiert werden. Den Patienten bleiben Rehospitalisierung und längere Medikamenteneinnahme - mit den entsprechenden Nebenwirkungen – erspart, damit reduziert sich für sie die zeitliche und psychische Belastung.

#### **4.5 Patientenkollektive**

Bezogen auf die drei Studienarme : Platin-Iridium-Katheter, Cooled-Tip-Katheter und Goldkatheter gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung epidemiologischer Merkmale der Patienten nach Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen Komplikationen und Antiarrhythmika vor Ablation. Durch Randomisierung gelang es trotz des begrenzten Patientenkollektivs, die Patienten in Hinblick auf epidemiologische Merkmale ausgeglichen auf die drei Studienarme zu verteilen.

Zwischen den Patienten, bei denen kein Isthmusblock erreicht wird, und den Patienten, bei denen dies möglich ist, gibt es keine signifikanten Unterschiede in Hinblick auf Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen oder Antiarrhythmika vor Ablation. Somit beeinflussen diese Parameter nicht das Erzielen des primären Endpunktes. Wir können retrospektiv nicht ableiten, welche Parameter das Erreichen eines Isthmusblocks erschweren.

#### **4.6 Limitationen der Studie**

In unserem Vergleich lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Wirksamkeit des Goldkatheters und des Platin-Iridium-Katheter und nicht bei allen Parametern signifikante Unterschiede zwischen der Wirksamkeit des Goldkatheters und des Cooled-Tip-Katheters nachweisen. Der fehlende Nachweis einer Signifikanz ist jedoch nicht gleichzusetzen mit dem Nichtvorhandensein eines Unterschieds [3].

Die geringe Power der Studie bezüglich des Vergleichs: Cooled-Tip- vs. Goldkatheter und Platin-Iridium- vs. Goldkatheter verdeutlicht, dass bei fehlender Signifikanz nur begrenzte Schlussfolgerungen abgeleitet werden dürfen.

Wegen der signifikant geringeren Effizienz des Platin-Iridium-Katheters und des Goldkatheters hinsichtlich des Erzielens des primären Endpunktes wurde aus ethisch-therapeutischen Gründen der vorliegende Vergleich nach den offensichtlich besseren Ergebnissen mit dem Cooled-Tip-Katheter beendet, um den Patienten die optimale Behandlung mit dem Cooled-Tip-Katheter zukommen zu lassen.

Obwohl kleine Stichprobenumfänge häufig an der Repräsentativität der Ergebnisse zweifeln lassen und dieser Vergleich zu klein war, um anhand der Daten zu konfirmatorischen Schlussfolgerungen bei der Vielzahl der Fragestellungen zu kommen, stellt er eine erste explorative Orientierung in einem bis dato wenig erforschten Gebiet dar.

In vorliegendem Vergleich fand keine Absicherung gegen zufällige Ergebnisse durch wiederholtes Testen z.B. mit Hilfe von Bonferroni statt. Deswegen sind die berichteten p-Werte lediglich nominal. Bei entsprechender Absicherung des multiplen Testniveaus würden sämtliche Signifikanzen bezüglich der sekundären Endpunkte verschwinden [44].

Für diesen Vergleich wurde der Chi-Quadrat-Test ohne Yates-Korrektur verwendet. Laut Lozan und Kausch [36] muss eine Yates-Korrektur erst bei einer Stichprobengröße kleiner 20 durchgeführt werden. Andere Quellen [24, 65] empfehlen diese abweichend davon bei Stichprobengrößen kleiner 61. Die Yates-Korrektur ist eine konservative Methode und kann dazu führen, dass eine Überkorrektur stattfindet und vorhandene Unterschiede nicht erkannt werden [36]. Dieses würde in unserem Fall eintreten, so dass die berichteten p-Werte bezüglich der Effizienz der Katheter auf dem Signifikanz-Niveau  $p < 0,05$  nicht mehr signifikant wären.

Wir konnten am einzelnen Patienten nicht nachweisen, dass die Läsionen des Cooled-Tip-Katheters tieferreichen und dass bei sieben Patienten ungenügende

Tiefenwirkung zum Therapieversagen führte, da am lebenden Menschen die Myokardnarbe nur elektrophysiologisch nicht aber bioptisch untersucht werden kann. Die Vorergebnisse aus verschiedenen Studien [27, 35] legen aber den Schluss einer ungenügenden Myokardnarbe nahe. Histopathologische Ergebnisse am extraplatantierten Herz [26, 34] unterstützen diese These.

## 5 Zusammenfassung

### *Ausgangspunkt*

Zur kavotrikuspiden Isthmusablation bei typischem Vorhofflattern können verschiedene Typen von Ablationskathetern verwendet werden [1, 18, 19, 28, 31, 33, 45, 49, 51, 62]. Laut Bitzen und Lewalter haben Goldkatheter den theoretischen Vorteil, dass sie größere Läsionen hervorbringen als konventionelle Platin-Iridium-Katheter [2, 35]. Jais et al. [27, 28] und Ventura et al. [64] zeigten, dass gekühlte Katheter in der Effizienz der Ablation konventionellen Platin-Iridium-Kathetern überlegen sind. Die vorliegende Arbeit hatte einen Vergleich dieser Katheter in ihrer Wirksamkeit zum Thema.

### *Material und Methoden*

40 Patienten mit neu aufgetretenem typischem Vorhofflattern wurden einem der drei Kathetertypen zur kavotrikuspiden Isthmusablation nach dem Zufallsprinzip zugeordnet: dem konventionellen 8mm Platin-Iridium-Katheter, dem neu entwickelten 8mm Goldkatheter und dem gekühlten 3,5mm Katheter (so genannter Cooled-Tip-Katheter).

Als primärer Endpunkt wurde das Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks mit max. 30 Hochfrequenzstromapplikationen (HFC) definiert. Der bidirektionale Isthmusblock wurde festgestellt durch das Messen von Doppelpotenzialen und/oder Differentialpacing.

Als sekundäre Endpunkte wurden die Anzahl der HFC, die verwendete kumulative Energie, die Dauer der Prozedur und die Durchleuchtungszeit mit dem Flächendosisprodukt genommen.

### *Ergebnisse*

Der primäre Endpunkt konnte mit dem Cooled-Tip-Katheter signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ) als mit dem Gold- oder dem Platin-Iridium-Katheter erreicht werden (100 %, 77 %, 67 %).

Die Anzahl der HFC und die kumulative Energie waren mit dem Cooled-Tip-Katheter signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als mit dem Platin-Iridium-Katheter ( $8,67 \pm$

4,24,  $16,50 \pm 10,64$  und  $24999,47 \pm 10661,59$  Ws,  $47864,33 \pm 30274,76$  Ws). Tendenziell benötigte der Cooled-Tip-Katheter weniger HFC und geringere kumulative Energie als der Goldkatheter.

### *Schlussfolgerung*

Der Cooled-Tip-Katheter ist nachweisbar zum Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks wirksamer als der Gold- und der konventionelle Platin-Iridium-Katheter, ohne dass klinische Nachteile im Rahmen der sekundären Endpunkte eingetreten wären.

Wir nehmen nach der vorliegenden Arbeit an, dass der Cooled-Tip-Katheter die größte Tiefenwirkung der Ablation entwickelt, unabhängig von der Isthmusstruktur. Offensichtlich liefert er deshalb zuverlässigere Ergebnisse in Bezug auf alle gemessenen Parameter als die beiden im Vergleich verwendeten Katheter.

**6 Literaturverzeichnis**

- [1] Adrago P, Parreira L, Morgado F, Bonhorst D, Seabra-Gomes R (1999) Microwave ablation of atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 1692-1695
  
- [2] Bitzen A (2003) Vergleich des Läsionsvolumen nach Radiofrequenzablation mittels Platin-Iridium- und Gold-Elektroden im Schweineherzen. 69 Annual Meeting of German Society of Cardiology P453
  
- [3] Bortz J (1999) Statistik für Sozialwissenschaftler. 5, Springer, Berlin, Heidelberg
  
- [4] Calkins H (2004) Catheter Ablation of atrial flutter: Do outcomes of catheter ablation with "large-tip" versus "cooled-tip" catheters really differ? *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1131-1132
  
- [5] Calkins H, Leon AR, Deam AG, Kalbfleisch SJ, Langberg JJ, Morady F (1994) Catheter ablation of atrial flutter using radiofrequency energy. *Am J Cardiol* 73: 353-356
  
- [6] Cheema AN, Grais IM, Burke JH, Inbar S, Kadish AH, Goldberger JJ (1997) Late recurrence of atrial flutter following radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 20: 2998-3001
  
- [7] Classen, (2004) Herzrhythmusstörungen. In: Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg.) *Innere Medizin*. Urban & Fischer, München-Jena, 257-279
  
- [8] Cosio FG, Arribas F, Lopez-Gil M, Gonzalez HD (1996) Radiofrequency ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 60-70

- 
- [9] Cosio FG, Arribas F, Lopez-Gil M, Palacios J (1996) Atrial flutter mapping and ablation. I. Studying atrial flutter mechanisms by mapping and entrainment. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 841-853
- [10] Cosio FG, Arribas F, Lopez-Gil M, Palacios J (1996) Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter circuits. *Arch Mal Coeur Vaiss* 89 Spec No 1: 75-81
- [11] Cosio FG, Goicolea A, Lopez-Gil M, Arribas F (1993) Catheter ablation of atrial flutter circuits. *Pacing Clin Electrophysiol* 16: 637-642
- [12] Cosio FG, Lopez GM, Goicolea A, Arribas F, Barroso JL (1993) Radiofrequency ablation of the inferior vena cava-tricuspid valve isthmus in common atrial flutter. *Am J Cardiol* 71: 705-709
- [13] Da Costa A, Zargane-Sliman N, Romeyer-Bouchard C, Gonthier R, Samuel B, Messier M, Khiel A, Isaaz K (2003) Safety and efficacy of radiofrequency ablation of common atrial flutter in elderly patients: a single center prospective study. *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 1729-1734
- [14] Daoud EG, Morady F (1998) Pathophysiology of atrial flutter. *Annu Rev Med* 49: 77-83
- [15] Dipen CS (2005) Atrial Flutter: Contemporary Electrophysiology and Catheter Ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 344-359
- [16] Feld G, Fleck RP, Chen PS, Boyce K, Bahnson TD, Stein JB, Calisi CM, Ibarra M (1992) Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type I atrial flutter. Identification of a critical zone in the reentrant circuit by endocardial mapping techniques. *Circulation* 1233-1240
- [17] Feld G, Wharton M, Plumb V, Daoud E, Friehling T, Epstein L, Epstein L (2004) Radiofrequency catheter ablation of type 1 atrial flutter using large-tip

- 8- or 10-mm electrode catheters and a high-output radiofrequency energy generator: results of a multicenter safety and efficacy study. *J Am Coll Cardiol* 43: 1466-1472
- [18] Feld GK (2004) Radiofrequency ablation of atrial flutter using large-tip electrode catheters. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: S18-S23
- [19] Földesi C, Pandozi C, Peichl P, Bulava A, Castro A, Lamberti F, Cal L, Loricchio ML, Santini M (2003) Atrial flutter: arrhythmia circuit and basis for radiofrequency catheter ablation. *Ital Heart J* 4: 395-403
- [20] Garg A, Feld GK (2001) Atrial Flutter. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 3: 277-289
- [21] Granada J, Uribe W, Chyou PH (2000) Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol* 36: 2242-2246
- [22] Haissaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659-666
- [23] Horlitz M, Schley P, Shin DI, Ghouzi A, Sause A, Wehner M, Müller M, Klein RM, Bufe A, Glker H (2004) Identification and ablation of atypical atrial flutter. Entrainment pacing combined with electroanatomic mapping. *Z Kardiol* 93: 463-473
- [24] Howitt D, Cramer D (2000) *An Introduction to statistics in Psychology*. 2, Prentice Hall,
- [25] Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Yamane T, Tokunaga T, Amemiya H, Fujiwara H, Nitta J, Nogami A, Aonuma K, Hiroe M, Marumo F, Hiraoka M

- (1998) High energy radiofrequency catheter ablation for common atrial flutter targeting the isthmus between the inferior vena cava and tricuspid valve annulus using a super long tip electrode. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 401-409
- [26] Igawa O, Adachi M, Hisatome I, Matsui Y (2004) Histopathologic background for resistance to conventional catheter ablation of common atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 829-832
- [27] Jaïs 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: 835-838
- [28] Jaïs P, Hocini M, Gillet T, Shah DC, Haissaguerre M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Le Metayer P, Roudaut R, Clementy J (2001) Effectiveness of irrigated tip catheter ablation of common atrial flutter. *Am J Cardiol* 88: 433-435
- [29] Jolly WA, Ritchie WT (2003) Auricular flutter and fibrillation. 1911. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8: 92-96
- [30] Karow T, Lang-Roth R (2004) kardiovaskuläre Pharmakologie-Kardiologie. In: Karow T (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie*. Thomas-Karow-Verlag, Köln, 45-340
- [31] Kasai A, Anselme F, Teo WS, Cribier A, Saoudi N (2000) Comparison of effectiveness of an 8-mm versus a 4-mm tip electrode catheter for radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Am J Cardiol* 86: 1029-32, A10
- [32] Kobza R, Hindricks G, Kottkamp H (2004) Catheter ablation of atrial flutter and atrial fibrillation. *Thermische Umschau* 61: 234-238

- [33] Kongsgaard E, Aass H (2000) Management of atrial flutter. *Curr Cardiol Rep* 2: 314-321
- [34] Leonelli FM, Natale A, Connor O (1999) Human histopathologic findings following radiofrequency ablation of the tricuspid-inferior vena cava isthmus. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10: 599-602
- [35] Lewalter T, Bitzen A, Wurtz S, Blum R, Schlodder K, Yang A, Lickfett L, Schwab J, Schrickel J, Tiemann K, Linhart M, Zima E, Merkely B, Lüderitz B (2005) Gold-Tip Electrodes-A New "Deep Lesion" Technology for Catheter Ablation? In Vitro Comparison of a Gold Alloy Versus Platinum-Iridium Tip Electrode Ablation Catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 770-772
- [36] Lozan JL, Kausch H (2004) *Angewandte Statistik für Naturwissenschaftler*. 3, Verlag Wissenschaftliche Auswertung, Hamburg
- [37] Madrid AH, Rebollo JM, Del Rey JM, Gonzalo P, Socas A, Alvarez T, Rodriguez A, Correa C, Chercoles A, Vazquez C, Garcia-Cosio M, Palacios F, Moro C (2001) Randomized comparison of efficacy of cooled tip catheter ablation of atrial flutter: anatomic versus electrophysiological complete isthmus block. *Pacing Clin Electrophysiol* 24: 1525-1533
- [38] Mayer AG (1906) *Rhythmical pulsation in scyphomedusae*. Carnegie Institution Publication 1-62
- [39] Mewis C (2003) Supraventrikuläre Tachykardien. In: Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos IH (Hrsg.) *Kardiologie compact*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 531-572
- [40] Morady F (2004) Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 124-139

- 
- [41] Natale A, Newby K, Pisano E (2000) Prospective randomized comparison of anti-arrhythmic therapy versus first line radio frequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 18:98-1904
- [42] Omran H (2002) Antikoagulation bei Vorhofflattern? *Deutsches Ärzteblatt* 99: A3102-A3107
- [43] Poty H, Saoudi N, Nair M, Anselme F, Letac B (1996) Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. Further insights into the various types of isthmus block: application to ablation during sinus rhythm. *Circulation* 94: 3204-3213
- [44] Quinn GP, Keough (2002) Hypothesis testing. In: Quinn GP, Keough MJ, *Experimental Design and Data Analysis for Biologists*. Cambridge University Press, Cambridge
- [45] Rodriguez LM, Nabar A, Timmermans C, Wellens HJ (2000) Comparison of results of an 8-mm split-tip versus a 4-mm tip ablation catheter to perform radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *Am J Cardiol* 85: 109-12, A9
- [46] Rosner B (1995) *Fundamentals of biostatistics*. 4. Edition, Thomson Publishing service, Belmont, California
- [47] Ruffy R, Imran MA, Santel DJ, Wharton JM (1995) Radiofrequency delivery through a cooled catheter tip allows the creation of larger endomyocardial lesions in the bovine heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 1089-1096
- [48] Sacher F, O'Neill MD, Jas P, Huffer LL, Laborderie J, Derval N, Deplagne A, Takahashi Y., Jonnson A, Hocini M, Clementy J, Haissaguerre M (2007) Prospective randomised comparison of 8-mm gold-tip, externally irrigated-tip and 8-mm platinum-iridium tip catheters for cavotricuspid isthmus ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18: 709-713

- [49] Santos JF, Parreira L, Madeira J, Fonseca N, Buque R, Soares L, Ins L Atrial flutter ablation with a new radiofrequency catheter. *Rev Port Cardiol* 20: 729-744
- [50] Saoudi N, Atallah G, Kirkorian G, Touboul P (1990) Catheter ablation of the atrial myocardium in human type I atrial flutter. *Circulation* 81: 762-771
- [51] Scavee C, Jaïs P, Hsu LF, Sanders P, Hocini M, Weerasooriya R, Macle L, Raybaud F, Clementy J, Haissaguerre M (2004) Prospective randomised comparison of irrigated-tip and large-tip catheter ablation of cavotricuspid isthmus-dependent atrial flutter. *Eur Heart J* 25: 963-969
- [52] Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R (1982) Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. *JAMA* 248: 851-855
- [53] Schreieck J., Zrenner B, Kumpmann J, Ndrepara G, Schneider MA, Deisenhofer I, Schmitt C (2002) Prospective randomized comparison of closed cooled-tip versus 8-mm-tip catheters for radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13: 980-985
- [54] Schumacher B, Lewalter T, Wolpert C, Jung W, Lüderitz B (1998) Radiofrequency ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9: S139-S145
- [55] Schumacher B, Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Lewalter T, Jung W, Lüderitz B (1998) Acute and long-term effects of consecutive radiofrequency applications on conduction properties of the subeustachian isthmus in type I atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 9: 152-163

- [56] Shah DC, Haissaguerre M, Jaïs P, Takahashi A, Clementy J (1999) Atrial flutter: contemporary electrophysiology and catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 22: 344-359
- [57] Shah DC, Haissaguerre M, Takahashi A, Jaïs P, Hocini M, Clementy J (2000) Differential pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line. *Circulation* 102: 1517-1522
- [58] Shah DC, Jaïs P, Haissaguerre M, Chouairi S, Takahashi A, Hocini M, Garrigue S, Clementy J (1997) Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium. *Circulation* 96: 3904-3912
- [59] Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK, Kalman JM (2000) Electrical remodeling of the atria associated with paroxysmal and chronic atrial flutter. *Circulation* 102: 1807-1813
- [60] Tada H, Oral H, Sticherling C, Chough SP, Baker RL, Wasmer K, Pelosi F, Knight BP, Strickberger SA, Morady F (2001) Double potentials along the ablation line as a guide to radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 38: 750-755
- [61] Takahashi A, Shah DC, Jas P, Haissaguerre M (1999) How to ablate typical atrial flutter. *Europace* 1: 151-155
- [62] Timmermans C, Ayers G, Crijns HJ, Rodriguez LM (2003) Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial flutter with emphasis on pain perception. *Circulation* 107: 1250-2
- [63] Touboul P, Saoudi N, Atallah G, Kirkorian G (1989) Electrophysiologic basis of catheter ablation in atrial flutter. *Am J Cardiol* 64: 79J-82J

- [64] Ventura R, Klemm H, Lutomsky B, Demir C, Rostock T, Weiss C, Meinertz T, Willems S (2004) Pattern of Isthmus Conduction Recovery Using Open Cooled and Solid Large-Tip Catheters for Radiofrequency Ablation of Typical Atrial Flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1126-1130
- [65] Werner J (1992) *Biomathematik und medizinische Statistik. 2.*, Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- [66] Yee R, Connolly S, Noorani H (2003) Clinical review of radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias. *Can J Cardiol* 19: 1273-1284

## 6.1 Abbildungsverzeichnis

- [67] Internetpräsenz Biotronik, <http://www.biotronik.de/de/de/815>,  
Abfrage: 10.09.2008, 16:30h
- [68] Internetpräsenz Johnson + Johnson Company.  
<http://www.jnjgateway.com/home.jhtml?loc=USENG&page=viewContent&contentId=09008b9880d8f457&parentId=09008b9880d8f288>,  
Abfrage: 10.09.2008, 16:50h
- [69] Internetpräsenz Johnson + Johnson Company,  
<http://www.jnjgateway.com/home.jhtml?loc=USENG&page=viewContent&contentId=09008b9880d8f288&parentId=09008b9880d8f288>,  
Abfrage: 10.09.2008, 16:32h

## 7 Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas Meinertz, Direktor des Universitäres Herzzentrum (UHZ) - Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, der durch Überlassung des Themas sowie seine wissenschaftliche und materielle Unterstützung die vorliegende Arbeit ermöglicht hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Stephan Willems für die Vermittlung des Themas sowie seine Unterstützung und seine Kritik bei der Auseinandersetzung mit der Thematik bedanken.

Dank sage ich auch meinem Betreuer Dr. Boris Hoffmann für das Vorstellen und die Einführung des Themas sowie seine Unterstützung. Es ist ihm gelungen, mein Interesse für das komplexe Gebiet der Herzrhythmusstörungen und deren Behandlung zu wecken.

Auch der restlichen Crew des EPU-Labors, namentlich Dr. Rodolfo Ventura, Dr. Hanno Klemm, Dr. Tim Risius, Annette Meyer-Karsten, Kathrin Heitmann und Frau Helga Gustke, gilt mein herzlicher Dank für ihre Unterstützung und Hilfe.

Abschließend danke ich meinem Bruder Michael, der mir jederzeit bei den verschiedensten Computerproblemen half, und C.B. die mich über bittere Zeiten hinweg stärkte.

## **8 Anhang**

### **8.1 Lebenslauf**

Name: Katharina Kirschneck

Geburtsdatum: 17.08.1982

Geburtsort: Hamburg

#### **Schulbildung:**

1988 – 1992 Grundschule „Schottmüllerstraße“ in Hamburg

1992 – 1998 Gymnasium „Corveystraße“ in Hamburg

1998/1999 einjähriges Auslandsschuljahr in Cwmbran, Wales

1999 – 2001 Oberstufe des „Eimsbüttler Modells“ in Hamburg

2001 Abitur (Mathematik, Englisch, Erdkunde, Chemie)

#### **Studium:**

2001 – 2003 Grundstudium der Humanmedizin in Hamburg

2003 Physikum

2003 – 2005 Studium der klinischen Fächer in Hamburg

2005/2006 Auslandsstudienjahr in Bordeaux, Frankreich

2007/2008 Praktisches Jahr

Anästhesiologie im Marienkrankenhaus in Hamburg; Innere Medizin im St. André, Bordeaux, Frankreich; Chirurgie im Riviera, Montreux, Schweiz

2008 2. Staatsexamen

2008 Assistenzärztin im Albertinen Krankenhaus, Hamburg

## **8.2 Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich und 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 vorgelegt oder mich anderweitig um eine Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 17.8.2009