

Aus der Klinik für Kardiologie/Angiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

des Universitären Herzzentrums

des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems)

**MRT-geführte Katheterablation: morphologische und  
elektrophysiologische Effekte**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg vorgelegt von

Roman Karst  
aus Neubrandenburg

Hamburg, 2010

Angenommen von der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg am: 06.07.2010

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. S. Willems

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. G. Adam

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter: Prof. Dr. Ch. Bauer

**Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen**

Ω	Ohm (elektrischer Widerstand)
μm	Mikrometer
ad us. vet	zur Anwendung bei Tieren
ASS	Acetylsalicylsäure
AV	atrioventrikular
BNP	natriuretisches Peptid vom Typ B
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
CK	Creatinkinase
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
cm	Zentimeter
CS	Coronarvenensinus
CTI	cavotrikuspider Isthmus
DTPA	Diäthylentriaminpentaacetat
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
et al.	und andere
etc.	et cetera
F	French (Maßeinheit)
Fa.	Firma
Hrsg.	Herausgeber
h	Stunde
I.E.	Internationale Einheit
INR	International normalized ratio
IRT	Interactive Realtime Imaging
i.v.	intravenös
J	Joule
kg	Kilogramm

---

KG	Körpergewicht
kHz	Kilohertz
LAO	Links anterior oblique
max.	maximal
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min.	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunden
NaCl	Natriumchlorid
PTT	partielle Thromboplastinzeit
RF	Radiofrequenz
Sek.	Sekunden
T	Tesla
TE	Echozeit
TIRM	Turbo inversion recovery magnitude (MRT-Sequenz)
TR	Repetitionszeit
TSE	Turbo-Spin-Echo
UKE	Universitätsklinikum Eppendorf
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
V.	Vena
vs.	versus

**Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>8</b>
<b>1.1</b>	<b><i>Typisches Vorhofflattern</i></b> .....	<b>9</b>
1.1.1	Definition .....	9
1.1.2	Epidemiologie, Ätiologie, Klinik.....	9
1.1.3	Pathophysiologie .....	10
1.1.4	Diagnose.....	11
1.1.5	Therapie.....	12
1.1.5.1	Antikoagulation.....	12
1.1.5.2	Pharmakologische Therapie .....	13
1.1.5.3	Nicht-pharmakologische Konversionstherapie .....	14
1.1.5.3.1	Elektrische Kardioversion .....	14
1.1.5.3.2	Atriale Überstimulation .....	14
1.1.5.3.3	Katheterablation .....	15
<b>1.2</b>	<b><i>Biophysikalische Grundlagen der Hochfrequenzstrom-Ablation</i></b> .....	<b>15</b>
<b>1.3</b>	<b><i>Cavotrikuspide Isthmusablation</i></b> .....	<b>16</b>
1.3.1	Elektrophysiologische Untersuchung .....	17
1.3.2.	Katheterablation .....	18
1.3.3	Elektrophysiologischer Endpunkt .....	19
1.3.4	Komplikationen.....	20
1.3.5	Histopathologie der Hochfrequenzstrom-Ablation .....	21
1.3.6	Biochemische Marker .....	21
<b>1.4</b>	<b><i>Hochfrequenzstromablation in der Kernspintomographie</i></b> .....	<b>22</b>
1.4.1	Grundlagen.....	22
1.4.2	Visualisierung der Ablationsläsionen .....	23
1.4.3	Visualisierung der Katheter.....	24
1.4.4	Störbeeinflussung durch den Hochfrequenzstromgenerator .....	25
<b>1.5</b>	<b><i>Ziel der Arbeit</i></b> .....	<b>26</b>

---

<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Material</b> .....	<b>27</b>
2.1.1	Versuchstiere.....	27
2.1.2	Katheter und Schleusen.....	28
2.1.3	Geräte .....	29
2.1.4	Medikamente.....	30
2.1.5	Verbrauchsmaterialien .....	31
2.1.6	Labor-Testsysteme .....	32
<b>2.2</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>33</b>
2.2.1	Versuchsaufbau .....	33
2.2.1.1	Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung.....	33
2.2.1.2	Leistenvenenzugang.....	33
2.2.1.3	Blutentnahmen .....	34
2.2.1.4	Kernspintomographie.....	34
2.2.1.5	Ablationskatheter .....	35
2.2.1.6	Tiefpaßfilter.....	36
2.2.1.7	Ablation.....	38
2.2.2	Auswertung .....	39
2.2.2.1	Bidirektionaler Isthmusblock.....	39
2.2.2.2	Makroskopische und mikroskopische Morphologie .....	40
2.2.2.3	Biochemische Marker .....	42
2.2.2.4	Statistik.....	42
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
<b>3.1</b>	<b>Makroskopische Evaluation</b> .....	<b>43</b>
3.1.1	Makroskopische Morphologie .....	43
3.1.2	Zusammenhang der Prozedur- und Läsionsparameter.....	44
3.1.3	Erreichen des anatomischen Endpunkts.....	48
<b>3.2</b>	<b>Mikroskopische Evaluation</b> .....	<b>49</b>
3.2.1	Histopathologie .....	49
3.2.2	Histopathologie in Abhängigkeit vom Läsionsalter.....	50

---

3.2.3	Transmuralität .....	53
3.3	<i>Biochemische Marker</i> .....	55
3.4	<i>Elektrophysiologische Evaluation</i> .....	56
3.5	<i>Komplikationen</i> .....	57
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>58</b>
4.1	<i>Einleitung</i> .....	58
4.2	<i>Evaluation der Makroskopie</i> .....	58
4.3	<i>Evaluation der Mikroskopie</i> .....	59
4.4	<i>Anatomischer Endpunkt und elektrophysiologische Evaluation</i> .....	61
4.5	<i>Transmuralität und bidirektionaler Isthmusblock</i> .....	62
4.6	<i>Bedeutung der biochemischen Marker</i> .....	63
4.7	<i>Komplikationen</i> .....	65
4.8	<i>Limitationen der Studie</i> .....	66
4.8.1	Grundsätzliche Limitationen .....	66
4.8.2	Mikroskopische Evaluation .....	67
4.8.3	Biochemische Marker .....	67
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>80</b>
<b>8</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	<b>81</b>
<b>9</b>	<b>Publikationen</b> .....	<b>82</b>
<b>10</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>83</b>

## 1 Einleitung

Die Hochfrequenzstrom-(RF)-Ablation hat sich in den letzten Jahren zur Therapie der ersten Wahl bei rezidivierendem typischen Vorhofflattern entwickelt. Dabei ist der cavotrikuspide Isthmus, der im rechten Vorhof zwischen V. cava inferior, Trikuspidalklappenannulus und Coronarvenensinus lokalisiert ist, ein kritischer Bestandteil des Makroentry-Mechanismus, der die pathophysiologische Grundlage des Vorhofflatterns darstellt. Bei der RF-Ablation werden über eine Katheterelektrode thermische Läsionen am cavotrikuspiden Isthmus erzeugt, die zur Verödung des myokardialen Substrates und somit zur Unterbrechung der Kreiserregung führen. Die Prozedur wird gewöhnlich unter fluoroskopischer Durchleuchtung durchgeführt.

Die Durchführung intrakardialer RF-Ablationen in der Umgebung eines zur Intervention ausgerüsteten Magnetresonanztomographen (MRT) stellt einen grundsätzlich neuen Ansatz dar. Sowohl der Wegfall der Strahlenbelastung als auch die bessere Visualisierbarkeit der intrakardialen Strukturen und die Möglichkeit der unmittelbaren Darstellung der Ablationsläsionen mittels ödemsensitiver Sequenzen bieten wesentliche Vorteile gegenüber der etablierten Durchleuchtung und sind von hoher klinischer Relevanz. Zudem ermöglicht die MRT Komplikationen der RF-Ablation, insbesondere Perforationen, und einem damit verbundenen hämorrhagischen Perikarderguss bzw. –tamponade wie auch Thrombenbildungen, direkt und ohne Zeitverzögerung zu erkennen.

In intensiver Vorarbeit ist ein MRT-kompatibler elektrophysiologischer Ablationskatheter entwickelt und bereits in vitro am Gewebepräparat auf seine Anwendbarkeit im MRT untersucht worden. In der vorliegenden Arbeit wird der neuartige bipolare MRT-kompatible Katheter nun erstmals in einem Tierexperiment an Schweinen getestet. Nach Durchführung der cavotrikuspiden Isthmusablation unter MRT-Bildgebung werden die makroskopische und mikroskopische Morphologie der Läsionen in Zusammenhang mit den erhobenen Prozedurparametern evaluiert sowie die Frage der Erreichbarkeit eines rechtsatrialen Isthmusblocks untersucht.

## **1.1 Typisches Vorhofflattern**

### **1.1.1 Definition**

Beim Vorhofflattern besteht eine durch anatomische und/oder funktionelle Barrieren fixierte Kreiserregung im rechten oder linken Vorhof mit regelmäßiger oder unregelmäßiger Überleitung auf die Kammern. Die atriale Frequenz liegt bei 240 – 340 /Min. [49].

Man unterscheidet drei Arten von Vorhofflattern. Beim typischen, rechtsatrialen, isthmusabhängigen Vorhofflattern handelt es sich um einen Makro-Reentry-Mechanismus um den Trikuspidalklappenring, bei dem die Erregung durch bestimmte anatomische Barrieren begrenzt wird und durch eine konstante Flatterwellen-Morphologie charakterisiert wird. Dabei unterscheidet man je nach Richtung der Erregungsausbreitung im rechten Vorhof ein isthmusabhängiges Vorhofflattern im Uhrzeigersinn („Clockwise“) und gegen den Uhrzeigersinn („Counterclockwise“) [43, 49].

Beim atypischen Vorhofflattern handelt es sich ebenfalls um einen Makro-Reentry-Mechanismus, der allerdings auf funktionellen Reentry-Erregungen, wie z.B. fibrotischen Arealen basiert, häufig reversibel ist und durch den funktionellen Charakter eine eher untypische Flatterwellen-Morphologie aufweist. Das atypische Vorhofflattern tritt häufig als linksatriales Vorhofflattern auf [49].

Beim inzisionalen Vorhofflattern handelt es sich um eine Sonderform des atypischen Vorhofflattern, bei der nach herzchirurgischen Eingriffen Narben entstanden sind, um die ein Makro-Reentry kreisen kann [16, 49].

### **1.1.2 Epidemiologie, Ätiologie, Klinik**

Vorhofflattern findet sich häufig bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen sowie Erkrankungen, die mit einer Rechtsherzbelastung und einer rechtsatrialen Dilatation einhergehen, wie z.B. COPD, Mitral- und Trikuspidalklappenfehlern. Auch im Rahmen einer Hyperthyreose kann es zu Vorhofflattern kommen [49]. Jedoch wird typisches Vorhofflattern auch bei herzgesunden Patienten beobachtet.

Die Diagnose Vorhofflattern wird bei einem Drittel aller postoperativen Arrhythmien gestellt, und es besteht eine hohe Assoziation mit Vorhofflimmern [68]. In den USA liegt die Inzidenz von Vorhofflattern bei 1:1136 Personen pro Jahr, bei hospitalisierten Patienten liegt sie mit ca. 1:83 bis 1:238 wesentlich höher [3, 49].

Die Symptomatik ist intraindividuell unterschiedlich. Einige Patienten sind weitestgehend beschwerdefrei, andere klagen über Herzrasen, Palpitationen, Schwindel und Synkopen. Insbesondere bei körperlicher Belastung kann die häufig bestehende 2:1 bis 4:1 AV-Überleitung in eine 1:1 AV-Überleitung degenerieren, die mit oben genannten Symptomen sowie verminderter Belastbarkeit einhergeht und sehr selten sogar zum plötzlichen Herztod führen kann [3, 49].

### **1.1.3 Pathophysiologie**

Typisches Vorhofflattern wird durch einen Makro-Reentry-Kreislauf, welcher im rechten Vorhof entweder gegen oder mit dem Uhrzeigersinn um den Trikuspidalklappenannulus rotiert, hervorgerufen. Elektrophysiologische Grundlage der hohen Stabilität der Kreiserregung ist ein Gebiet mit relativ langsamer Erregungsleitungsgeschwindigkeit („Area of slow conduction“), welches als cavotrikuspider Isthmus identifiziert wurde, sowie anatomische und/oder funktionelle Leitungsbarrieren, die den Isthmus begrenzen [10, 43, 49, 65, 16].

Der cavotrikuspide Isthmus wird nach posterior durch die V. cava inferior und die Crista terminalis und nach anterior durch den Trikuspidalklappenannulus begrenzt. Nach septal bilden Eustachische Rinne und Coronarvenensinus eine Begrenzung [23].

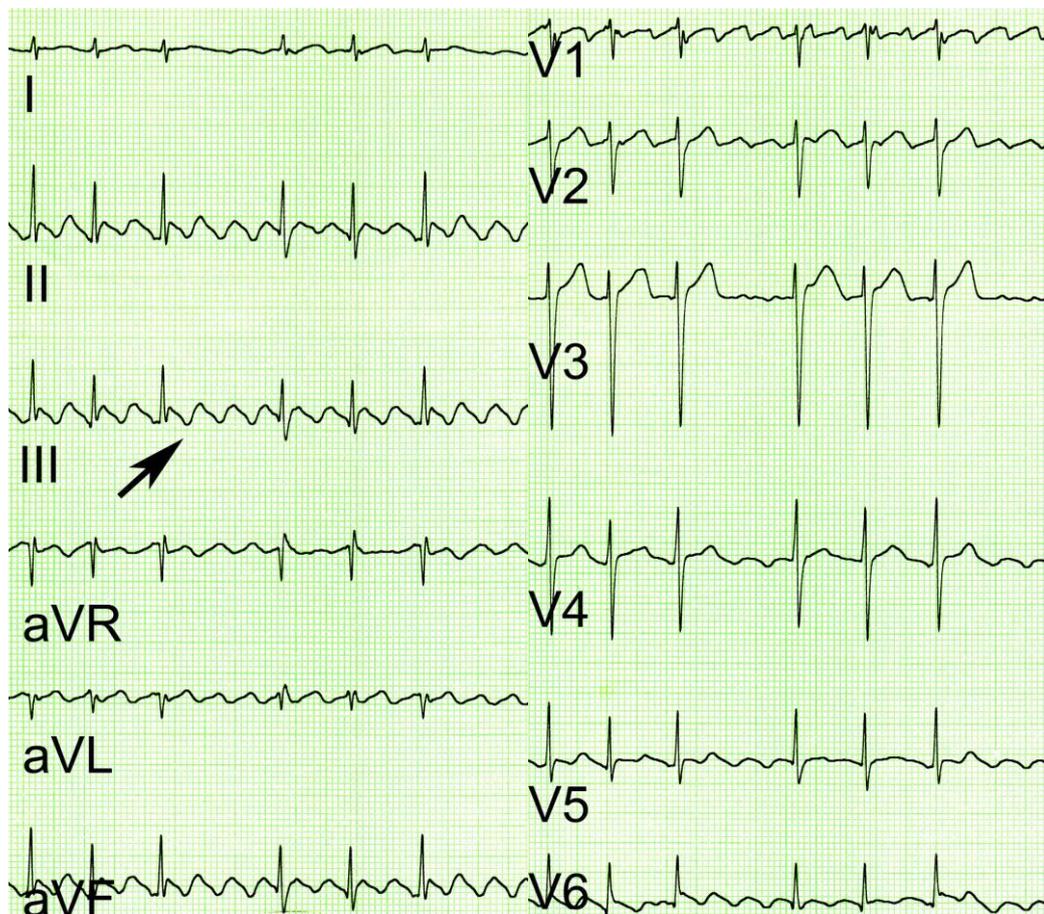
Beim gegen den Uhrzeigersinn gerichteten Vorhofflattern läuft die Erregung in der rechten freien Atriumwand kraniokaudal bis zum Isthmus zwischen V. cava inferior und Trikuspidalklappenannulus und anschließend im interatrialen Septum nach kranial. Die Erregung bei mit dem Uhrzeigersinn gerichtetem Vorhofflattern läuft analog in umgekehrter Richtung [10, 23, 65].

#### 1.1.4 Diagnose

Die Diagnose des typischen Vorhofflatterns kann fast immer aus dem Oberflächen-EKG gestellt werden. Eine 2:1-AV-Überleitung kann mit einer Verschmelzung der Flutter- und T-Wellen einhergehen, so dass eine Diagnosestellung erschwert wird. Mittels Valsalva-Manöver oder pharmakologisch durch das endogene Purinnukleosid Adenosintriphosphat [49] kann mittels einer transienten AV-Blockierung ein Vorhofflattern demaskiert werden.

Die Diagnose des „Counterclockwise“-Vorhofflatterns lässt sich anhand eines 12-Kanal-EKG stellen (Abbildung 1). In den inferioren Ableitungen II, III und aVF findet man typischerweise negative, „sägezahnartige“ Flutterwellen, mit einer niedrigamplituden biphasischen Flutterwelle in Ableitung I und aVL, einer negativen Flutterwelle in V1 und positiv in V6. Es wurde jedoch kürzlich gezeigt, dass über 50% der Patienten mit elektrophysiologisch belegtem „Counterclockwise“-Flattern als Rezidiv nach linksatrialer Ablation bei Vorhofflimmern aufrechte Flutterwellen in den inferioren Ableitungen aufwiesen, so dass das EKG nicht als absolutes diagnostisches Kriterium gesehen werden kann [54]. Das EKG beim „Clockwise“-Vorhofflattern hingegen ist variabel und weniger spezifisch. Häufig findet man positive oder isoelektrische Flutterwellen in den inferioren Ableitungen, eine positive Flutterwelle in V1 und negativ in V6 [23, 49, 65].

Durch endokardiales Mapping und Entrainment-Manöver während der elektrophysiologischen Untersuchung kann die Verdachtsdiagnose eines isthmusabhängigen Flatterns bestätigt werden.



**Abbildung 1:** 12-Kanal-Ruhe-EKG eines Patienten mit typischem Vorhofflattern und negativen, sägezahnförmigen Flatterwellen (Pfeil) in den inferioren Ableitungen (II, III, aVF).

### 1.1.5 Therapie

#### 1.1.5.1 Antikoagulation

Die Indikation zur Antikoagulationstherapie ist unabhängig von den Vorgehensweisen zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Bei nicht oder nicht ausreichend antikoagulierten Patienten kommt es in 2,4% der Fälle nach Kardioversion zu Thromboembolien [49]. Die Empfehlungen zur Antikoagulation bei Patienten mit Vorhofflattern richten sich nach den gängigen Empfehlungen, die für Vorhofflimmern gelten [25].

Besteht Vorhofflattern länger als 48 Stunden, ohne dass der Patient ausreichend antikoaguliert wurde, sollte eine transösophageale Echokardiographie (TEE)

durchgeführt werden, um atriale Thromben auszuschliessen. Patienten ohne Thrombusnachweis erhalten vor Kardioversion Heparin, wobei die PTT auf das 1,5- bis 2-fache verlängert sein sollte [25, 61].

Patienten mit Vorhofflattern unklarer Dauer oder Persistenz länger als 48 h sollten nach Kardioversion antikoaguliert werden. Der INR-Zielwert beträgt 2,5, die Dauer sollte 3 - 4 Wochen vor und nach elektrischer oder pharmakologischer Kardioversion nicht unterschreiten [25, 61].

Aktuelle Empfehlungen sehen für Patienten mit persistierendem Vorhofflattern je nach Risikoprofil und Risikostratifizierung eine dauerhafte Antikoagulation mit ASS 325 mg/Tag oder Vitamin-K-Antagonisten, wie z.B. Phenprocoumon mit einem INR-Zielwert von 2,5 vor [25, 61].

#### **1.1.5.2 Pharmakologische Therapie**

Die pharmakologische Konversion ist eine Maßnahme zur Akuttherapie von Vorhofflattern. Der größte Konversionserfolg besteht bei Vorhofflattern, welches weniger als 7 Tage besteht [35]. Als Mittel der ersten Wahl bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung gelten Klasse-Ic-Antiarrhythmika, wie z.B. Flecainid und Propafenon [35, 61]. Wegen des gefürchteten Überleitens in ein 1:1-Vorhofflattern ist bei Flecainid die zusätzliche Gabe eines Betablockers sinnvoll. Amiodaron als Antiarrhythmikum der Klasse III ist hingegen Mittel der ersten Wahl bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen. Die orale Bolustherapie ist der intravenös applizierten Gabe vorzuziehen. Vor dem Hintergrund des proarrhythmogenen Risikos aller Antiarrhythmika und der Tatsache, dass in 50–60% der Fälle eine Spontankonversion eintritt, ist der pharmakologische Einsatz zur Konversion gründlich abzuwägen [61].

Die pharmakologische Dauertherapie zur Rezidivprophylaxe und Frequenzkontrolle bei Vorhofflattern ist zwar grundsätzlich möglich, jedoch weisen einige Studien auf eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Placebogruppe hin [35]. Ein prospektiver randomisierter Vergleich zwischen antiarrhythmischer Therapie und RF-Ablation als primäre Therapie bei Patienten mit Vorhofflattern hat gezeigt, dass die Patienten, die

mittels Ablation behandelt wurden, häufiger im Sinusrhythmus blieben, eine Verbesserung der Lebensqualität erfuhren, in der Folge seltener Vorhofflimmern entwickelten und insgesamt weniger hospitalisiert werden mussten [53]. Daher empfiehlt sich die Katheterablation als Mittel der ersten Wahl zur Terminierung und dauerhaften Behandlung des Vorhofflatterns [53, 68].

### **1.1.5.3 Nicht-pharmakologische Konversionstherapie**

#### **1.1.5.3.1 Elektrische Kardioversion**

Eine externe Kardioversion kann einfach und effektiv durchgeführt werden. Im Rahmen der Kardioversion werden die kreisenden Erregungen durch elektrische Alteration atrialer transmembranöser Potentiale terminiert und dadurch die Voraussetzung dafür geschaffen, dass der Sinusknoten seine Rolle als physiologischer Schrittmacher wieder übernehmen kann [30]. Die Schockabgabe erfolgt R-Zacken-synchronisiert. Eine Energieapplikation von 50–100 Ws ist meist ausreichend [49]. Borani et al. untersuchten die Langzeitprediktoren für eine erfolgreiche elektrische Kardioversion bei persistierendem Vorhofflimmern/Vorhofflattern. Die akute Konversionsrate lag bei 89%, wobei nur 34% der Patienten dauerhaft im Sinusrhythmus blieben. Als Prediktor für einen dauerhaften Konversionserfolg wurde die möglichst kurze Dauer des Vorhofflatterns/Vorhofflatterns (< 1 Jahr) gesehen [6].

#### **1.1.5.3.2 Atriale Überstimulation**

Bei hohen Kammerfrequenzen und/oder Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie kann eine atriale Überstimulation durchgeführt werden. Dies erfolgt entweder über eine transösophageal eingebrachte Sonde oder über einen perkutan eingeführten Vorhofkatheter. Die akute Konversionsrate beträgt 50–70% [49].

### 1.1.5.3.3 Katheterablation

Beim Rezidiv des typischen Vorhofflatterns nach einmalig erfolgreicher Terminierung ist die Katheterablation Therapie der ersten Wahl [3, 38, 43]. Ziel ist eine Unterbindung des Makro-Reentry-Kreislaufs durch Anlage einer transmuralen Läsion im inferoparaseptalen oder inferioren Bereich des cavotrikuspiden Isthmus zwischen V. cava inferior und Trikuspidalklappenannulus. Kohortenstudien weisen Erfolgsraten zwischen 83 % und 100 % und Rezidivraten zwischen 1 % und 15,5 % auf [68].

## 1.2 Biophysikalische Grundlagen der Hochfrequenzstrom-Ablation

Die RF-Ablation stellt eine Technik dar, bei der mittels eines Generators Hochfrequenz-Wechselstrom über eine Katheterelektrode an das umliegende Myokardgewebe abgegeben wird und somit thermische Läsionen erzeugt werden. Durch Erhitzung wird den Myokardzellen Wasser entzogen. Dies führt zu einer Desikkation und dem histopathologischen Bild einer Koagulationsnekrose. Ziel der RF-Ablation ist es, elektromagnetische Energie möglichst effektiv in thermische Energie umzuwandeln [27].

Die biophysikalischen Erscheinungen, die Form und Größe der Läsionen bedingen, sind: Widerstandserwärmung, Wärmeleitung und konvektive Kühlung. Widerstandserwärmung findet an der Nahtstelle von Elektrode und Gewebe durch Umwandlung von elektromagnetischer Energie in thermische Energie statt [32]. Unter kontrollierten Bedingungen *in vitro* ist der unmittelbare Effekt der Widerstandserwärmung nur sehr gering. Gerade einmal Gewebsschichten von 2–3 mm werden erhitzt. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass sich die Widerstandserwärmung proportional zum Quadrat der Stromdichte, der Stromstärke pro Fläche, verhält. Diese wiederum vermindert sich umgekehrt proportional zum Quadrat des Abstands von der RF-Stromquelle [28].

Den größten Effekt bei der Applikation von Hochfrequenzstrom hat die Wärmeleitung, welche einen passiven Effekt darstellt, der den thermodynamischen

Gesetzen der Wärmeübertragung folgt. Zu Beginn der Energieabgabe ist die Temperatur an der Energiequelle sehr hoch und fällt mit dem Abstand von der Quelle ab. Durch Wärmeleitung steigt die Temperatur der tieferen Schichten exponentiell über die Zeit bis ein Gleichgewicht eingetreten ist [27, 28].

Experimentelle Studien zeigen, dass es bei einer Temperatur von ca. 50°C zu einer irreversiblen Gewebszerstörung kommt. Der Punkt, bei dem der strahlenförmige Temperaturgradient die 50°C-Isotherme überschreitet, definiert somit den Radius der Läsion. Es wurde gezeigt, dass die Temperatur an der Schnittstelle von Elektrode und Gewebe direkt proportional zu Läsionstiefe und –durchmesser ist und als hervorragender prädiktiver Faktor zu bewerten ist. Unter kontrollierten Bedingungen korrelieren ebenso Elektrodengröße und Impedanz mit der Läsionsgröße [27, 28].

Der konvektive Wärmeverlust durch die Blutzirkulation gilt als Hauptgegenspieler der Widerstandserwärmung und Wärmeleitung. Nakagawa et al. demonstrierten jedoch, dass bei gekühlten Kathetern mehr Energie verwendet werden kann, ohne dass es zu einem plötzlichen Anstieg der Impedanz kommt. Durch die höhere Energieapplikation bei gekühlten Kathetern können so letztlich eine höhere intramurale Temperatur und ein größerer Läsionsdurchmesser erzielt werden [51].

Es ist vorstellbar, dass neben der Gewebstemperatur auch die Stromleitung eine Veränderung auf zellulärer Ebene verursacht, welche Einfluss auf die Läsionsformation hat. Die Stromleitung ist allerdings schwerer zu quantifizieren als die aktuelle Temperatur [58]. Die Arbeitsgruppe um Santiago et al. postulierte, dass sowohl die Dicke als auch die histologische Zusammensetzung des Endo- und Myokards vor dem Hintergrund von möglichen kardialen Pathologien als wichtige Einflussfaktoren der Läsionsgröße zu sehen sind [58].

### **1.3 Cavotrikuspide Isthmusablation**

Der cavotrikuspide Isthmus (CTI) als kritische Zone langsamer Erregungsleitung dient als Ziel der RF-Ablation bei Vorhofflattern.

Klein et al. nutzen in ihrer wegweisenden Veröffentlichung von 1986 die Kryoablation des cavotrikuspiden Isthmus und des unteren rechtsatrialen Septums,

um erstmals beim Menschen chirurgisch eine Ablation bei isthmusabhängigem Vorhofflattern durchzuführen [37]. Mit einem chirurgischen Eingriff waren jedoch erhebliche Risiken und Komplikationen verbunden. Die chirurgische Ablation bei supraventrikulären Tachyarrhythmien wurde durch die Entwicklung der transvenösen Katheter-Ablation abgelöst [21].

Die erste Form der Katheterablation war die Hochvolt-Gleichstrom-Ablation. Der ablative Effekt wurde durch eine Kombination aus thermischem, elektrischem und physikalischem Trauma erzielt. Zielpunkt hierbei war vor allem der AV-Knoten, was mit einer erheblichen Gefahr der Entstehung eines kompletten AV-Blocks und der Implantation eines Schrittmachers einherging. Das erhebliche Risiko einer Vorhofruptur führte dazu, dass von einer Weiterentwicklung dieser Methode abgesehen wurde [9, 21, 50].

Die erste erfolgreiche Hochfrequenzstrom-Ablation am Menschen wurde 1987 durch Borggrefe et al. publiziert [5]. Die RF-Ablation des typischen Vorhofflatterns wurde von mehreren Arbeitsgruppen bezüglich des optimalen Ablationsziels untersucht. Dabei war Gegenstand der Prozedur, einen spezifischen Ablationspunkt zu finden, der durch elektrophysiologische Untersuchungen charakterisiert wurde [9]. Cosio et al. propagierten einen rein anatomischen Ansatz bezüglich des Ablationsziels [9, 54]. In einer randomisierten Studie, in der beide unterschiedlichen Verfahren verglichen wurden, zeigten Tada et al., dass das elektrogrammgestützte Verfahren dem anatomischen Verfahren überlegen ist, sofern nicht im ersten Ablationsdurchgang ein kompletter Isthmusblock erzielt wird [47].

### **1.3.1 Elektrophysiologische Untersuchung**

Unterschiedliche elektrophysiologische Methoden wurden entwickelt, um ein isthmusabhängiges Vorhofflattern zu verifizieren. In Kombination mit dem typischen EKG-Befund ist eine Aktivierungssequenz des CS-Katheters von proximal nach distal zwar nicht beweisend aber dennoch sehr typisch für ein isthmusabhängiges Vorhofflattern als zugrunde liegender Mechanismus [54]. Mit Hilfe des endokardialen Mappings werden mehrere Punkte innerhalb des rechten Vorhofs

bezüglich der Erregungsausbreitung untersucht. Zusätzlich zum Mapping kann mit Hilfe von Entrainment-Manövern der rechtsatriale Isthmus als kritischer Bestandteil des Makro-Reentry-Mechanismus identifiziert werden. Hierzu wird ein Katheter auf dem inferiorem Isthmus platziert. Über diesen Katheter wird mit einer Zykluslänge, welche ca. 30–40 ms unterhalb der Vorhofflatterzykluslänge liegt, stimuliert. Nach Ende der Stimulation wird das sog. Post-Pacing-Intervall, die Zeit zwischen der letzten Stimulation und dem ersten spontanen atrialem Signal im Mappingkatheter, gemessen. Dieses sollte bei Beteiligung des CTI am Makroreentry-Mechanismus nicht mehr als 10 ms über der spontanen Vorhofflatterzykluslänge liegen [24, 54].

### **1.3.2. Katheterablation**

Die Ablationsprozedur kann während Vorhofflattern oder im Sinusrhythmus durchgeführt werden. Wenn der Patient sich im Sinusrhythmus vorstellt, wird ein Pacing von den proximalen Elektroden des CS-Katheters mit einer Zykluslänge von 600-700 ms durchgeführt.

Die optimale Lage der Ablationslinie am Isthmus ist variabel, jedoch hat sich der inferiore Isthmusabschnitt (6 Uhr des TR in LAO 30-45°) am praktikabelsten und aussichtsreichsten hinsichtlich des Ablationsendpunktes erwiesen. Bei einer zu anterioren Position erweist sich die Ablation aufgrund einer dickeren Myokardschicht als schwierig, während die inferoparaseptale Applikation mit stärkeren Schmerzen und der Gefahr eines AV-Blocks einhergeht [12].

Für die Erzielung eines bidirektionalen Isthmusblockes als Endpunkt ist es wichtig, dass sich die lineare Läsion komplett vom Trikuspidalklappenannulus bis zur V. cava inferior erstreckt. Der Katheter wird so weit vorgeschoben, bis das bipolare Signal Vorhof- und Ventrikel-Elektrogramme im Amplitudenverhältnis von 1:2 aufweist [9]. Grundsätzlich gibt es zwei unterschiedliche Ablationstechniken: Bei der sogenannten „Dragging“-Technik wird unter kontinuierlicher Energieabgabe und unter kontinuierlichem langsamen Zurückziehen des Katheters eine lineare Läsion erzeugt [12]. Bei der „Point-by-Point“-Methode werden die Läsionen punktuell nach festem

Zeitschema gesetzt. Das Erreichen der V. cava inferior deutet sich durch den Verlust des Vorhofsignals im proximalen Ablationskatheter an.

Aufgrund der anatomischen Komplexität des cavotrikuspiden Isthmus und der interindividuellen anatomischen Unterschiede werden zur besseren Orientierung und Optimierung der Katheterlage steuerbare Ablationskatheter und häufig lange Katheterschleusen verwendet [9, 12]. In mehreren Studien wurde demonstriert, dass das Erreichen eines bidirektionalen Isthmusblocks mit einem 8mm-Elektroden-Katheter oder einem extern gekühlten („Cooled-Tip“) Katheter zuverlässiger ist als mit einem konventionellen 4mm-Elektroden-Katheter bei gleicher Sicherheit [13, 20, 22, 50, 57]. Randomisierte Studien, in denen „Cooled-Tip“- Katheter und 8mm-Katheter hinsichtlich Sicherheit und Effizienz verglichen wurden, lieferten sehr unterschiedliche Ergebnisse [14, 57, 59, 60, 66]. In einer Metaanalyse von Da Costa et al. wurde letztlich bestätigt, dass „Cooled-Tip“ und „Large-Tip“-Katheter in Bezug auf Erfolgsrate, Rezidivrate und Sicherheit als gleichwertig anzusehen sind [13].

### **1.3.3 Elektrophysiologischer Endpunkt**

Die Terminierung des Vorhofflatters während der Ablationsprozedur bedeutet nicht notwendigerweise eine vollständige Blockierung der Erregungsleitung über den Isthmus. Eine Terminierung tritt auch dann auf, wenn die Erregungsleitung über den Isthmus so verlängert wurde, dass diese länger dauert als die Laufzeit von einer Seite des Isthmus zur anderen, somit also nur ein funktioneller, unidirektionaler Isthmusblock resultiert. Die Terminierung des Flatters unter Energieabgabe ist kein akzeptierter Endpunkt. Ziel der Prozedur sollte ein frequenzunabhängiger, bidirektionaler Leitungsblock im cavotrikuspiden Isthmus sein [26]. Es wurden unterschiedliche Endpunkte zum Nachweis solch eines bidirektionalen Isthmusblocks definiert [1, 4]. In einer durch Tada et al. entwickelten Methode wird über den CS-Katheter stimuliert. Bei Katheterpositionierung direkt auf der Ablationslinie können weite Doppelpotentiale registriert werden. Dabei hat sich gezeigt, dass Doppelpotentiale  $>110\text{ms}$  einen sicheren Nachweis für einen

bidirektionalen Isthmusblock darstellen [23, 47, 64]. Ein anderer Nachweis des Endpunkts wurde durch Poty et al. beschrieben. Der Nachweis erfolgt mittels Stimulation im CS mit kraniokaudaler Erregungsausbreitung im anterioren Atrium und Stimulation im posterolateralen Anteil des Atriums mit entsprechender kraniokaudaler Erregung im Septum [11]. Bei dieser Methode kann es jedoch in wenigen Fällen zum Nachweis so genannter Pseudo-Blöcke kommen, bei denen es trotz der oben beschriebenen Erregungsausbreitung zu einer Erregungsleitung durch den CTI kommt [47]. Beim „Differential pacing“ von Shah et al. wird über eine distale und eine proximale Elektrode im rechten lateralen Vorhof stimuliert und die Doppelpotentiale werden über dem Isthmus detektiert. Bei vollständigem Block kommt es nach proximaler Stimulation zu einer Verlängerung der kraniokaudalen und zu einer Verkürzung der umlaufenden Erregungsausbreitung [62].

### **1.3.4      Komplikationen**

Schwerwiegende Komplikationen durch die CTI-Ablation sind äußerst selten und werden mit einer Gesamtkomplikationsrate von 0,4% angegeben [50]. Es bestehen Risiken hinsichtlich der Verursachung von Lungenembolien und Thrombosen. Durch sogenannte „steam-pops“ während der Ablation kann eine Myokardperforation und eine hämorrhagische oder nicht-hämorrhagische Perikardtamponade verursacht werden. Es wurden einzelne Fälle beschrieben, bei denen es durch Ablation von unteren Anteilen des Koch'schen Dreiecks bei zu septaler Ablationslinie zu AV-Blockbildung kam. Permanente, komplette AV-Blockierungen sind selten und wurden in der Literatur beschrieben [11]. Auch Läsionen der rechten Koronararterie bis hin zum Myokardinfarkt sind bekannt [54]. Die Ablation kann, insbesondere im septalen Anteil des Isthmus sowie im Bereich der V. cava inferior, schmerzhaft sein. Durch vagale Reaktion kann es so zu einem reversiblen AV-Block kommen. Eine entsprechende Analgosedierung vor Beginn der Ablationsbehandlung, z.B. mit Midazolam und Fentanyl, sowie die Gabe von Atropin bei akuter Blockbildung kann dem entgegenwirken [11, 12].

### 1.3.5 Histopathologie der Hochfrequenzstrom-Ablation

Die akute Ablationsläsion zeigt eine Region mit zentraler Blässe, die von einem Saum hämorrhagischen Gewebes umgeben ist. Die blasse Verfärbung ist makroskopisches Korrelat der wärmeinduzierten Denaturierung von Myozytenproteinen, insbesondere Myoglobin, während der hämorrhagische Randsaum Ergebnis thermischer mikrovaskulärer Schäden ist. Gewöhnlich kommt es zentral an der Kontaktstelle zwischen Gewebe und Katheter zu einer Indurierung durch Volumenverlust. Die typische Tropfenform der Läsion mit einem geringeren Querschnitt in der unmittelbaren subendokardialen Region im Vergleich zu darunter liegenden Schichten resultiert aus der konvektiven Kühlung der endokardialen Schicht durch den dortigen lokalen Blutfluss [28].

Die histologische Erscheinung der akuten Ablationsläsion entspricht der einer Koagulationsnekrose. Durch die thermische Inaktivierung von Zytoskelett-Proteinen kommt es zum Untergang des Gewebes.

Die subakute Pathologie entspricht ebenfalls einer Koagulationsnekrose. Jedoch kommt es in der hämorrhagischen Randzone zu einer Infiltration mit inflammatorischen Zellen. Eine Fibrinschicht bedeckt als Zeichen der endothelialen Schädigung die Oberfläche. Nach 4 bis 5 Tagen löst sich die Transitionszone des Randsaums auf und die Grenze zwischen Läsion und umgebenen Gewebe wird demarkiert. 8 Wochen nach Ablation schließlich wird das nekrotische Gewebe durch Fettgewebe, Knorpelgewebe und Fibrose ersetzt. Die chronische Läsion wandelt sich allmählich zu Narbengewebe um. Gelegentlich finden sich Zeichen einer chronischen Entzündung [27, 28].

### 1.3.6 Biochemische Marker

Durch die Hochfrequenzstromablation kommt es aufgrund des myokardialen Schadens zu einem Anstieg der kardialen kontraktilen Proteine Troponin T / I, Myoglobin und der Enzyme CK und CK-MB. Die Kinetik dieser Enzyme ist jedoch

im Vergleich zu derjenigen im Rahmen von Ischämien zu Gunsten einer schnelleren Freisetzung und dem früheren Auftreten von Spitzenspiegeln im Blut verändert [44]. Von Troponin T existieren drei Isoformen: Herzmuskeltyp, langsamer Skelettmuskeltyp und schneller Skelettmuskeltyp. Troponin I kommt in den gleichen 3 Isoformen vor, wobei hier der Herzmuskeltyp im Gegensatz zu Troponin T kardiospezifisch ist. Das Herzmuskelenzym CK-MB besteht aus den Untereinheiten M (= muscle) und B (= brain) und befindet sich sowohl im Skelett- als auch im Herzmuskel. Myoglobin hat die geringste Herzspezifität, ist allerdings der Marker mit der kürzesten Ansprechzeit nach Myokardschaden [19].

Mehrere Arbeitsgruppen haben die Auswirkungen der Hochfrequenzablation auf die Freisetzung der kardialen Enzyme in Abhängigkeit von Anzahl und Lokalisation der Läsionen, Ablationstechnik und Dauer der Hochfrequenzstromabgabe untersucht. Das kardiale Troponin I ist demnach zum Nachweis von Mikronekrosen eindeutig sensitiver als CK-MB und Myoglobin [36, 44, 46].

## **1.4 Hochfrequenzstromablation in der Kernspintomographie**

### **1.4.1 Grundlagen**

Gegenwärtig stellt die Röntgendurchleuchtung den Gold-Standard für die meisten diagnostischen und therapeutischen kardiovaskulären Prozeduren dar. Diese Modalität weist eine hohe Bildrate und geringe Pixelgröße auf, und der röntgendichte Ablations-Katheter lässt sich leicht im Bild erkennen. Nachteilig hingegen sind der geringe Gewebekontast und die Exposition der Röntgenstrahlung [41]. In einer Abschätzung unter der Annahme eines allgemeinen Malignomrisikos von 20% erhöht sich das Malignitätsrisiko für den Patienten pro 60 Min. Röntgendurchleuchtungszeit um 0,3 % auf 20,3 % [40]. Neben diesen stochastischen Effekten ergeben sich für Patienten jedoch auch erhebliche deterministische Risiken in Form von transienten Hautschäden bis hin zu Hautnekrosen je nach Strahlendosis und Expositionsdauer [15, 48, 55]. Vor diesem Hintergrund stellt die MRT-Bildgebung ein deutlich weniger risikobehaftetes Verfahren dar.

Das MRT bietet hinsichtlich der Durchführung und des Monitorings von elektrophysiologischen Prozeduren etliche spezifische Vorteile. Lardo et al. waren die ersten, die den potenziellen Nutzen des MRT für die intrakardiale Ablation mit einem einfachen MRT-kompatiblen Katheter evaluierten [42]. Mit dem MRT können die Herzhöhlen in ihrer exakten Struktur und damit auch endokardiale Landmarks, die insbesondere für eine anatomisch-basierte Katheterablation erforderlich sind, eindeutig visualisiert werden. Zudem können Wandbewegungen und der Blutfluss während der Prozedur überwacht werden. So kann während der Intervention die Herzfunktion beurteilt werden, was gerade Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen zugute kommt [63].

#### **1.4.2 Visualisierung der Ablationsläsionen**

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die unmittelbare Beurteilung von Läsionen während der Prozedur. Bisher ist es nur durch Pacing-Manöver und Auswertung der Lokalelektrogramme entlang der Ablationslinie möglich, einen funktionellen Nachweis des bidirektionalen Isthmusblockes zu liefern. Mit Hilfe der MRT-Bildgebung jedoch gelang es einigen Arbeitsgruppen im Tierversuch intra- bzw. epikardiale Läsionen in vivo mit T2-gewichteten schnellen Spin-Echo-Sequenzen und kontrastmittelgestützten T1-gewichteten Gradienten-Echo-Sequenzen darzustellen. Die Läsionen wurden bildlich hinsichtlich Größe und Ausdehnung untersucht und mit den histopathologischen Ergebnissen ex vivo verglichen. Sowohl Dickfeld et al. [18] als auch Lardo et al. [42] kamen zu dem Ergebnis, dass mittels MR-Fluoroskopie und anschließender spezieller Bildgebung die korrekte anatomische Platzierung eines Ablationskatheters möglich ist und dass das Ausmaß der erzielten Myokardläsionen präzise mit der MR-Bildgebung beurteilt werden kann.

Für die Durchführung interventioneller Maßnahmen am Herzen unter MRT-Kontrolle sind folgende Voraussetzungen notwendig:

- Speziell für Interventionen eingerichtete MR-Tomographen
- Visualisierung der verwendeten Katheter
- Minimierung von Störsignalen des angeschlossenen RF-Generators
- Real-Time-MR-Bildgebung (RT-MRT)
- Reduktion ungewollter thermischer Effekte am Katheter, auch unter Bildaquirierung

### 1.4.3 Visualisierung der Katheter

Im Prinzip können im MR-Bild die zu verwendenden interventionellen Instrumente entweder passiv mit Suszeptibilitätsmarkern oder aktiv mittels montierter Mikrospulen visualisiert werden. Die Technik der Suszeptibilitätsmarker besteht darin, dass die verwendeten Katheter oder Instrumente an der Oberfläche mit ferromagnetischem Material markiert werden, beispielsweise in der Art einer gleichmäßigen Ummantelung oder in Form von Ringen. Hierdurch wird im MR-Bild eine Magnetfeldinhomogenität erzeugt, die in der Regel einen Signalverlust bewirkt und somit den Katheter visualisiert [15, 34]. Materialien mit starken ferromagnetischen Eigenschaften führen zu großen Suszeptibilitätsartefakten, die eine exakte Katheterlokalisierung verhindern. Materialien wie Titan und Nickellegierungen hingegen haben eine magnetische Suszeptibilität ähnlich der von Gewebe und sind daher für die Konstruktion von Kathetern geeignet [41].

Alternativ können Magnetfeldinhomogenitäten auch durch Spulen induziert werden. Hierbei wird ein dünner Kupferdraht in Form einer Doppelhelix um Spitze und Schaft des Katheters gewickelt, an den von außen eine schwache Energiequelle angeschlossen wird. Dieser niedrigenergetische Stromfluss generiert ein lokales Magnetfeld um den Katheter, das eine lokale Feldinhomogenität mit Signalverlust induziert und eine Visualisierung des Katheters ermöglicht [34, 41]. Das Prinzip der aktiven Visualisierung beruht darauf, dass ein Signal aktiv vom Katheter emittiert

wird. Hierzu werden eine oder auch mehrere Mikrospulen in den Katheter montiert [34].

Für die Anwendung einer schnellen Bildgebung sind hohe Feldstärken über 1 Tesla notwendig. Dadurch nimmt zwar die Stärke der Suszeptibilitätsfaktoren zu, jedoch sind Hochfeldsysteme für ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis essentiell. Um kürzestmögliche TR- und TE-Werte für eine schnelle Bildgebung zu erreichen, ist ein Hochleistungsgradientensystem erforderlich. Für eine Katheterintervention wären offene Scanner-Systeme von großem Vorteil, jedoch sind die hier nutzbaren Feldstärken geringer [34]. Um elektrophysiologische Prozeduren MRT-gestützt durchzuführen, bedarf es eines speziell entwickelten multifunktionellen MRT-kompatiblen Katheters. Dieser Katheter sollte steuerbar und visualisierbar sein, ein intrakardiales Elektrogramm aufnehmen und Hochfrequenzstrom für die Ablation der Zielstruktur liefern [41].

#### **1.4.4 Störbeeinflussung durch den Hochfrequenzstromgenerator**

Eine technische Limitation der Hochfrequenzstromapplikation und gleichzeitiger Erfassung des elektrophysiologischen Signals ist die elektromagnetische Interferenz. Obwohl die Frequenz des Hochfrequenzstromes mit 500 kHz weit unter der Larmofrequenz eines 1,5 Tesla Scanners von 63,8 MHz liegt, kann es durch höhergradige Oberschwingungen des Hochfrequenz-Signals zur Interferenz mit dem MRT-Scanner und damit zu signifikanten Einbußen der Bildqualität kommen. Daher sind spezielle Tiefpass-Filter und Abschirmsysteme zur Unterdrückung der Oberschwingungen notwendig [41]. Eine potenzielle Gefahr besteht bei Interventionskathetern dadurch, dass sie ab einer feldstärkeabhängigen kritischen Länge (ab ca. 20 cm bei 1,5 T) als Antennen wirken und bei Auftreten von Resonanz sukzessive Energie in den Katheter aufgenommen und dieser dadurch erhitzt wird [34].

## 1.5 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Beantwortung folgender Fragen:

1. Ist die Ablation des cavotrikuspiden Isthmus mittels MR-geführter Ablation möglich?
2. Welche Komplikationen treten bei der Durchführung der cavotrikuspiden Isthmusablation in der MRT auf?
3. Welche Korrelation besteht zwischen der Anzahl der abgegebenen RF-Impulse, der Gesamtenergieabgabe, der Temperatur, Impedanz und der Makroskopie und Histopathologie?
4. Kommt es zu einem akuten Anstieg der kardialen biochemischen Marker nach Ablation und gibt es einen positiven Zusammenhang mit der Anzahl der Läsionen und der Gesamtenergieabgabe?
5. Wie stellen sich thermische Ablationsläsionen durch den für die Anwendung im MRT neu entwickelten elektrophysiologischen Katheter makroskopisch in Form und Größe dar? Ist bei der Anwendung im MRT eine straßen- bzw. linienartige Läsionsverteilung zu erreichen (anatomischer Endpunkt)?
6. Wie stellen sich die akuten Ablationsläsionen histopathologisch dar (Nekrosen, interstitielles Ödem, hämorrhagische Demarkierung)? Lassen sich intra- und perifokale Infiltrate nachweisen?

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

#### **2.1.1 Versuchstiere**

Die Tierversuche wurden durch das Amt für Veterinär- und Gesundheitswesen von der Behörde für Umwelt und Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt (Aktenzeichen 96/2004). Es wurden 20 männliche Schweine der Spezies Deutsches Hybridschwein und Deutsche Landrasse im Alter von  $99 \pm 29$  Tage mit einem Gewicht zwischen 29,5 kg und 77,0 kg ( $43,5 \pm 14,5$  kg) für diesen Versuch verwendet.

Die Versuchstiere wurden von der Züchtungszentrale Deutsches Hybridschwein GmbH jeweils in Kohorten mit bis zu sechs Schweinen bezogen und unter standardisierten Bedingungen sowie unter veterinärmedizinischer Kontrolle und Beobachtung des Gesundheitszustandes in der Versuchstierhaltung des Universitäts-Krankenhauses Eppendorf gehalten. Die Ernährung bestand aus einem nährstoff- und vitaminbilanzierten Futter für Schweine (Standarddiät für Schweine, Versuchstierhaltung UKE) und Leitungswasser. Alle verwendenden Versuchstiere waren frei von Erkrankungen, die in der SPF- Liste (GV-SOLAS, Society for Laboratory Animal Science, List of Pathogens for Specification in SPF Laboratory animals / Working committee for Hygiene, Biberach a. d. Riss, (1988)) aufgeführt werden. Die Tiere wurden bei einem Tag-Nacht-Zyklus von 12 Stunden gehalten und ihnen wurde eine Eingewöhnungszeit von mindestens 7 Tagen ermöglicht.

### 2.1.2 Katheter und Schleusen

Ablationskatheter	Nicht-ferromagnetisch, 7F, bipolar, steuerbar, , Spezialentwicklung der Fa. Biotronik, Berlin
CS-Katheter	EP Katheter 10-polig Cournand <sup>®</sup> , Durchmesser 6F, Art.-Nr. 37G-50R
Kabel für CS-Katheter	MPK-10 <sup>®</sup> , Katalog-Nr. 335 804, Fa. Biotronik, Berlin
Kabel für Map-Katheter	MPK-4 <sup>®</sup> , Katalog-Nr. 335805, Fa. Biotronik, Berlin
Kurze Schleuse	Maximum, Durchmesser 8F, Fa. St. Jude Medical, Minnetonka, MN, USA
Modifizierte Schleuse	SR0, 8F Durchmesser, Fast-Cath <sup>™</sup> , Daig Corporation, Minnetonka, MN, USA

### 2.1.3 Geräte

Beatmungsgerät	Oxylog <sup>®</sup> 2000, Fa. Dräger Medical AG & Co. KG, Lübeck
Dauerinfusionsgerät	Perfusor <sup>®</sup> segura FT, Fa. Braun, Melsungen
Digital-Kamera	Panasonic DMC-FX9
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
Hochfrequenzstrom- Ablationsgenerator	Stockert EP Shuttle <sup>®</sup> , 500 kHz, Nr. ST-0125, Cordis Webster, Freiburg
Laboranalysegeräte	ADVIA Centaur <sup>®</sup> , Fa. Siemens, München Olympus AU 2700, Fa. Diamond Diagnostics, Boston, MA, USA
Laborzentrifuge	Labofuge <sup>®</sup> 400 R, Fa. Heraeus, Hanau
Magnetresonanztomograph mit In- Room-Steuerungskonsole	Siemens Magnetom Symphony, 1,5 Tesla, Fa. Siemens, Erlangen
Mikrotom	Mikrotom 5062, Fa. SLEE, Mainz
Pulsoxymeter	Nonin 8500, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, USA
Röntgen-C-Bogen	Siemens Arcadis Varic, Fa. Siemens, München
Röntgenkardiographieanlage	Allura XPer FD 10, Fa. Philips, Eindhoven, Niederlande
Stimulator	UHS 20, Fa. Biotronik, Berlin
Tiefpassfilter	MRT-kompatibles Tiefpassfilter mit Butterworthcharakteristik, $f_c$ 750 kHz, 7. Ordnung

### 2.1.4 Medikamente

Amiodaron	Cordarex <sup>®</sup> Injektionslösung, 50 mg/ml, Sanofi- Synthelabo GmbH, Berlin
Azaperon	Stresnil <sup>®</sup> , 40 mg/ml, Fa. Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien
Embutramid	T61 <sup>®</sup> , Fa. Intervet, Wiesbaden
Fentanyl Dihydrogencitrat	Fentanyl-Janssen <sup>®</sup> , 0,05 mg/ml, Fa. Janssen-Cilag, Neuss
Gadolinium-DTPA	Magnevist <sup>®</sup> , 0,5 mmol/ml, Fa. Schering AG, Berlin
Heparin-Na	Liquemin <sup>®</sup> N 25000, 5000 I.E./ml, Fa. Roch, Grenzach- Wyhlen
Ketamin	Ketanest S <sup>®</sup> , 50 mg/ml, Fa. Park Davis, Berlin
Lidocainhydrochlorid	Lidocainhydrochlorid 2 %, 50 ml, Zentralapotheke UKE, Hamburg
Metoprolol	Lopresor <sup>®</sup> , 1mg/ml, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg
Propofol	Propofol Fresenius 2% (20 mg/ml), Fresenius Kabi GmbH, Bad Homburg

### 2.1.5 Verbrauchsmaterialien

Aqua dest.	Aqua-Dest, 1 Liter, Fa. Ratiomed, München
Desinfektionsspray	Cutasept® G, 250 ml, Fa. Bode Chemie GmbH, Hamburg
Einschlussmittel	Entellan®, Cat. No. 14800, FA. EMS, Hatfield, USA
Elektrodengel	Spectra 360®, Fa. Parker Laboratories, Hellendoorn, Niederlande
Eosin-Lösung	Certistain Eosin G, Cat. No. 1.15935, Fa. Merck, Darmstadt
Eppendorf-Gefäße	Standard Reaktionsgefäß 3810X, Fa. Eppendorf, Hamburg
Hämatoxylin-Lösung	Meyer´s Hematoxylin Solution, Cat.No. HHS-16, Fa. Sigma, Minden
Methanol	Methanol, 1l, Fa. Merck, Darmstadt
Objektträger	Objektträger, 76 x 26mm, Fa. Roth, Karlsruhe
Venenverweilkanüle	BD Adsyte Pro 20G, 1,1 x 32 mm, Fa. Becton Dickinson GmbH, Heidelberg
Verlängerungsleitungen	Heidelberger Verlängerung, Schlauchlänge ca. 75 cm, Fa. Braun, Melsungen
Xylol	Rotipuran®, Fa. Roth, Karlsruhe

### 2.1.6 Labor-Testsysteme

Troponin I	ADVIA Centaur® TnI-Ultra™, Bayer Vital GmbH, Fernwald
Creatinkinase	CK-Testreagenz, OSR6179, Fa. Olympus, Hamburg
Creatinkinase-MB	CK-MB-Testreagenz, OSR6153, Fa. Olympus, Hamburg

## **2.2 Methoden**

### **2.2.1 Versuchsaufbau**

#### **2.2.1.1 Narkoseeinleitung und -aufrechterhaltung**

Nach einer Prämedikation mit intramuskulärer Injektion von Ketamin (15 mg/kg KG) und Azaperon (2 mg/kg KG) wurde den Tieren eine Venenverweilkanüle in eine Ohrvene gelegt. Über diese wurde sodann die Narkose mit Propofol (4-6 mg/kg KG) und Fentanyl (30-50 µg/kg KG) intravenös eingeleitet und über einen Perfusor (Perfusor<sup>®</sup> segura FT; Braun) aufrechterhalten (Propofol 0,3-0,6 mg/kg KG/Min. i.v.). Die Intubation erfolgte mittels eines geraden Großtier-Laryngoskops und einem handelsüblichen Endotrachealtubus (6,0 Murphy; Lo-Contour<sup>™</sup>). Anschließend wurden die Tiere über ein Beatmungsgerät (Oxylog 2000; Dräger) kontrolliert mit Sauerstoff beatmet (Hubvolumen 10 ml/kg KG; Frequenz 15-20 /Min.; FiO<sub>2</sub> 55%). Die periphere Sauerstoffsättigung sowie die Herzfrequenz wurden mittels eines an der Zunge angebrachten Pulsoxymeters (Nonin 8500; Nonin Medical Inc.) überwacht. Flüssigkeitsverluste wurden mittels Ringer-Lösung ausgeglichen.

#### **2.2.1.2 Leistenvenenzugang**

Die Versuchstiere wurden für die Punktion der Vena femoralis in Rückenlage gelagert und die Hinterläufe der Tiere so fixiert, dass ein optimaler Zugang zur Leistenregion gewährleistet werden konnte.

Das Operationsgebiet wurde großflächig desinfiziert (Cutasept<sup>®</sup> G; Fa. Bode Chemie, Hamburg) und mit sterilen OP-Lochtüchern (Foliodrape<sup>®</sup>, Fa. Hartmann AG, Heidenheim) abgedeckt.

Mit einer Punktionskanüle (1,1x1,4 mm, 17 G, Länge 70 mm, Fa. Vygon, Aachen) wurde die rechte Vena femoralis medial der palperten Arteria femoralis punktiert und in Seldinger-Technik ein langer Spiraldraht eingebracht. Über diesen Draht wurde eine mit NaCl gespülte transvenöse Schleuse (SR0 modifiziert, Fa. Daig) in die Vena femoralis vorgeschoben, die zur Sicherung mit Nahtmaterial (Vicryl 3-0; Ethicon<sup>®</sup>) befestigt wurde. Der Ablationskatheter wurde ca. 10 cm in die Schleuse

eingeführt. Eine weitere kurze Schleuse (8F, Daig, Maximum) wurde in gleicher Technik in die rechte V. femoralis eingebracht.

Bei der linksventrikulären epikardialen Ablation erfolgte die Punktion analog von subxyphoidal und unter Durchleuchtung mit handelsüblichen Punktionskathetern (8 French transvenöser Punktionskatheter, Fa. Daig) in Seldinger-Technik. Direkt nach Punktion wurden die Tiere in den 1,5 Tesla MR-Tomographen (Siemens Magnetom Symphony, Siemens AG, Erlangen) verbracht.

### **2.2.1.3 Blutentnahmen**

Jeweils vor und eine Stunde nach Ablation wurde den Versuchstieren EDTA-Blut zur Beurteilung des Blutbildes sowie Serum-Blut zur Bestimmung der biochemischen Marker Troponin I, CK und CK-MB aus einer peripheren Vene entnommen. Dazu wurde mittels Serumröhrchen (Monovette<sup>®</sup>, Fa. Sarstedt) Blut abgenommen.

### **2.2.1.4 Kernspintomographie**

Die Versuchstiere wurden in Rückenlage mit Hilfe von Kissen und Polstern auf dem Untersuchungstisch gelagert und fixiert. Zur Durchführung der EKG-getriggerten MRT-Sequenzen wurde ein 3-Kanal-EKG unter Verwendung spezieller MR-kompatibler EKG-Elektroden, die auf die rasierte Haut aufgeklebt wurden, angelegt. Mit Hilfe eines MR-kompatiblen Pulsoxymeters, dessen Clip an der Zunge der Versuchstiere angelegt wurde, wurde die Sauerstoffsättigung kontinuierlich überwacht. Für die unipolare Hochfrequenzstrom-Ablation wurde eine großflächige indifferente Hautelektrode mit herkömmlichem Elektroden-Kontakt-Gel am Rücken des Versuchstiers angebracht. Zwei überlappende Phased-Array-Körperspulen wurden im Bereich des Thorax und Abdomens angelegt und die Tiere anschließend im Scanner positioniert.

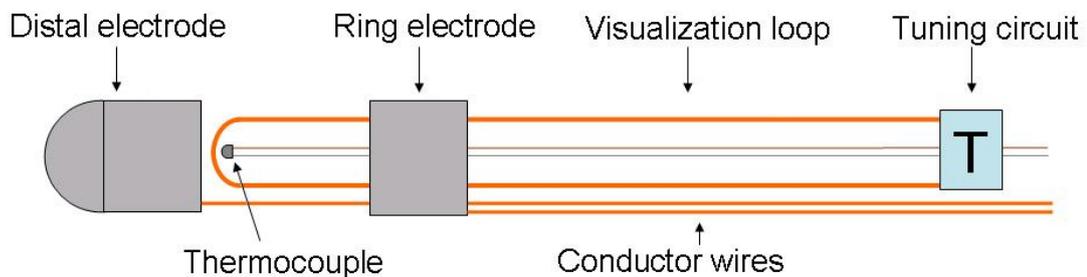
Nach Akquisition eines Übersichtsscans in den drei Hauptebenen (axial, sagittal, coronal) wurden True-FISP-Sequenzen Kurzachsenschnitte, Vier-Kammer-Blick und rechtsventrikulärer Zwei-Kammer-Blick zur Darstellung der Vorhöfe, Kammern und speziell der Trikuspidalklappe aufgenommen. Alle Messungen wurden nach Einstellung der Herzfrequenz in Diastole und in Endexpiration bei Atemstillstand durchgeführt. Zur Darstellung eines zu erwartenden Ödems am cavotrikuspiden Isthmus wurden ohne Überlappung 15 bis 20 dark-blood-präparierte TIRM-Sequenzen (TR 850 ms, TE 7,4 ms, TI 130 ms, Schichtdicke 5 mm, Auflösung 2,5 x 1,3 x 5,0 mm) durch die Isthmusregion in paraaxialer Angulierung senkrecht zum Verlauf der V. cava inf. jeweils vor und nach der Ablationsprozedur durchgeführt.

Für die intrakardiale CTI-Ablation wurde der Katheter unter o.g. Bildgebungskontrolle zunächst in parasagittaler Schnittebene bis in den rechten Vorhof vorgeschoben, dann im Bereich des rechten, inferioren Isthmus am Trikuspidalklappenannulus positioniert. Die Lokalisation des Ablationskatheters wurde mittels zweidimensionaler statischer TrueFISP-Sequenzen (TE 1,4 ms, TR 45,8 ms, Flipwinkel 50°, Schichtdicke 6 mm, Auflösung 1,6 x 1,6 x 6,0 mm,) in unterschiedlichen Angulierungen überprüft, teilweise erfolgte die direkte Kathetersteuerung mittels interaktiver Echtzeit True-FISP-Sequenzen in wechselnder Angulierung. Bei der epikardialen Ablation wurde der Katheter in analoger Bildgebung von subxyphoidal bis an das linksventrikuläre Epikard vorgeführt.

#### **2.2.1.5 Ablationskatheter**

Der MR-taugliche Ablationskatheter besteht aus einem 7 F, bzw. 2,3 mm dickem und 100 cm langem torsionsarmen Kunststoffschlauch (Pebax<sup>®</sup>), welcher am distalen Ende mit einem 12 cm langen Kunststoffschlauch verbunden ist. Am distalen Ende findet sich eine distale 4 mm lange Rund-Elektrode und 5 mm davor eine 2 mm breite Ring-Elektrode. Beide Elektroden wurden aus einer Platin-Iridium-Legierung hergestellt. Die distale und die Ring-Elektrode sind mit einer lackisolierten, 0,25 mm durchmessenden Kupferelektrode mit dem proximalen Griffsegment verbunden. Der Temperatursensor (Thermocouple) wurde mit der distalen Elektrode verklebt um

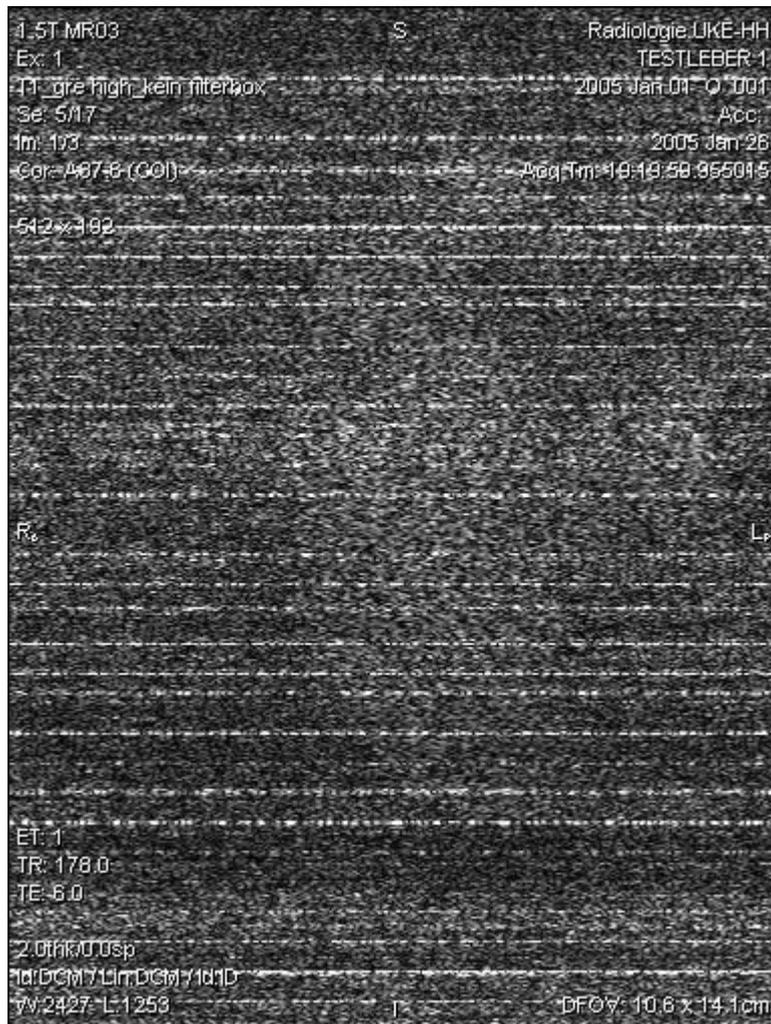
eine Temperaturmessung während der Ablation zu ermöglichen. Der nicht-ferromagnetische Zugdraht, welcher vom Katheterende zur Steuermechanik des Griffsegments reicht, ermöglicht die Deflektion des flexiblen distalen Elements. Am Griffstück werden die Zuleitungen zur Temperatursonde und zur distalen, sowie Ring-Elektrode über einen Stecker herausgeführt. Eine im distalen Kathetersegment eingebrachte Spule wurde mittels eines Schaltkreises auf die Larmorfrequenz des verwendeten Kernspintomographen von 63,8 MHz getrimmt. Hierdurch wird das Spulensegment durch den Kernspintomographen in Resonanz gebracht und war in der Bildgebung visualisierbar (Abbildung 2).



**Abbildung 2:** Schemazeichnung des distalen MRT-kompatiblen Ablationskatheters der aus einer distalen und proximalen Ringelektrode besteht, welche über feine Zuleitungen (conductor wires) mit dem Ablationsgenerator verbunden wird. Der eigentliche Schaltkreis zur Visualisierung besteht aus einem integrierten Schaltkreis (tuning circuit) und einer Drahtschleife (visualization loop). Mit einer Temperaturmesssonde (thermo couple) kann die Temperatur an der distalen Elektrode aufgezeichnet werden.

#### 2.2.1.6 Tiefpaßfilter

Ein Ablationsgenerator produziert kein reines Sinussignal, welches frei von Oberschwingungen ist, sondern Impulsformen, welche nach Fourier aus n-fachen Oberschwingungen bestehen. Die harmonischen Oberschwingungen verschiedener Ablationsgeneratoren wurden untersucht. Es zeigte sich, dass im Frequenzbereich der Eingangstiefpassfilter des MRT, welche bei ca. 63,8 MHz liegen, noch sehr leistungsstarke Störsignale vorliegen. Diese Störstrahlung macht eine kernspintomographische Darstellung der Zielstruktur unmöglich (Abbildung 3).



**Abbildung 3:** Darstellung einer Test-Organstruktur in der Kernspintomographie bei Verwendung des Ablationsgenerators (Stockert) ohne Verwendung des Tiefpassfilters. Aufgrund des starken Hintergrundrauschens sind anatomische Strukturen praktisch nicht mehr abgrenzbar.

Es wurde daher zur Anwendung eines konventionellen Ablationsgenerators ein Tiefpassfilter entwickelt. Das Filter hat einen Sperrfrequenzbereich  $f_c$  von 700 kHz, welches mit einer Butterworth-Charakteristik 7ter Ordnung realisiert wurde. Hierdurch konnten die harmonischen Oberschwingungen im Frequenzbereich um 63,8 MHz so stark reduziert werden, dass eine einwandfreie Bildqualität erzielt wurde.

### 2.2.1.7 Ablation

Die Hochfrequenzstromablation wurde temperaturkontrolliert mit einem handelsüblichen Hochfrequenzgenerator durchgeführt.

Zur Prophylaxe ventrikulärer Arrhythmien wurde den Versuchstieren Amiodaron 150 mg, Lidocain 100 mg und Metoprolol 5 mg ca. 1 bis ½ Stunde vor der Hochfrequenzstromablation über die Venenverweilkanüle intravenös injiziert. Die Versuchstiere wurden zusätzlich intravenös mit 60 I.E./kg KG Heparin-Natrium antikoaguliert.

Die vorgewählte Impulsdauer der cavotrikuspiden Isthmusablation betrug 60 Sekunden bei einer Leistung von 15-70 Watt und einer maximal vorgewählten Katheterspitzen-Temperatur von 50-65 °C. In „Point-by-Point“-Technik wurde der Katheter unter Echtzeit-Bildgebung mittels IRT-(Interactive-Real-Time)-TrueFISP-Sequenz (TR 4,3 ms, TE 2,0 ms, Flipwinkel 50°, kartesische Rekonstruktion, Schichtdicke 8 mm, Auflösung 2,2 x 2,3 x 8,0 mm) und unter Nutzung der In-Room-Steuerungskonsole nach jeder Hochfrequenzstromapplikation 2-3 mm Richtung V. cava inferior zurückgezogen und die Position erneut mittels TrueFISP-Sequenz überprüft und dokumentiert bis zum Erreichen der V. cava inferior, welches sich durch einen Impedanzanstieg andeutete und mit Hilfe der MRT-Bildgebung verifiziert werden konnte.

An einem Versuchstier wurde die Machbarkeit einer epikardialen ventrikulären Ablation, wie sie zur Behandlung von ventrikulären Tachykardien angewandt wird, untersucht. Bei dieser Ablation betrug die vorgewählte Impulsdauer ebenfalls 60 Sekunden bei einer Leistung von 30 Watt und einer maximal vorgewählten Katheterspitzen-Temperatur von 65°C. In analoger Prozedur wurde der Katheter nach jeder Hochfrequenzstromapplikation 2–3mm zurückgezogen und mit den oben erläuterten MRT-Sequenzen visualisiert.

Während der Ablation wurden folgende Daten erhoben bzw. protokolliert:

- Vollständige Bildkontrolle und Bildspeicherung der IRT-Echtzeitbildgebung
- Ablationsdauer [Sek.]
- Leistung [Watt]
- Soll- Temperatur [°C]
- Ist-Temperatur [°C]
- Impedanz [ $\Omega$ ]
- Anzahl der Applikationen [n]
- Herzfrequenz [Schläge/Min.]
- Herzrhythmus [rhythmisch vs. arrhythmisch]

Die Energieabgabe wurde bei Impedanzanstieg ( $> 20 \Omega$ ) oder dem Auftreten von supraventrikulären oder ventrikulären Herzrhythmusstörungen sofort unterbrochen.

Zur Gewährleistung optimaler Präparationsbedingungen bei der makroskopischen Versuchsauswertung wurden den Versuchstieren im Anschluss an die Ablationsprozedur 60 I.E./kg KG Heparin-Natrium über die Venenverweilkanüle intravenös injiziert.

## **2.2.2 Auswertung**

### **2.2.2.1 Bidirektionaler Isthmusblock**

Zum Nachweis eines bidirektionalen Isthmusblocks als Ablationsendpunkt der unter MR-Bildgebung gesteuerten cavotrikuspiden Isthmusablation wurde das Versuchstier zur elektrophysiologischen Untersuchung ins EPU-Labor verbracht. Die Tiere wurden auf dem elektrophysiologischen Messplatz in Rückenlage gelagert und fixiert. Für die elektrophysiologische Untersuchung wurden ein CS-Katheter und ein Mapping-Katheter über die zwei einliegenden Schleusen unter Röntgendurchleuchtung bis in den rechten Vorhof vorgeführt. Nach Positionierung

des CS-Katheters im Coronarvenensinus und des Mapping-Katheters lateral des CTI wurde mittels Differential-Pacing untersucht, ob ein bidirektionaler Isthmusblock als Ablationsendpunkt erzielt wurde. Hierbei wird die Überleitungszeit vom Coronarsinus über den Trikuspidalklappenannulus zum lateralen Teil des cavotrikuspiden Isthmus gemessen. Um eine langsame Leitung durch den CTI auszuschließen, wird der Mapping-Katheter in einer zweiten Messung etwas distaler vom CTI positioniert und erneut die Überleitungszeit registriert. Im Falle eines bidirektionalen Isthmusblocks verkürzt sich die Zeit der zweiten Messung im Vergleich zur ersten Messung um wenige Millisekunden. Gleiche oder verlängerte Zeiten der beiden Messungen hingegen deuten auf eine Kontinuitätslücke („Gap“) und eine langsame Leitung über den CTI hin. Direkt nach Beendigung der elektrophysiologischen Untersuchungen erfolgte die Tötung der Tiere mit 0,3 ml/kg KG T61<sup>®</sup> ad us. vet. i.v..

#### **2.2.2.2 Makroskopische und mikroskopische Morphologie**

Im Rahmen der anschließenden Sektion wurde das Herz entnommen, von außen auf Veränderungen hin inspiziert und mittels einer Schnittführung ventral von der Einmündung der V. cava inferior bis in die V. cava superior eröffnet. Bei der rechtsatrialen cavotrikuspiden Isthmus-Ablation wurden die rechte AV-Ebene, sowie rechter Vorhof und Kammer dargestellt und die Läsionen den entsprechenden Energieapplikationen unter Berücksichtigung der unter MR-Bildgebung dokumentierten Katheterposition zugeordnet. Zuletzt wurden mittels ventraler Schnittausrichtung das Vorhofrohr und der Ventrikel eröffnet und nach ektopen Ablationsläsionen untersucht.

Die Evaluation der linksventrikulären epikardialen Ablation erfolgte analog unter Eröffnung des linken Vorhofs und Ventrikels.

Zur makroskopischen Auswertung wurden Übersichtsskizzen angefertigt und von jeder erkannten Läsion digitale Fotografien (Panasonic DMC-FX9, je mit Messmaßstab im Bild) angefertigt, welche die Läsion von allen Seiten ausreichend darstellen. Ferner wurden die Läsionen hinsichtlich makroskopischer Morphologie,

Orthotopie bzw. Ektopie und Transmuralität untersucht. Die Myokardläsionen wurden je nach Läsionsausdehnung einzeln oder gruppiert in Blöcken exzidiert und diese fortlaufend nach zuvor zugeordneter Hochfrequenzstromapplikation nummeriert. Die Blöcke wurden mindestens 24 Stunden in 10%iger Formalin-Lösung fixiert und anschließend auf einer Plastikkassette mit Paraffinwachs aufgebracht. Die Paraffinblöcke wurden mit einem Mikrotom in 5 µm dünne Schnitte aufgearbeitet und auf einen Objektträger verbracht. Nach dem Schneiden und Trocknen im Brutschrank wurden die Schnitte in Xylol entparaffiniert und durch die absteigende Alkoholreihe wieder in ein wässriges Milieu überführt. Die Schnitte wurden für 5 Min. in Methanol (-20°C) fixiert und nach Spülen der Objektträger mit Aqua dest. 5 Min. in Hämatoxylin gefärbt. Nach dem Bläuen unter fließendem Leitungswasser für 10 Min. erfolgte die Gegenfärbung mit Eosin (5 Min.). Danach wurden die Schnitte in eine aufsteigende Alkoholreihe (Beginn 70%) getaucht, zweimal mit Xylol fixiert und mit Entellan<sup>®</sup> eingedeckelt.

Die Schnitte wurden mikroskopisch hinsichtlich Transmuralität der Läsionen, des Ausmaßes eines Zellschadens sowie eines interstitiellen Ödems zur Bestimmung des thermischen Zellschadens ausgewertet. Die Transmuralität der akuten Läsion wurde definiert als myokardialer Gewebeschaden, bei dem sich ein interstitielles Gewebeödem, eine Einblutung, ein granulozytäres Infiltrat oder eine Koagulationsnekrose komplett bis zur epikardialen Fettgewebeschicht erstreckt. Zusätzlich wurde das intra- und perifokale Infiltrat nach Anzahl von Granulozyten und Erythrozyten quantifiziert. Um eine differenziertere Darstellung in Bezug auf die granulozytäre Infiltration, die Ödem- und Nekrosebildung zu ermöglichen, wurden 3 Gruppen in Abhängigkeit vom Läsionsalter gebildet: Läsionen, die weniger als 45 Min., zwischen 45 und 90 Min. und älter als 90 Min. waren (Tabelle 2). Die Gruppenzugehörigkeit wurde aus dem Zeitpunkt der einzelnen Hochfrequenzstromabgaben und dem Tötungszeitpunkt der Versuchstiere ermittelt. Die Läsionen wurden von zwei unabhängigen Untersuchern und von einer Fachärztin für Pathologie mikroskopisch untersucht und bewertet.

### 2.2.2.3 Biochemische Marker

Die Blutproben zur Bestimmung der kardialen Enzyme vor und nach Ablation wurden sofort nach Entnahme 10 Min. bei 4000 g und einer Temperatur von 3°C zentrifugiert und der Überstand im Anschluss in Eppendorf-Gefäße aliquotiert. Diese wurden anschließend bei -80°C eingefroren. Die Bestimmung der Serum-Chemie erfolgte durch das Veterinärmedizinische Analysezentrum in Geesthacht. Es wurden Troponin I, CK und CK-MB bestimmt und für die Tierart „Schwein“ spezifische Referenzparameter zur Auswertung herangezogen.

### 2.2.2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware SPSS® für Windows (Version 13, Fa. SPSS, Chicago, Illinois, USA). Alle Messwerte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung wiedergegeben. Die Ablationsparameter (Energie, max. Temperatur und Energie) und die makroskopischen Läsionsparameter (Länge, Breite, Fläche) wurden mittels Pearson's Korrelationskoeffizienten auf einen positiven oder negativen Zusammenhang untersucht und einer Regressionsanalyse unterzogen. Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests (zweiseitig) wurde die mikroskopische Läsionsmorphologie (Transmuralität, Ödembildung, Nekrosebildung, zelluläre Infiltration) in Abhängigkeit von Ablationsort und Läsionsalter auf signifikante Unterschiede getestet. Für den Vergleich von transmuralen und nicht-transmuralen Läsionen bezüglich der applizierten Energie und Temperatur wurde der zweiseitige Student's t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen. Die Ergebnisse wurden graphisch dargestellt (SigmaPlot Version 10, Systat Inc., San Jose, CA, USA)

### **3 Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 113 Hochfrequenzstromabgaben an 20 Versuchstieren bei einer mittleren Energie von  $1806,98 \pm 1016,42$  Ws und einer mittleren max. Temperatur von  $55,93 \pm 5,98$  °C durchgeführt. Die Impedanz betrug im Mittel  $106,97 \pm 13,33$  Ω. Von den 113 einzelnen Energieabgaben wurden bei einem Versuchstier 6 linksventrikulär epikardial appliziert.

#### **3.1 Makroskopische Evaluation**

Insgesamt wurden 71 Läsionen makroskopisch untersucht und beurteilt, wobei 38 Läsionen einer einzelnen Energieabgabe zugeordnet werden konnten. 5 der 71 Läsionen waren linksventrikulär epikardial lokalisiert.

##### **3.1.1 Makroskopische Morphologie**

Die Untersuchung bezüglich der Läsionsmorphologie ergab das typische makroskopische Bild einer scharf demarkierten Koagulationsnekrose. Die Läsionen hatten in der Aufsicht eine ellipsoide Form und das Myokard war gegenüber dem umgebenen vitalen Gewebe grau-weißlich abgeblasst. Ein für die Hochfrequenzstromablation typischer hämorrhagischer Randsaum zeigte sich makroskopisch in 50,7 % der Fälle (Abbildung 4).



**Abbildung 4:** Läsionsmorphologie in der Aufsicht nach dreifacher Energieabgabe bei einer Leistung von 30 Watt (Läsion 1) bzw. 55 Watt (Läsion 2) über jeweils 60 Sekunden zeigt zentral abgeblasstes Myokardgewebe mit fibrinös veränderter, indurierter Oberfläche und hämorrhagischem Randsaum.

### 3.1.2 Zusammenhang der Prozedur- und Läsionsparameter

Für die Evaluation der Läsionslänge, -breite und -fläche in Abhängigkeit von der applizierten Energie, der max. Temperatur und Impedanz wurden nur diejenigen Läsionen herangezogen, die einer einzelnen Energieabgabe zugeordnet werden konnten. Bei den 38 Einzelläsionen wurden eine mittlere Energie von  $1516,05 \pm 893,46$  Ws und max. Temperatur von  $56,5 \pm 6,4$  °C erzielt. Die Länge der Läsionen betrug im Mittel  $4,22 \pm 2,4$  mm, die Breite  $3,26 \pm 1,67$  mm. Für die Berechnung der Fläche wurde die Flächenberechnungsformel für Ellipsen  $A = \pi \cdot a \cdot b$  verwendet. Hiernach betrug die mittlere Läsionsfläche  $13,53 \pm 13,86$  mm<sup>2</sup> (Maximum 55 mm<sup>2</sup>, Minimum 1,2 mm<sup>2</sup>).

Die Ergebnisse der morphologischen Untersuchung (Läsionslänge, Läsionsbreite, Läsionsfläche) und die erhobenen Prozedurparameter (Energie, max. Temperatur,

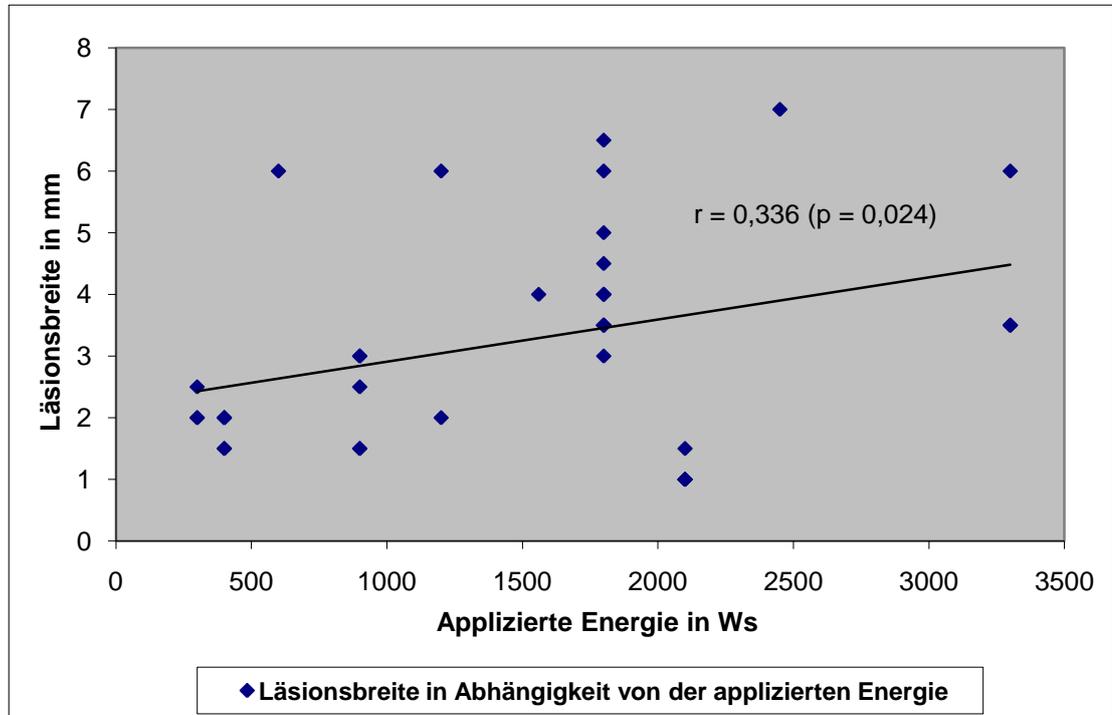
Impedanz) wurden einer Korrelationsanalyse und einer linearen Regressionsanalyse unterzogen (Tabelle 1).

		LÄNGE	BREITE	FLÄCHE
ENERGIE	Pearson	0,362	0,366	0,345
	P	0,025	0,024	0,034
	R <sup>2</sup>	0,131	0,134	0,119
MAX. TEMPERATUR	Pearson	0,416	0,478	0,378
	P	0,02	0,007	0,036
	R <sup>2</sup>	0,173	0,228	0,143
IMPEDANZ	Pearson	-0,367	-0,442	-0,356
	P	0,024	0,005	0,028
	R <sup>2</sup>	0,134	0,195	0,127

**Tabelle 1:** Korrelations- und Regressionsanalyse der morphologischen Läsionsparameter und erhobenen Ablationsparameter.

Zwischen der applizierten Energie und der max. Temperatur einerseits und den morphologischen Läsionsparametern andererseits besteht ein positiver Zusammenhang ( $0,345 \leq r \leq 0,478$ ). Die Impedanz und die morphologischen Läsionswerte hingegen korrelieren negativ ( $-0,356 \leq r \leq -0,442$ ). Alle Korrelationen waren statistisch signifikant ( $p \leq 0,05$ ). Im Vergleich zu den übrigen morphologischen Parametern korreliert die Läsionsbreite am ehesten sowohl mit der applizierten Energie ( $r = 0,366$ ;  $p = 0,024$ ), als auch mit der max. Temperatur ( $r = 0,478$ ;  $p = 0,007$ ) und der Impedanz ( $r = -0,442$ ;  $p = 0,005$ ) und erreicht für die jeweilige Korrelationsanalyse den niedrigsten Signifikanzwert (Abbildung 5-7). Die applizierte Energie kann 13,4 % ( $R^2 = 0,134$ ), die max. Temperatur 22,8 % ( $R^2 = 0,228$ ) und die Impedanz 19,5 % ( $R^2 = 0,195$ ) der Varianz der Läsionsbreite erklären. Die Läsionsfläche hingegen korreliert am geringsten mit der applizierten Energie ( $r = 0,345$ ;  $p = 0,034$ ), der max. Temperatur ( $r = 0,378$ ;  $p = 0,036$ ) und der Impedanz ( $r = -0,356$ ;  $p = 0,028$ ). 11,9 % ( $R^2 = 0,119$ ) der Varianz der Läsionsfläche werden durch die Energie, 14,3 % ( $R^2 = 0,143$ ) durch die max. Temperatur und 12,7 % ( $R^2 = 0,127$ ) durch die Impedanz belegt. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied

bezüglich des Korrelationskoeffizienten der jeweiligen morphologischen Parameter mit den Prozedurparametern festgestellt werden ( $p = 0,317$ ).



**Abbildung 5:** Korrelation der applizierten Energie mit der Läsionsbreite.

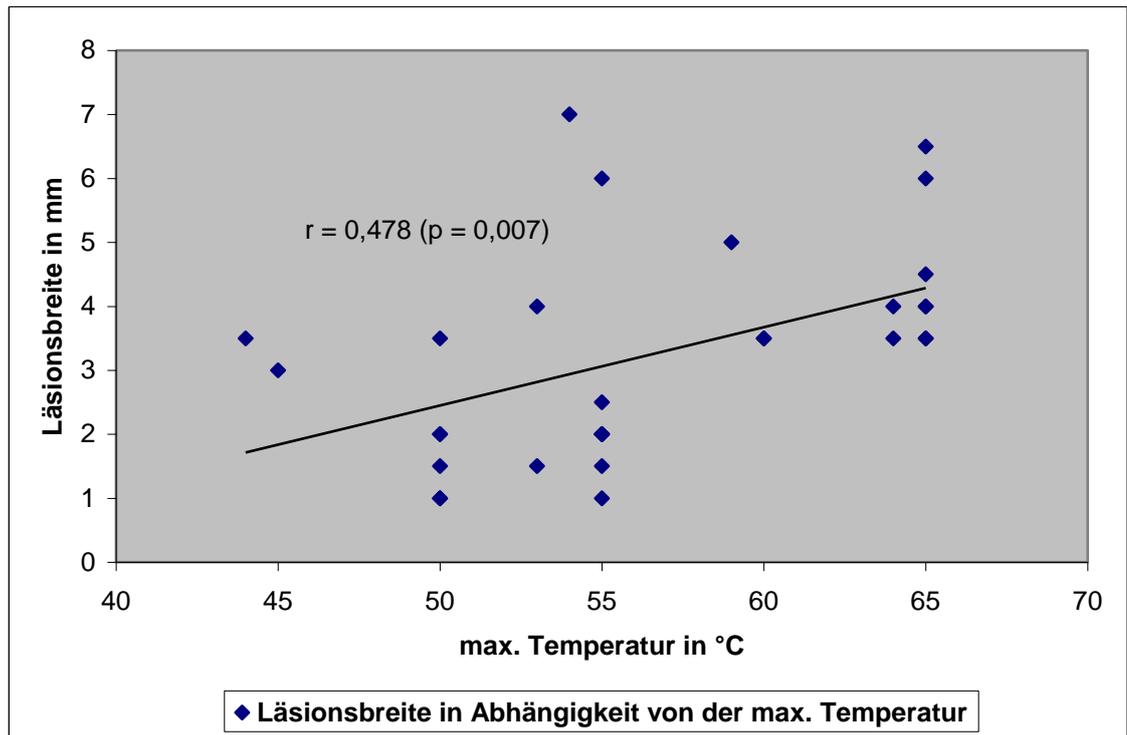


Abbildung 6: Korrelation der max. Temperatur mit der Läsionsbreite.

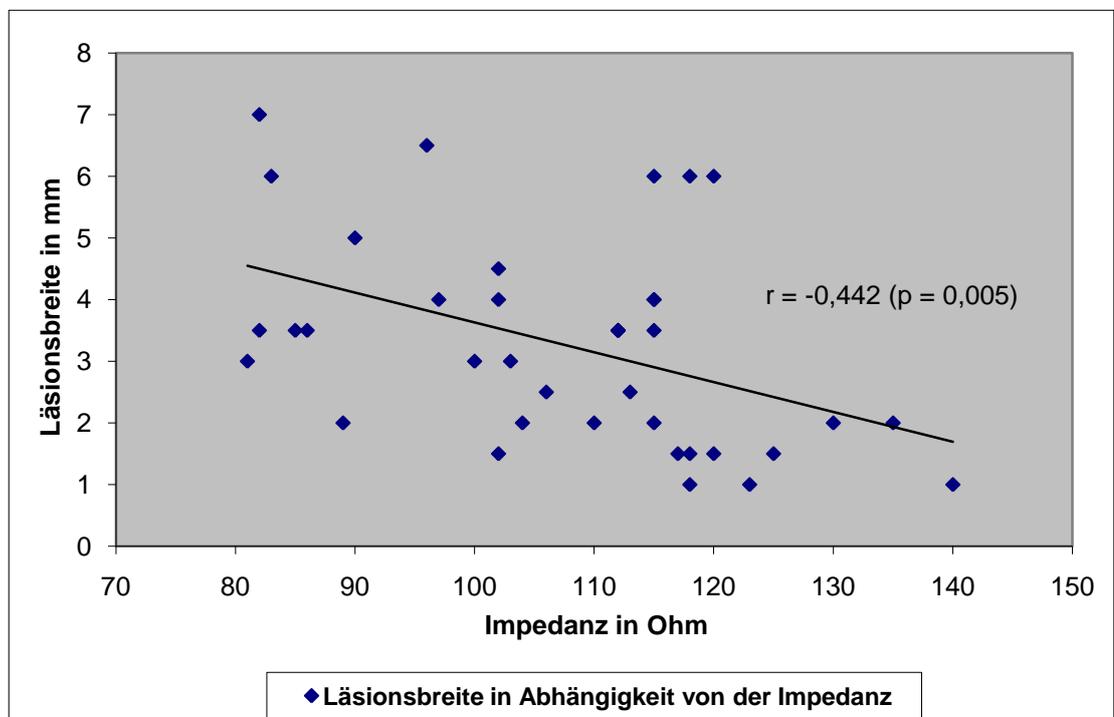
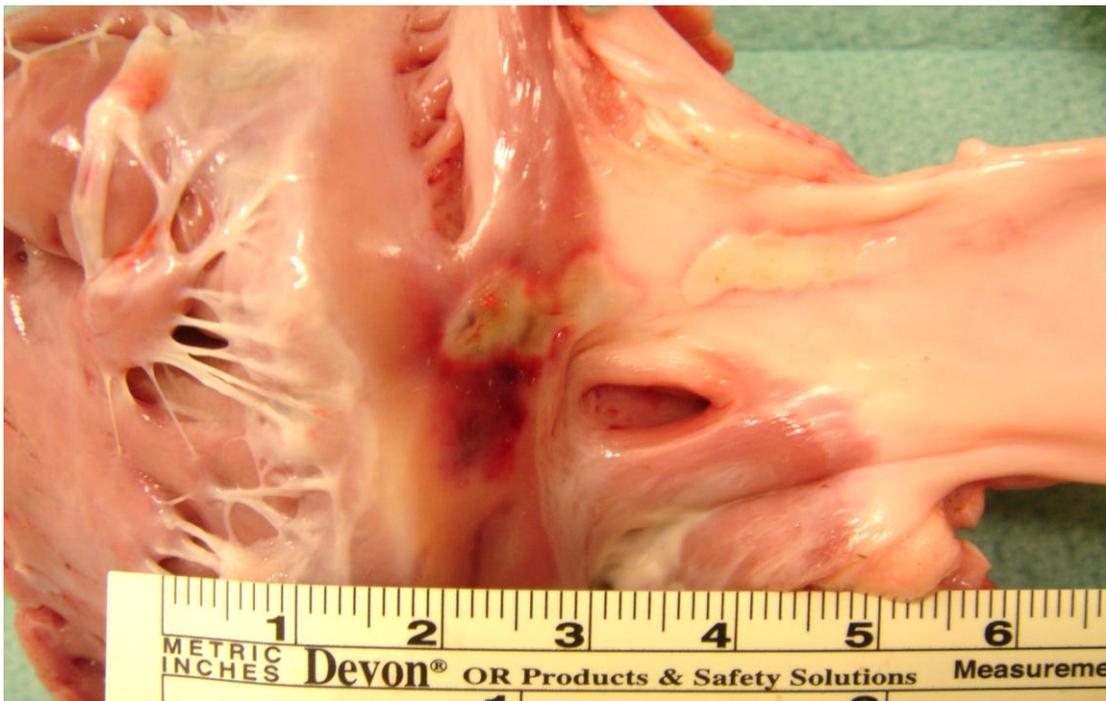


Abbildung 7: Korrelation der Impedanz mit der Läsionsbreite.

### 3.1.3 Erreichen des anatomischen Endpunkts

Von den 66 rechtsatrialen Läsionen lagen 56 (84,8 %) orthotop am cavotrikuspiden Isthmus, 6 Läsionen (9,1 %) waren ektop atrial und 4 Läsionen (6,1 %) ektop ventrikulär lokalisiert.

Bei 16 von 18 Versuchstieren (88,9 %) gelang es bei der rechtsatrialen Ablation durch mehrfache Hochfrequenzstromapplikation eine kontinuierliche straßenartige Läsion zu produzieren (Abbildung 8). Von diesen 16 straßenartigen Läsionen waren 15 (93,8 %) orthotop am cavotrikuspiden Isthmus und 1 Läsion (6,2 %) orthotop mit ektop atrialem Übergang in die V. cava inferior. Bei 2 Versuchstieren musste die Prozedur aufgrund von Kammerflimmern abgebrochen werden. Daher wurden sie hinsichtlich der Auswertung eines kontinuierlichen Läsionsverlaufs nicht berücksichtigt.



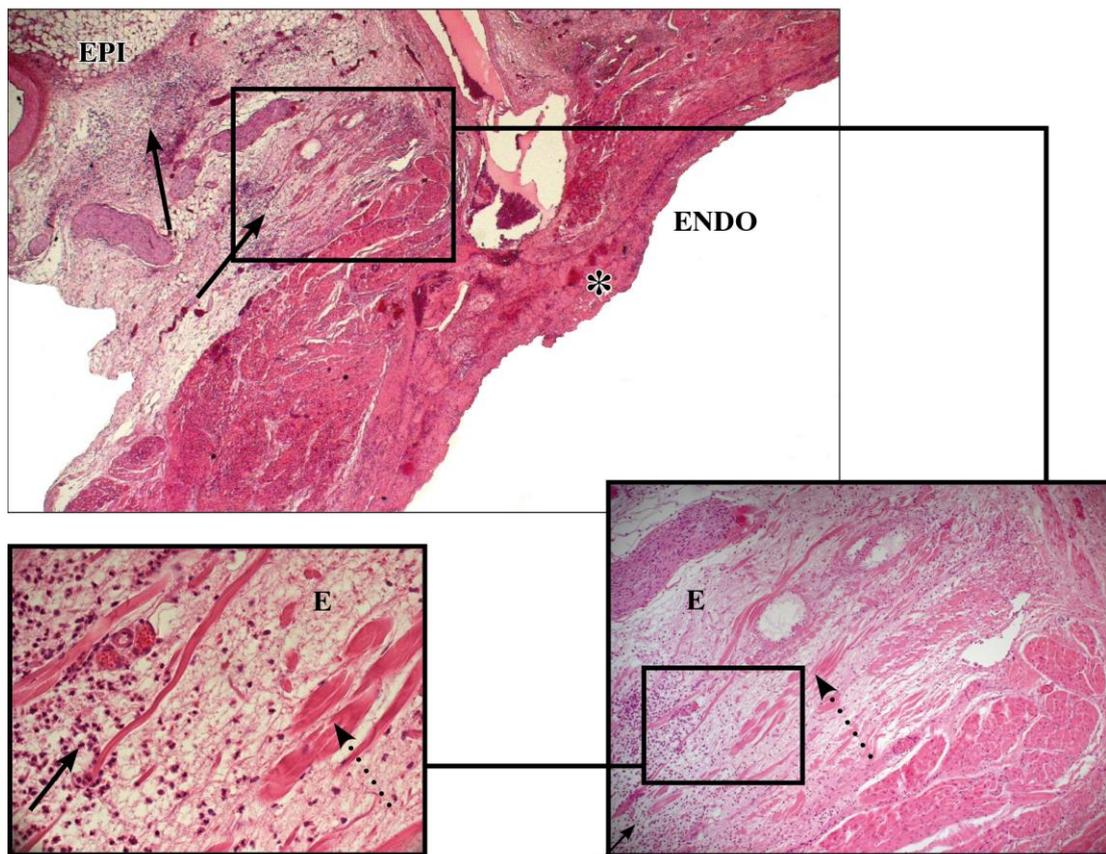
**Abbildung 8:** Straßenartiger Läsionsverlauf am cavotrikuspiden Isthmus mit ektop atrialem Übergang in die V. cava inferior nach Abgabe von 8 Hochfrequenzstromimpulsen (Kumulative Gesamtenergie von 14160 Js, mittlere max. Temperatur von  $62,5 \pm 4,34$  °C).

## 3.2 Mikroskopische Evaluation

In der mikroskopischen Analyse der Ablationsläsionen wurden insgesamt 54 Läsionen untersucht, von denen 41 (75,9 %) durch eine singuläre Hochfrequenzstromabgabe und 13 (24,1 %) durch zwei- oder mehrfache Hochfrequenzstromapplikationen erzeugt wurden. Die linksventrikuläre epikardiale Ablationsprozedur mit insgesamt 6 Hochfrequenzstromeinzelabgaben lieferte im Ergebnis nur eine Läsion. Da diese Läsion statistisch gesehen eine nicht repräsentative Stichprobe darstellt, wurde sie in der Evaluation der Läsionsmorphologie in Abhängigkeit vom Läsionsort nicht berücksichtigt.

### 3.2.1 Histopathologie

Ein interstitielles Gewebeödem mit Spaltenbildung zwischen den Zellverbänden konnte in 74,1 % aller Läsionen nachgewiesen werden. Das typische Bild einer Koagulationsnekrose mit aufgehobener Querstreifung der Muskelfasern, eosinophilem Zytoplasma und pyknotischen Zellkernen zeigte sich jedoch nur in 37 % der Fälle. Ein hämorrhagischer Randsaum wurde im Gegensatz zur makroskopischen Untersuchung in nur einer Läsion mikroskopisch nachgewiesen. In 26 Fällen (48,1 %) fand sich endokardial an der Nahtstelle zur Elektrode eine dünne Fibrinauflage. Bei der Auswertung des intra- und perifokalen Infiltrats wurde qualitativ zwischen einer geringen und ausgeprägten zellulären Infiltration unterschieden. 50 % aller Läsionen waren nur gering granulozytär infiltriert, in 5 Fällen (9,3 %) zeigte sich ein ausgeprägtes granulozytäres Infiltrat. In Abbildung 9 findet sich exemplarisch ein histopathologisches Bild einer Ablationsläsion mit ausgeprägter granulozytärer Infiltration.



**Abbildung 9:** HE-Gewebeschnitt in 25-, 100- und 200-facher Vergrößerung: Das Endokard (ENDO) ist mit einer Fibrinschicht (\*) bedeckt. Vergrößert dargestellt ein typisches Bild einer Koagulationsnekrose mit granulozytärer Infiltration (→), Gewebeödem (E) und Myokardnekrosen (gestrichelter Pfeil).

### 3.2.2 Histopathologie in Abhängigkeit vom Läsionsalter

In der Gruppe mit einem Läsionsalter <45 Min. betrug die mittlere maximale Energie  $1678,0 \pm 1446,8$  Ws und die mittlere maximale Temperatur  $52,3 \pm 5,2$  °C, bei einem Läsionsalter von 45-90 Min.  $1273,9 \pm 837,9$  Ws /  $52,7 \pm 5,1$  °C und bei einem Läsionsalter von >90 Min.  $14091,9 \pm 38017,9$  Ws /  $53,4 \pm 4,3$  °C.

In Tabelle 2 wird die Verteilung der histopathologischen Charakteristika in Abhängigkeit vom Alter der Läsionen dargestellt. Sowohl der Anteil der Läsionen mit mäßiger als auch der mit ausgeprägter zellulärer Infiltration steigt signifikant mit dem Alter der Läsionen (mäßig: 26,7 % (<45 Min.) vs. 56,5 % (45-90 Min.) vs. 62,5 % (>90 Min.); ausgeprägt: 0 % (<45 Min.) vs. 4,4 % (45-90 Min.) vs. 25 % (>90 Min.)).

Min.)), während der Anteil der Läsionen ohne granulozytäre Infiltration signifikant abnimmt (73,3 % (<45 Min.) vs. 39,1 % (45-90 Min.) vs. 12,5 % (>90 Min.)) (Abbildung 10). Für die Verteilung der granulozytären Infiltration in Abhängigkeit vom Läsionsalter wurde ein Signifikanzwert von  $p = 0,004$  ermittelt.

Der Läsionsanteil mit Ödembildung betrug 46,7 % in der Stichprobe „< 45 Min.“, 82,6 % in der Stichprobe „45 - 90 Min.“ und 87,5 % in der Gruppe der Läsionen „>90 Min.“ (Abbildung 11). Die Verteilung der Ödembildung in Abhängigkeit vom Läsionsalter wurde als signifikant getestet ( $p = 0,016$ ). Die Nekrosebildung in Abhängigkeit vom Läsionsalter hingegen zeigte keine signifikante Verteilung ( $p = 0,161$ ) (Abbildung 12).

Alter der Läsion	Ödem	Nekrose	Granulozytäre Infiltration			Hämorrhagische Demarkierung	Anzahl
			Keine	mäßig	ausgeprägt		
> 90 Min.	87,5%	56,3%	12,5%	62,5%	25%	0%	16
	14	9	2	10	4	0	
45- 90 Min.	82,6%	30,4%	39,1%	56,5%	4,4%	4,4%	23
	19	7	9	13	1	1	
< 45 Min.	46,7%	26,7%	73,3%	26,7%	0%	0%	15
	7	4	11	4	0	0	
gesamt	74,1%	37%	40,7%	50%	9,3%	1,9%	54
	40	20	22	27	5	1	

**Tabelle 2:** Verteilung der histopathologischen Charakteristika in Abhängigkeit vom Alter der Läsionen.

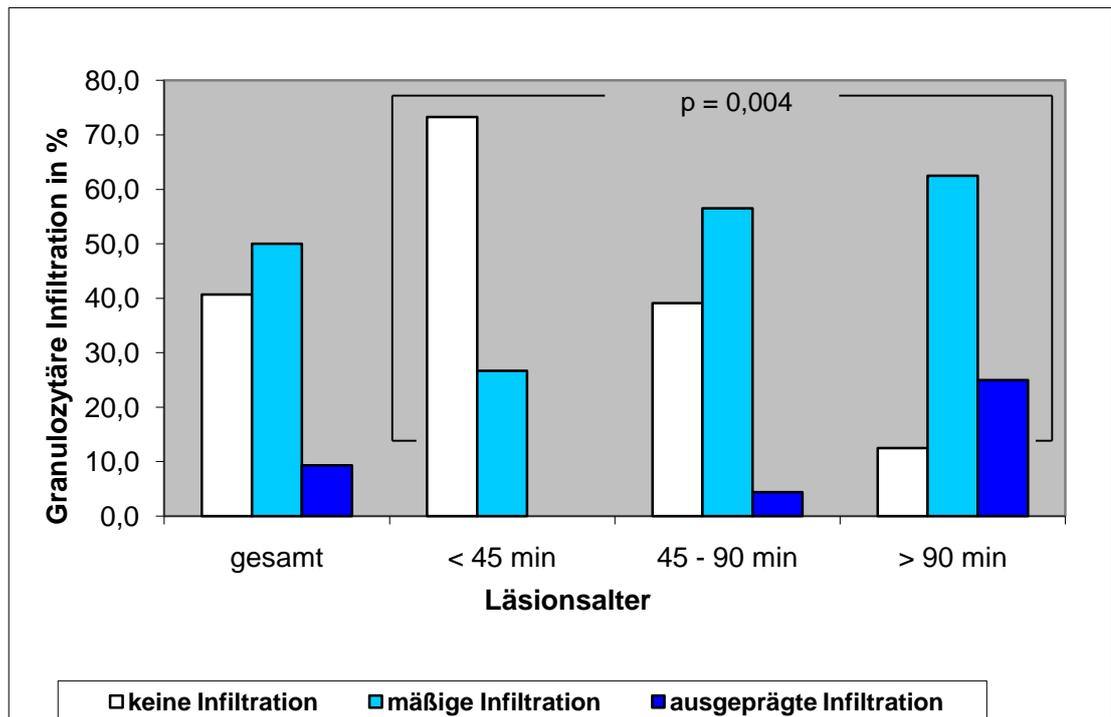


Abbildung 10: Granulozytäre Infiltration in Abhängigkeit vom Läsionsalter.

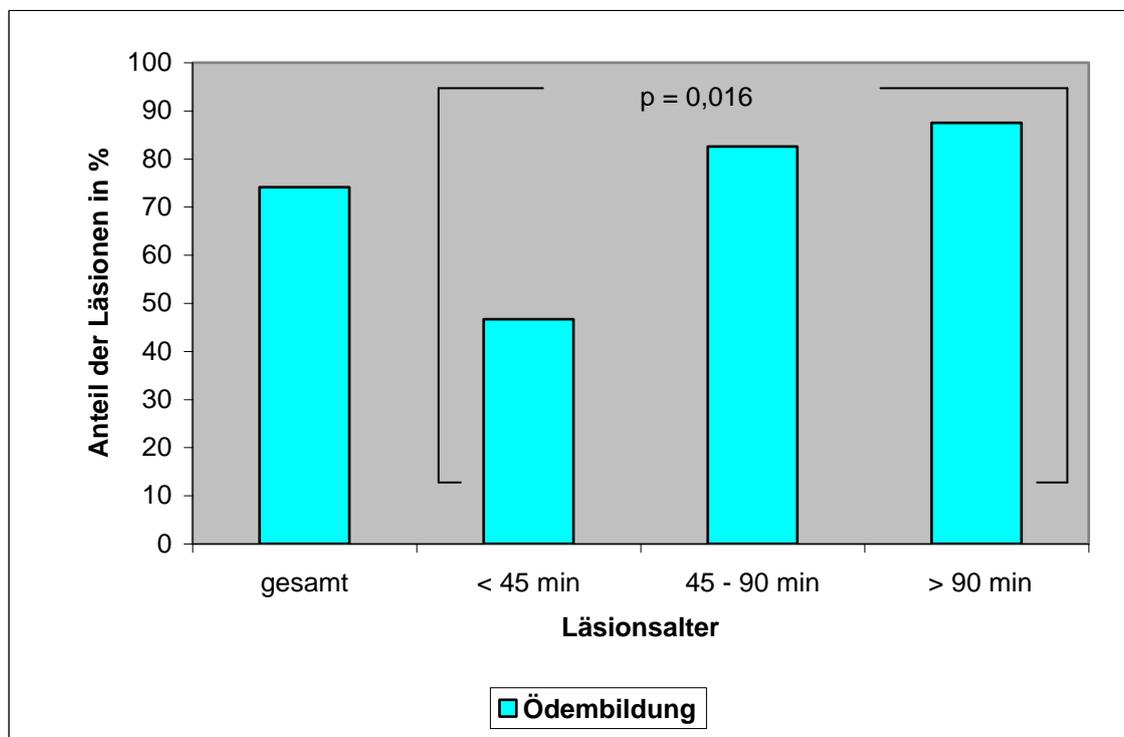
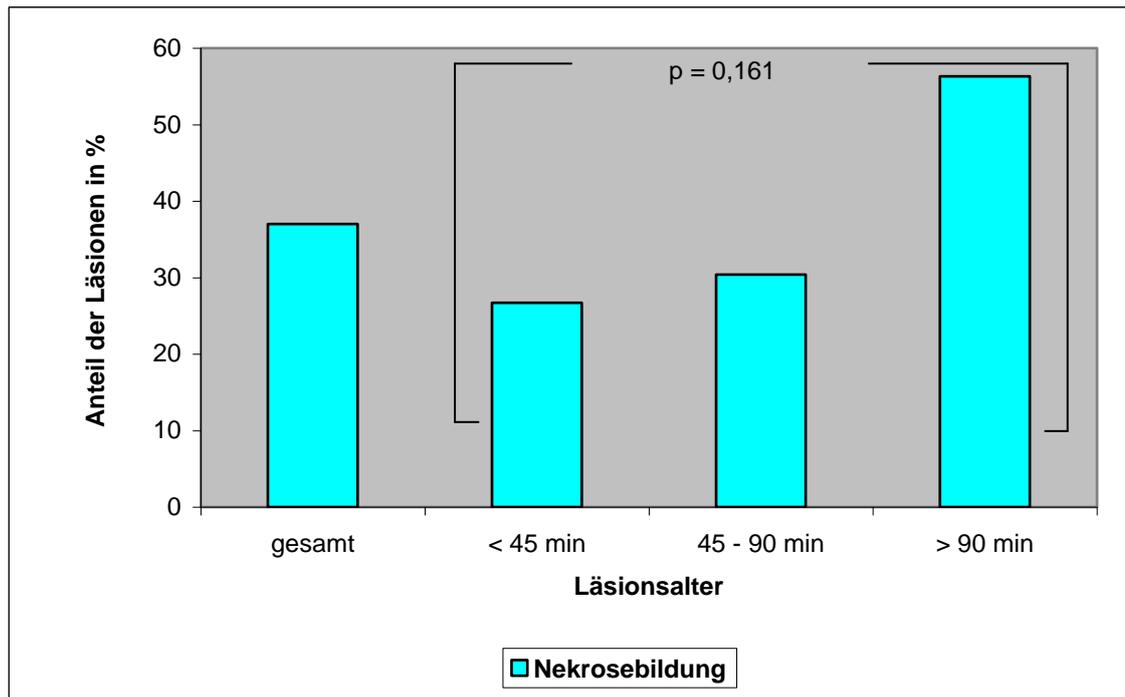


Abbildung 11: Anteil der ödematösen Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionsalter.

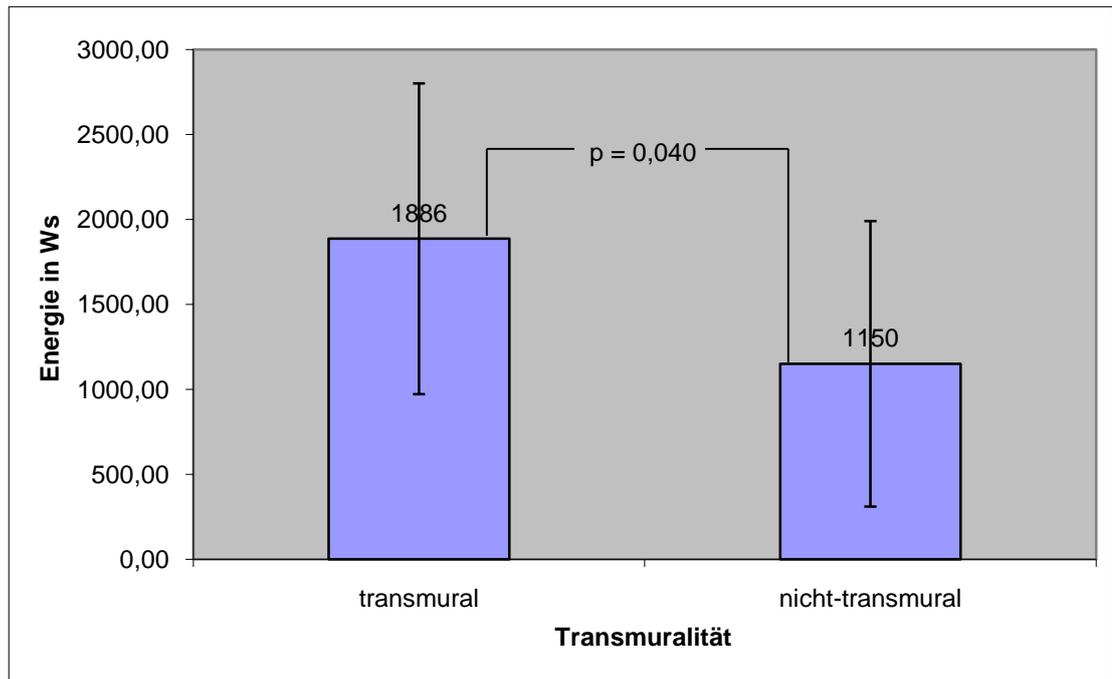


**Abbildung 12:** Anteil der nekrotischen Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionsalter.

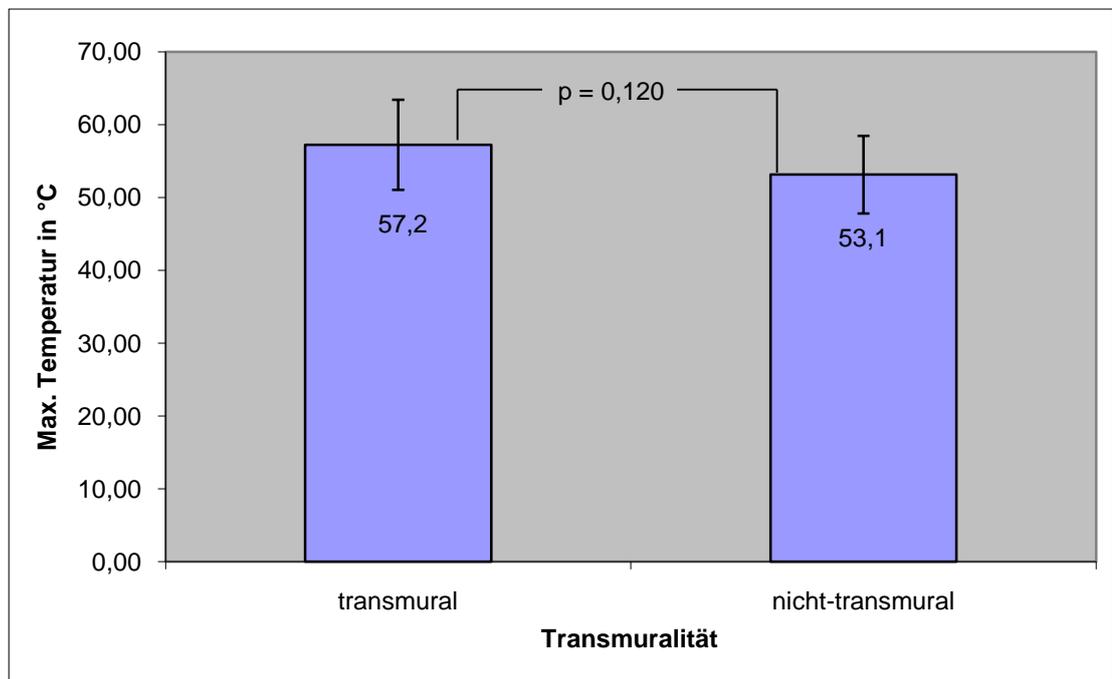
### 3.2.3 Transmuralität

Insgesamt erfüllten 44 Läsionen (81,5 %) das Kriterium der Transmuralität, wobei 30 durch ein Ödem, 12 durch ein Ödem und Einblutungen, eine Läsion durch ein Ödem mit granulozytärer Infiltration und eine durch eine Nekrose charakterisiert waren.

Bei Betrachtung der Transmuralität in Zusammenhang mit der applizierten Energie ergab sich ein signifikant höherer Mittelwert für die Gruppe der transmuralen Läsionen ( $1886 \pm 913$  Ws) im Vergleich zur Gruppe der nicht-transmuralen Läsionen ( $1150 \pm 840$  Ws). Der Signifikanzwert diesbezüglich lag bei  $p = 0,04$ . Hinsichtlich der maximal applizierten Temperatur konnte hingegen in den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,12$ ).



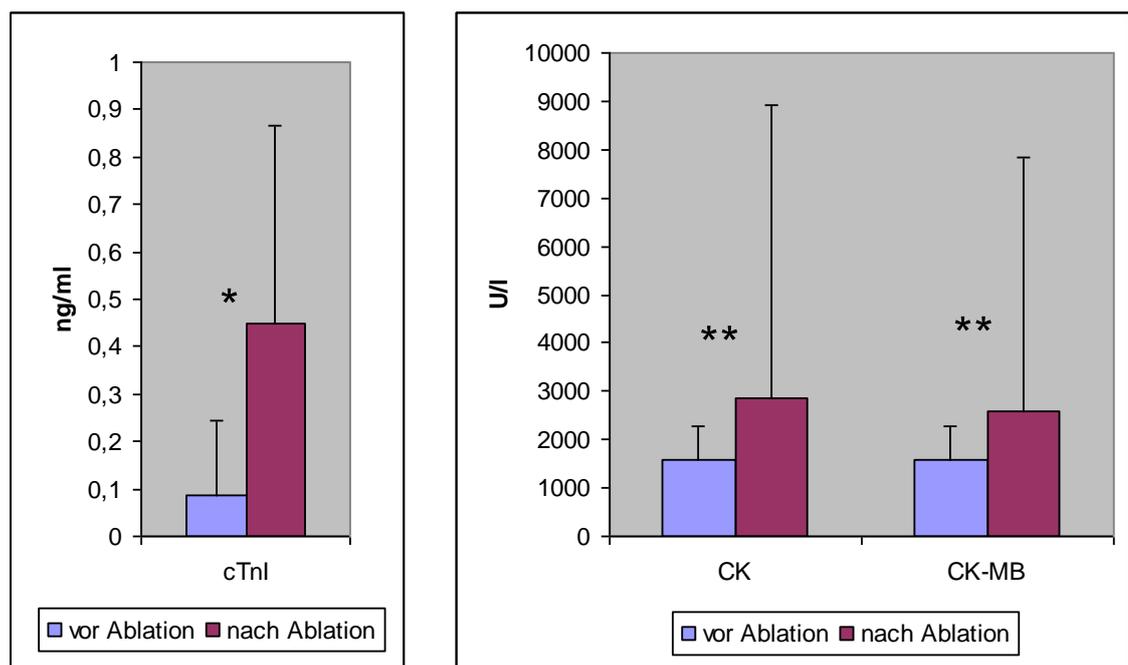
**Abbildung 13:** Vergleich der transmuralen und nicht-transmuralen Läsionen in Abhängigkeit von der applizierten Energie.



**Abbildung 14:** Vergleich der transmuralen und nicht-transmuralen Läsionen in Abhängigkeit von der maximalen Temperatur.

### 3.3 Biochemische Marker

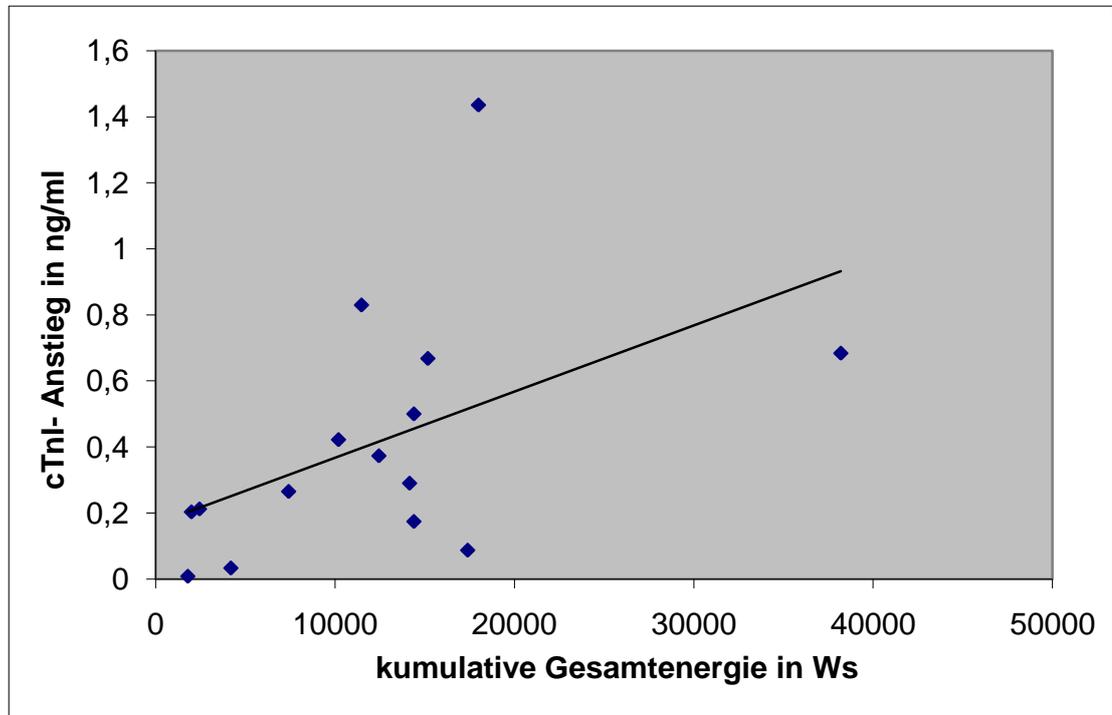
Die Auswertung der Blutproben vor Ablation ergaben einen mittleren CK-Wert von  $1585 \pm 700$  U/l, einen mittleren CK-MB-Wert von  $1578 \pm 713$  U/l sowie einen mittleren cTnI-Wert von  $0,085 \pm 0,158$  ng/ml. Postprozedural wurden für CK ein mittlerer Wert von  $2840 \pm 6081$  U/l ( $p = 0,383$ ) und für CK-MB ein mittlerer Wert von  $2585 \pm 5236$  U/l ( $p = 0,407$ ) ermittelt. Der cTnI-Wert betrug am Ende der Ablation im Mittel  $0,421 \pm 0,414$  ng/ml, was im Vergleich zum Ausgangswert einen signifikanten Anstieg darstellt ( $p = 0,005$ ) (Abbildung 15). Bei 3 Versuchstieren (20 %) waren sowohl CK als auch CK-MB vor und nach Ablation pathologisch verändert. Pathologisch erhöhte cTnI-Werte ( $> 0,1$  ng/ml) wurden bei 13 von 15 Tieren (87 %) gefunden, wobei 2 Tiere (13 %) bereits vor Ablation pathologische Werte aufwiesen.



**Abbildung 15:** Vergleichende Darstellung von Troponin I, CK und CK-MB vor und nach Ablation. \*  $p = 0,005$ ; \*\*  $p =$  nicht signifikant.

Zudem wurde ein moderater positiver linearer Zusammenhang zwischen der applizierten kumulativen Gesamtenergie und dem Troponin-I festgestellt ( $r = 0,487$ ;  $p = 0,033$ ), wobei die absolute Enzymerhöhung aus der Differenz der jeweiligen

Werte nach und vor Ablation zur Korrelationsanalyse herangezogen wurde (Abbildung 16).



**Abbildung 16:** Korrelation der kumulativen Gesamtenergie mit der absoluten cTnI-Erhöhung nach Ablation. ( $r = 0,487$ ).

### 3.4 Elektrophysiologische Evaluation

Für den Nachweis eines Isthmusblocks wurden 18 Versuchstiere einer elektrophysiologischen Testung unterzogen. Mittels Differential-Pacing wurde in 15 von 18 Fällen (83,3 %) ein bidirektionaler Isthmusblock als primärer Endpunkt der cavotrikuspiden Isthmusablation festgestellt und dokumentiert. Die makroskopische Auswertung ergab, dass in 16 von 18 Fällen (88,9%) ein straßenartiger Ablationsverlauf zwischen Trikuspidalklappenannulus und V. cava inferior erreicht wurde. Histopathologisch konnte bei 14 von 15 Versuchstieren mit nachgewiesenem bidirektionalem Isthmusblock eine vollständige Transmuralität, bei einem Versuchstier nur eine unvollständige Transmuralität der Läsionen bestätigt werden.

### 3.5 **Komplikationen**

Von den insgesamt 20 Versuchstieren sind 2 vor Beendigung der Ablationsprozedur verstorben. Beide Versuchstiere entwickelten während der Ablation trotz medikamentöser antiarrhythmischer Prophylaxe im Mittel nach 3 Energieabgaben Kammerflimmern. Trotz optimierter Vorbereitung durch das Bereitstellen eines Defibrillationsgeräts im MRT-Vorraum und das Anbringen von Elektroden für eine mögliche Defibrillation vor der endgültigen Positionierung der Versuchstiere im Scanner, konnten die Versuchstiere mittels Elektroschocks nicht wiederbelebt werden. Retrospektiv betrachtet handelte es sich in beiden Fällen bezüglich der jeweils ursächlichen Hochfrequenzstromapplikation um orthotope Läsionen am cavotrikuspiden Isthmus bei einer mittleren Energie von  $2167 \pm 751$  Ws und einer mittleren max. Temperatur von  $56,3 \pm 5,3$  °C. Ventrikuläre Läsionen lagen nicht vor.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Einleitung**

Die fluoroskopisch geführte RF-Ablation hat sich über die letzten zwei Jahrzehnte zur Therapie der ersten Wahl bei typischem Vorhofflattern entwickelt [3, 12, 43]. Mit Hilfe der interventionellen MRT ist es möglich, die seltenen aber doch schwerwiegenden Komplikationen wie Myokardperforation mit konsekutiver Perikardtamponade oder Myokardinfarkt durch Verletzungen der rechten Koronararterie durch einen exzellenten Gewebekontrast frühzeitig zu erkennen und die Strahlenbelastung sowohl für Patienten als auch Personal gänzlich zu eliminieren. In der vorliegenden Arbeit wurde im Zusammenhang mit der cavotrikuspiden Isthmusablation bei Vorhofflattern ein neuartiger MRT-kompatibler Katheter hinsichtlich der makroskopischen, mikroskopischen und biochemischen Auswirkungen sowie der Anwendbarkeit im interventionellen MRT untersucht.

### **4.2 Evaluation der Makroskopie**

Die Untersuchung ergab, dass es bei der temperaturkontrollierten RF-Ablation einen signifikanten Zusammenhang zwischen den erhobenen Läsionsparametern und den Prozedurparametern gibt. Die applizierte Energie und die maximal erreichte Elektrodentemperatur korrelieren dabei positiv mit den Läsionsparametern (Länge, Breite, Fläche) ( $p < 0,05$ ), während hingegen die Impedanz negativ mit der Läsionsausdehnung korreliert ( $p < 0,05$ ). Die statistische Auswertung ergab jedoch auch, dass die jeweiligen Zusammenhänge eher moderat ausfallen. In mehreren Arbeiten wurde gezeigt, dass der Ablationsmodus von entscheidender Bedeutung hinsichtlich des Zusammenhangs von Elektrodentemperatur und Läsionsgröße ist. Hogh et al. demonstrierten in ihrem Ablationsversuch an Schweinen, dass es bei der temperaturkontrollierten Ablation einen negativen Zusammenhang zwischen Elektrodentemperatur und Läsionsgröße gibt. Im Gegensatz dazu war bei der leistungskontrollierten Ablation eine erhöhte Elektrodentemperatur immer auch mit einer gesteigerten Läsionsgröße assoziiert [33]. Andere Studien kommen zu

ähnlichen Ergebnissen [8, 31, 39]. In unserem Versuch wurden sowohl Temperatur als auch Leistung vorgewählt und je nach EKG-Auffälligkeiten zur Vermeidung von ventrikulären Tachyarrhythmien dem individuellen Risikoprofil des einzelnen Versuchstieres angepasst. Dieser faktische temperatur- und leistungskontrollierte Ablationsmodus hatte somit auch Einfluss auf die prädiktive Wertigkeit sowohl der Temperatur als auch der applizierten Energie und kann im vorliegenden Versuchsaufbau als Grund für den eher moderaten Zusammenhang zwischen Läsions- und Prozedurparametern herangeführt werden. Im temperaturkontrollierten Modus, in dem die vorgewählte Temperatur durch eine Regulation der Leistung erzielt wird, spiegelt die Leistung die Qualität des Gewebekontaktes und den Grad der konvektiven Kühlung durch intraatrialen Blutfluss wieder, während die Elektrodentemperatur von untergeordneter Bedeutung ist. Im Gegensatz dazu reflektiert bei einem leistungskontrollierten Modus die erreichte Temperatur die Qualität des Gewebekontaktes und der konvektiven Kühlung wieder [33].

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass in unserem Versuchsaufbau signifikante Zusammenhänge zwischen der Temperatur, der applizierten Energie und der Impedanz und den Läsionparametern bestehen, diese allerdings als prädiktive Faktoren für die Läsionsgröße bzw. -ausdehnung im klinischen Alltag nicht geeignet sind. Anders als im theoretischen Modell, spielen im in-vivo Versuch zusätzliche nicht kalkulierbare Einflussfaktoren, wie unterschiedliche Blutströmungsverhältnisse oder Wandbewegungen, die am Trikuspidalklappenannulus besonders ausgeprägt sind, eine Rolle.

### **4.3 Evaluation der Mikroskopie**

Die histopathologische Erscheinung der Läsionen entsprach derer akuter Ablationsläsionen. Der Gesamtläsionsanteil mit Ödembildung betrug nur 74,1 %. Das typische Bild einer Koagulationsnekrose mit aufgehobener Querstreifung der Muskulatur, basophiler Tüpfelung und nukleärer Pyknose zeigte sich in lediglich 37 % der Fälle. Bei Betrachtung der granulozytären Infiltration wiesen 50 % eine mäßige und 9,3 % eine ausgeprägte granulozytäre Infiltration auf, während in 40,7 %

keine Infiltration ausgemacht werden konnte. Im Gegensatz zur makroskopischen Untersuchung, bei der sich in der Hälfte der Läsionen hämorrhagische Randsäume zeigten, konnte die mikroskopische Untersuchung in nur 1,9 % hämorrhagische Demarkierungen nachweisen. Dies kann möglicherweise auf eine Ausspülung von Erythrozyten während der histopathologischen Aufbereitung der Gewebsblöcke zurückgeführt werden. Um Aussagen über den tatsächlichen Effekt der RF-Ablation bezüglich der histopathologischen Auswirkungen machen zu können, ist es unabdingbar die Läsionsmorphologie in Abhängigkeit vom Läsionsalter zu betrachten. Die Applikation von Hochfrequenzstrom stellt einen physikalischen Reiz dar, der einerseits durch Zelluntergang andererseits durch Entzündungsreaktion mit Ausschüttung von zellulären und plasmatischen Mediatoren zur Veränderung auf intra-, inter- und extrazellulärer Ebene führt. Dieser Prozess ist ein dynamischer Prozess. So bestätigte sich bei Betrachtung der Histopathologie in Abhängigkeit vom Läsionsalter ein signifikanter Anstieg der Ödembildung ( $p = 0,016$ ) und der granulozytären Infiltration ( $p = 0,004$ ) mit dem Alter der Läsionen. Der Anstieg des nekrotisierten Läsionsanteils mit dem Läsionsalter hingegen war nicht signifikant ( $p = 0,161$ ). Dies kann am ehesten darauf zurückgeführt werden, dass die Ausbildung von Koagulationsnekrosen mit einer zeitlichen Latenz eintritt, die nicht im zeitlichen Evaluationsfenster dieser Studie liegt. Ähnliche Beobachtungen bezüglich histologischer Charakteristika temperaturkontrollierter Läsionen in Abhängigkeit vom Läsionsalter wurden durch Hoffmann et al. gemacht. Danach kam es im Verlauf der Nekrosebildung zunächst zur Ausbildung eines hämorrhagischen Randsaums bei geringem Ödem und geringer granulozytärer Infiltration. Zwischen 3 und 6 Stunden entwickelte sich v.a. ein zunehmendes Ödem und in den nachfolgenden Stunden eine granulozytäre Infiltration. Läsionen mit einem Alter zwischen 6 und 16 Stunden waren in 83 % der Fälle scharf hämorrhagisch demarkiert, in 50 % der Fälle ödematös und in 80 % ausgeprägt granulozytär infiltriert [32].

Studien, in denen ca. eine Woche alte subakute Ablationsläsionen hinsichtlich der Histopathologie evaluiert wurden, schildern dagegen ein eher homogenes histopathologisches Bild mit deutlichen Nekrosearealen und ausgeprägten zellulär-inflammatorischen Reaktionen in allen untersuchten Läsionen. Teilweise werden sogar granulomatöse Reaktionen in Form von Riesenzellen beschrieben [7, 17, 45].

Es ist daher davon auszugehen, dass bei späterer histopathologischer Aufbereitung der Läsionen durch morphologische Veränderungen ein ähnliches histologisches Bild im Sinne einer subakuten Ablationsläsion zu erwarten gewesen wäre.

#### **4.4 Anatomischer Endpunkt und elektrophysiologische Evaluation**

Teilaspekt dieser Studie war die Untersuchung hinsichtlich der Erreichbarkeit des anatomischen und elektrophysiologischen Endpunkts der cavotrikuspiden Isthmusablation unter MRT-Bildgebung. 84,8 % der Läsionen lagen orthotop am cavotrikuspiden Isthmus, hingegen waren 9,1 % ektop atrial und 6,1 % ektop ventrikulär lokalisiert. Bei insgesamt 16 von 18 Versuchstieren gelang es durch mehrfache Hochfrequenzapplikation eine straßenartige Ablationsläsion zu produzieren, wobei sich 15 dieser 16 Ablationsläsionen (93,8 %) orthotop am cavotrikuspiden Isthmus befanden. Bei 15 von insgesamt 18 Versuchstieren (83,3 %), die elektrophysiologisch untersucht wurden, konnte ein bidirektionaler Isthmusblock nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse scheinen auf den ersten Blick ernüchternd. Bei retrospektiver Betrachtung besteht jedoch ein differenzierteres Bild bezüglich der Ergebnisbewertung. Die CTI-Ablation mit einem neuartigen MRT-kompatiblen Katheter wurde während der gesamten Versuchsreihe hinsichtlich Kathetersteuerung und -visualisierung modifiziert, so dass im Verlauf nach schrittweiser Veränderung der MR-Sequenzen der Ablationskatheter gut visualisierbar war. Vor diesem Hintergrund war die anatomisch gesteuerte Ablation des cavotrikuspiden Isthmus unter Real-Time-MR-Bildgebung gut möglich.

Lardo et al. beschrieben erstmals die Möglichkeit der RF-Ablation unter Real-Time-MR-Bildgebung [42]. In ihrem Versuch wurden bei 6 Mischlingshunden rechtsventrikuläre Ablationsläsionen erzeugt und diese mit ödemsensitiven Sequenzen dargestellt. Die im MR dargestellten Läsionsgrößen wurden anschließend mit den tatsächlichen makroskopischen Läsionsgrößen verglichen. Zudem wurde die Manövrierbarkeit des nicht-steuerbaren Katheters unter MR-Fluoroskopie untersucht. Demnach war der Ablationskatheter anhand anatomischer Landmarks gut visualisierbar und dessen Positionierung auch reproduzierbar. Die von Lardo

postulierte sichere Steuerbarkeit des Ablationskatheters unter MR-Fluoroskopie bleibt jedoch fragwürdig, da ein anatomisch basierter Ablationsansatz mit straßenartigem Läsionsverlauf nicht verfolgt wurde und der Ablationskatheter nicht steuerbar war. Im Gegensatz zu Lardo et al. wurde in der vorliegenden Studie erstmals gezielt der cavotrikuspidale Isthmus ablatiert und hinsichtlich des anatomischen Endpunkts und der elektrophysiologischen Auswirkungen untersucht. Die Ergebnisse bestätigen, dass der neuartige MRT-kompatible Katheter zur anatomisch gesteuerten Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus im interventionellen MRT gut geeignet ist.

#### **4.5 Transmuralität und bidirektionaler Isthmusblock**

Die RF-Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus liefert thermische Nekrosen mit dem Ziel der Leitungsunterbrechung kreisender Erregungen im rechten Vorhof. Für die Erzielung eines bidirektionalen Isthmusblocks ist es notwendig, dass die Läsionen transmural sind und sich vom Trikuspidalklappenannulus bis zur V. cava inferior erstrecken. Die Läsionstiefe hängt dabei sowohl von technischen Aspekten, wie der Elektrodengröße, der aktiven und passiven Elektrodenkühlung und den Prozedurparametern, als auch vom Ablationsort und der dortigen Myokarddicke ab. Transmurale Läsionen wurden im Mittel mit einer Energieapplikation von 1886 Ws erreicht. Bezüglich der max. erreichten Elektrodentemperatur gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen transmuralen und nicht-transmuralen Läsionen. Dies ist als Hinweis zu werten, dass es zahlreiche unbestimmte Einflussfaktoren gibt, die sich auf die Transmuralität auswirken. Insbesondere am cavotrikuspidalen Isthmus kommt es während des Ablationsvorgangs durch Wand- und Klappenbewegungen zu starken Veränderungen sowohl der Blutströmung und deren kühlenden Effekt als auch des Elektroden-Gewebe-Kontaktes, welches durch Impedanzschwankungen während der Prozedur erkennbar ist.

In der histopathologischen Auswertung ergab sich ein transmuraler Gesamtläsionsanteil von 81,5 %. Dieses Ergebnis steht jedoch vor dem Hintergrund, dass bei der CTI-Ablation zur Erreichung des elektrophysiologischen Endpunkts eine

sowohl lineare als auch transmurale Läsion vom Trikuspidalklappenannulus bis zur V. cava inferior vorliegen muss, im Widerspruch zu den Ergebnissen der elektrophysiologischen Evaluation. Mittels Differential-Pacing konnte bei 15 von 18 Versuchstieren (83,3 %) ein bidirektionaler Isthmusblock nachgewiesen werden. Bei diesen 15 Fällen handelte es sich in der makroskopischen Betrachtung jeweils um straßenartige Läsionsverläufe. Die mikroskopische Untersuchung jedoch zeigte, dass die Läsionen bei einem der 15 Versuchstiere trotz des erreichten physiologischen Endpunkts der CTI-Ablation nur teilweise transmural waren.

Die positive Bilanz bezüglich des Erreichens eines bidirektionalen Isthmusblocks verbunden mit dem Vorhandensein nur teilweiser transmuraler Läsionen in unserem Versuch decken sich mit den Ergebnissen von Deneke et al., die die Ablationsläsionen von 7 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern untersuchten, die 2 bis 22 Tage nach herzchirurgischem Eingriff und intraoperativer RF-Ablation aufgrund kardiopulmonaler Insuffizienz verstarben [17]. Alle Patienten waren nach dem Eingriff im Sinusrhythmus. Insgesamt 25 % aller untersuchten Läsionen waren nicht transmural, wobei pro Patient jeweils mindestens eine Läsion keine komplette Transmuralität aufwies. Dies kann als Hinweis gewertet werden, dass zur Unterdrückung von kreisenden Erregungen nicht immer transmurale Läsionen erforderlich sind.

Die elektrophysiologische Beziehung zwischen histopathologisch nicht-transmuralen Läsionen und der Erregungsleitung wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Es bleibt daher noch zu klären, welcher konkrete Zusammenhang zwischen histopathologischen Veränderungen durch Hochfrequenzstrom und elektrophysiologischer Erregungsleitung besteht und wieviel Transmuralität erforderlich ist, um einen Langzeit-Isthmusblock zu induzieren.

#### **4.6 Bedeutung der biochemischen Marker**

Die Untersuchung hinsichtlich der biochemischen kardialen Marker zeigte, dass die cTnI-Spiegel im Gegensatz zu CK oder CK-MB wesentlich sensitiver sind, um einen myokardialen Schaden zu detektieren. 13 von 15 Versuchstieren (87 %) hatten nach

Ablation signifikant erhöhte cTnI-Spiegel, wobei 2 Tiere (13 %) bereits vor der RF-Applikation pathologische Werte aufwiesen. Es bleibt demnach zu klären, ob eine Manipulation mit dem unter Durchleuchtung eingebrachten Ablationskatheter im rechten Vorhof oder eine kardiale Vorschädigung der betroffenen Versuchstiere für diese präprozeduralen cTnI-Erhöhungen verantwortlich ist. Bei den biochemischen Markern CK und CK-MB gab es nach Ablation keinen signifikanten Anstieg. Dies kann einerseits darauf zurückgeführt werden, dass hinsichtlich der Kinetik dieser kardialen Ischämie marker ein frühzeitiger aber dafür langsamer Anstieg zu verzeichnen ist, so dass signifikante Veränderungen nicht in das von uns gewählte diagnostische Fenster fallen. Andererseits wurde in Untersuchungen durch Haines et al. belegt, dass die RF-Ablation zu einer thermischen Inaktivierung der CK und CK-MB und damit zu einer Unterschätzung des tatsächlichen myokardialen Schadens führt [29, 46].

Die Ergebnisse unserer Untersuchung decken sich mit den Ergebnissen zweier älterer Studien. Katritis et al. untersuchten 28 Patienten, die sich einer RF-Ablation unterzogen. 93 % der Patienten hatten post ablationem pathologisch erhöhte cTnI-Werte, während nur 36 % der Patienten pathologische CK-MB-Werte aufwiesen [36]. Ähnliche Resultate lieferten Madrid et al., die 51 Patienten in ihre Studie einbezogen [44]. Hier hatten 92 % der Patienten pathologische erhöhte cTnI-Spiegel und nur 63 % der Patienten pathologisch erhöhte CK-MB- Spiegel.

Ein weiteres Ergebnis unserer Studie zeigt, dass es einen signifikanten linearen Zusammenhang ( $p = 0,033$ ) zwischen kumulativer Gesamtenergie und cTnI-Spiegel gibt. Der Zusammenhang fällt statistisch betrachtet allerdings eher moderat aus ( $r = 0,478$ ). Die Gründe hierfür sind wie auch bei der Korrelation der Prozedurparameter mit den Läsionsparametern eine nicht kalkulierbare und eruierbare Instabilität des Katheters während des Ablationsvorganges, die dazu führt, dass nicht jede RF-Applikation in einer effektiven Läsion resultiert. Manolis et al. untersuchten an 118 Patienten, die aufgrund unterschiedlicher Tachyarrhythmien mit Hochfrequenzstrom ablatiert wurden, den möglichen Zusammenhang zwischen erhobenen Prozedurparametern und einer möglichen cTnI-Erhöhung [46]. Dabei korrelierte sowohl die Anzahl der Applikationen als auch der Applikationsort je nach Eingriff

signifikant mit dem cTnI-Spiegel. Ein Zusammenhang zwischen applizierter Energie und cTnI-Spiegel wurde nicht untersucht.

Die Untersuchung der kardialen biochemischen Marker und deren Korrelation mit der applizierten kumulativen Gesamtenergie haben gezeigt, dass cTnI als kardialer Ischämie marker am Besten zur Bestimmung des durch die RF-Ablation induzierten myokardialen Schadens geeignet ist. Da es bereits unmittelbar nach Beendigung der Ablation zu einem signifikanten Anstieg des cTnI kommt, lassen sich unter Berücksichtigung der kumulativen Gesamtenergie Rückschlüsse auf die Effizienz der jeweiligen Ablationsprozedur machen. So ergeben sich neue Möglichkeiten bezüglich der Evaluation von RF-Ablationen, deren prognostische Wertigkeit es durch andere Studien zu belegen gilt.

#### **4.7 Komplikationen**

Der Versuchsaufbau der Studie hatte den Anspruch, die MR-gesteuerte cavotrikuspide Isthmusablation unter möglichst realen klinischen Bedingungen hinsichtlich anatomischer Gegebenheiten und praktischer Durchführung nachzuempfinden. In dem Versuch hat man sich bewusst für das Schweinetiermodell entschieden, da anatomische und physiologische Gegebenheiten den Verhältnissen beim Menschen sehr ähnlich sind.

Die cavotrikuspide Isthmusablation beim Schwein erwies sich als sehr komplikationsträchtig. Während der intraatrialen Ablation kam es bei 2 von 20 Versuchstieren (10 %) zu ventrikulären Tachyarrhythmien, die in beiden Fällen letal endeten. Trotz optimierter Vorbereitung der Versuchstiere durch prophylaktische Verabreichung antiarrhythmischer Medikamente entwickelte ein hoher Prozentsatz der Tiere Kammerflimmern. Die Defibrillation außerhalb des MR-Scanners, die durch das Anbringen von Elektroden jeweils vor Ablation innerhalb von 2 Min. möglich war, hatte in keinem Fall Erfolg.

Es ist bekannt, dass mit Verwendung der Versuchstierspezies Schwein eine hohe Komplikationsrate verbunden ist [52, 67]. Schweine sind äußerst Herz-Kreislauf-sensible Tiere. Sie sind anfällig, spontan oder induziert durch Manipulation am

Herzen, Kammerflimmern zu entwickeln [67]. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, dass es sich in der retrospektiven Betrachtung in keinem der beiden Fälle um ektop ventrikuläre Läsionen als Ursache der ventrikulären Tachyarrhythmie handelte.

Deutlich höhere Komplikationsraten werden durch Anfinen et al. beobachtet, die in ihrem Schweinetiermodell uni- und bipolare Ablation bezüglich der Läsionseffekte verglichen. Während der Ablation am cavotrikuspiden Isthmus unter konventioneller Durchleuchtung entwickelten 9 von 16 Versuchstieren (56,3 %) Kammerflimmern. Alle Versuchstiere konnten durch unmittelbare Defibrillation in den Sinusrhythmus zurückgebracht werden [2]. Vor diesem Hintergrund und bezogen auf unseren Versuch scheint der Zeitraum vom ersten Auftreten ventrikulärer Tachyarrhythmien bis zur Defibrillation außerhalb des MR-Scanners der limitierende Faktor für eine erfolgreiche Defibrillation gewesen zu sein.

Durch die beschriebenen Komplikationen ergeben sich Limitationen bezüglich des klinischen Einsatzes der cavotrikuspiden Isthmusablation im interventionellen MRT. Beim Menschen ist die Komplikationsrate schwerwiegender Herzrhythmusstörungen durch die CTI-Ablation sehr gering. Dennoch kann diese Art von Komplikationen nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Technische Weiterentwicklungen der interventionellen MRT müssen folgen, um den Sicherheitsanforderungen der CTI-Ablation gerecht zu werden.

## **4.8 Limitationen der Studie**

### **4.8.1 Grundsätzliche Limitationen**

Eine grundsätzliche Limitation der vorliegenden Studie stellt die Tatsache dar, dass der neuartige MRT-kompatible Katheter an Schweinen als Versuchstiere getestet wurde. Die Bedeutung des Katheters für die MRT-gesteuerte Ablation unter komplexen klinischen Bedingungen jedoch wurde nicht untersucht.

Die Durchführung der CTI-Ablation im interventionellen MRT zeigte zudem logistische Schwierigkeiten auf. Die Katheterführung während elektrophysiologischer Interventionen erfordert grundsätzlich eine kontinuierliche Darstellung des Katheters von der Einführung in die Schleuse bis hin zur

Positionierung am cavotrikuspiden Isthmus im rechten Vorhof. Um eine gute Bildqualität während der interventionellen Real-Time-Bildgebung zu gewährleisten, mussten in der vorliegenden Studie die Versuchstiere während der Prozedur samt Oberflächenspulen erneut ins Isocenter des Magneten positioniert werden. Dieses Verfahren war sehr zeitaufwendig und limitiert grundsätzlich die Flexibilität der RF-Ablation unter MR-Bildgebung. Einen Lösungsansatz liefert die Arbeitsgruppe um Quick et al., die einen in mehreren Ebenen steuerbaren Untersuchungstisch („Floating Table“) für die interventionelle MR-Angiographie verwenden und so eine unerwünschte Unterbrechung der Bildgebung unterbinden [56].

#### **4.8.2 Mikroskopische Evaluation**

Die Versuchstiere wurden direkt nach Abschluss der Ablationsprozedur und der elektrophysiologischen Testung getötet. Die Evaluation hinsichtlich der mikroskopischen, makroskopischen sowie elektrophysiologischen Auswirkungen der CTI-Ablation mit dem neuartigen Katheter liefert daher ausschließlich Ergebnisse, die sich auf den Status unmittelbar nach Ablation beziehen. Die Läsionsgröße und der Nachweis eines bidirektionalen Isthmusblock können daher aufgrund verzögerter Nekrosebildung und möglicher Ödemprogression oder -regression sowohl unter- als auch überschätzt worden sein, so dass nur eingeschränkt Aussagen über den Langzeiteffekt der CTI-Ablation mit dem neuartigen Katheter gemacht werden können. Hinweise für diese kritische Einschätzung liefern Madrid et al., die eine Diskrepanz zwischen der Elektrophysiologie der akuten Läsion und der späteren Histopathologie der subakuten Ablationsläsion beschreiben [45].

#### **4.8.3 Biochemische Marker**

Der signifikante Zusammenhang der kumulativen Gesamtenergie mit dem Anstieg des kardialen biochemischen Markers cTnI zeigte, dass cTnI einen potentiellen Indikator für den durch die RF-Ablation induzierten akuten myokardialen Schaden darstellt. Eine letztliche Verifizierung dieser These durch eine Untersuchung des

Zusammenhangs von Läsionsausdehnung und Anstieg des kardialen Ischämie markers cTnI wurde durch diese Studie jedoch nicht unternommen und obliegt der Untersuchung zukünftiger Studien.

## 5 Zusammenfassung

Die cavotrikuspide Isthmusablation als Therapie der ersten Wahl bei rezidivierendem typischen Vorhofflattern wird gewöhnlich unter Röntgendurchleuchtung durchgeführt und ist somit mit einer Strahlenbelastung verbunden. Das interventionelle MRT bietet einerseits die Möglichkeit diese zu umgehen und andererseits die anatomischen Strukturen durch einen verbesserten Gewebekontrast darzustellen und die Prozedur effizienter und hinsichtlich möglicher Komplikationen sicherer zu machen.

In der vorliegenden Arbeit ist ein neuartiger MRT-kompatibler bipolarer Ablationskatheter im interventionellen MRT an 20 Schweinen im Versuchstiermodell getestet worden. Erstmals wurde im Sinne einer Machbarkeitsstudie gezielt der cavotrikuspide Isthmus ablatiert und hinsichtlich des anatomischen und elektrophysiologischen Endpunktes untersucht.

Bei Betrachtung der makroskopischen Läsionsmorphologie wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Prozedur- und Läsionsparametern festgestellt. Die histopathologische Auswertung ergab aufgrund des geringen Läsionsalters von wenigen Stunden ein inhomogenes Gesamtbild der Ablationsläsionen. In 74,1 % aller Läsionen konnte ein interstitielles Ödem nachgewiesen werden, 59,3 % zeigten eine granulozytäre Infiltration und 37 % wiesen nekrotische Gewebsanteile auf. Es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Alter der Läsionen und der jeweiligen histopathologischen Morphologie nachgewiesen werden. Sowohl der Läsionsanteil mit Ödembildung ( $p = 0,016$ ) als auch der Läsionsanteil mit granulozytärer Infiltration ( $p = 0,004$ ) stieg signifikant mit dem Läsionsalter. Eine zeitliche Abhängigkeit der Nekrosebildung konnte statistisch nicht belegt werden ( $p = 0,161$ ), was auf das geringe Läsionsalter zurückgeführt werden kann.

Von den untersuchten kardialen biochemischen Markern CK, CK-MB und cTnI, erwies sich lediglich das kardiale Troponin I als ein sensitiver Indikator eines durch die RF-Ablation induzierten myokardialen Schadens. Ein signifikanter

Zusammenhang zwischen der jeweiligen Gesamtenergieabgabe und dem cTnI-Spiegel wurde statistisch belegt ( $p = 0,033$ ) und zeigt somit grundsätzlich die Möglichkeit einer laborchemischen Evaluation der RF-Ablation auf.

Zur Erreichung des elektrophysiologischen Endpunktes der CTI-Ablation ist es notwendig einen kontinuierlichen und transmuralen Läsionsverlauf zwischen V. cava inferior und Trikuspidalklappenannulus herzustellen. Insgesamt lagen 84,8 % aller rechtsatrial applizierten Läsionen am cavotrikuspiden Isthmus. In 16 von 18 Fällen (88,9 %) konnte ein straßenartiger Läsionsverlauf produziert werden. In der histopathologischen Auswertung der rechtsatrial applizierten Läsionen ergab sich ein transmuraler Gesamtläsionsanteil von 81,5 %. Die Tatsache, dass bei einem der 15 Versuchstiere, bei denen ein bidirektionaler Isthmusblock mittels Differential Pacing nachgewiesen werden konnte, nur teilweise transmurale Läsionen vorlagen, relativiert jedoch diese Voraussetzung und ist als Hinweis zu werten, dass zur Erreichung des elektrophysiologischen Endpunktes nicht in jedem Fall vollständig transmurale Läsionen erforderlich sind.

Zusammenfassend belegen die morphologischen und elektrophysiologischen Ergebnisse, dass das interventionelle MRT ein potentiell mögliches Verfahren zur anatomisch geführten Ablation des cavotrikuspiden Isthmus darstellt. Eine technische Weiterentwicklung der Bildgebung im interventionellen MRT zur besseren Visualisierung und Steuerbarkeit des Ablationskatheters ist für den klinischen Einsatz dabei unabdingbar.

## 6 Literaturverzeichnis

- [1] Andronache M, de CC, Miljoen H, Magnin-Poull I, Messier M, Dotto P, Beurrier D, Doan T, Houriez P, Bineau-Jorisse A, Thiel B, Brembilla-Perrot B, Massing JL, Sadoul N, Aliot E (2003) Correlation between electrogram morphology and standard criteria to validate bidirectional cavotricuspid block in common atrial flutter ablation. *Europace* 5: 335-341
- [2] Anfinson OG, Kongsgaard E, Foerster A, Amlie JP, Aass H (1998) Bipolar radiofrequency catheter ablation creates confluent lesions at larger interelectrode spacing than does unipolar ablation from two electrodes in the porcine heart. *Eur Heart J* 19: 1075-1084
- [3] Anne W, Willems R, Adriaenssens B, Adams J, Ector H, Heidbuchel H (2006) Long-term symptomatic benefit after radiofrequency catheter ablation for atrial flutter despite a high incidence of post-procedural atrial fibrillation. *Acta Cardiol* 61: 75-82
- [4] Anselme F, Savoure A, Cribier A, Saoudi N (2001) Catheter ablation of typical atrial flutter: a randomized comparison of 2 methods for determining complete bidirectional isthmus block. *Circulation* 103: 1434-1439
- [5] 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: 576-582
- [6] Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Domenichini G, Martignani C, Valzania C, Branzi A (2007) Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation or atrial flutter in clinical practice: predictors of long-term outcome. *Int J Clin Pract* 61: 748-756
- [7] Cabeza P, Hernandez MA, Palmeiro A, Rebollo JM, Pena G, Escobar C, Bueno MG, Correa C, Chercoles A, Marin I, Bernal E, Peng J, Nannini S, Limon L,

- Viana M, Moro C (2003) Lesions produced by radiofrequency ablation of the cavotricuspid isthmus in an experimental model. *Rev Esp Cardiol* 56: 963-970
- [8] Calkins H, Prystowsky E, Berger RD, Saul JP, Klein LS, Liem LB, Huang SK, Gillette P, Yong P, Carlson M (1996) Recurrence of conduction following radiofrequency catheter ablation procedures: relationship to ablation target and electrode temperature. The Atakr Multicenter Investigators Group. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 704-712
- [9] Cosio FG, Arribas F, Lopez-Gil M, Gonzalez HD (1996) Atrial flutter mapping and ablation II. Radiofrequency ablation of atrial flutter circuits. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 965-975
- [10] Cosio FG, Arribas F, Lopez-Gil M, Gonzalez HD (1996) Radiofrequency ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7: 60-70
- [11] 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
- [12] Cosio FG, Pastor A, Nunez A, Goicolea A (2001) Catheter ablation of typical atrial flutter. 131-151
- [13] Da Costa, Cucherat M, Pichon N, Messier M, Laporte S, Romeyer-Bouchard C, Mismetti P, Lopez M, Isaaz K (2005) Comparison of the efficacy of cooled-tip and 8-mm-tip catheters for radiofrequency catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a meta-analysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 28: 1081-1087
- [14] Da Costa, Faure E, Thevenin J, Messier M, Bernard S, Abdel K, Robin C, Romeyer C, Isaaz K (2004) Effect of isthmus anatomy and ablation catheter on radiofrequency catheter ablation of the cavotricuspid isthmus. *Circulation* 110: 1030-1035

- 
- [15] Damilakis J, Theocharopoulos N, Perisinakis K, Manios E, Dimitriou P, Vardas P, Gourtsoyiannis N (2001) Conceptus radiation dose and risk from cardiac catheter ablation procedures. *Circulation* 104: 893-897
- [16] Daoud EG, Morady F (1998) Pathophysiology of atrial flutter. *Annu Rev Med* 49: 77-83
- [17] Deneke T, Khargi K, Muller KM, Lemke B, Mugge A, Laczkovics A, Becker AE, Grewe PH (2005) Histopathology of intraoperatively induced linear radiofrequency ablation lesions in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 26: 1797-1803
- [18] Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Lai S, Meininger G, Lardo AC, Roguin A, Blumke D, Berger R, Calkins H, Halperin H (2006) Characterization of radiofrequency ablation lesions with gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 47: 370-378
- [19] Dörner K, Battista HJ, Deufel T, Dörner R, Gibitz HJ, Klingmüller D (2003) *Herz. Klinische Chemie und Hämatologie*: 407-414
- [20] Feld GK (2004) Radiofrequency catheter ablation of Type 1 atrial flutter using a large-tip electrode catheter and high-power radiofrequency energy generator. *Expert Rev Med Devices* 1: 187-192
- [21] Feld GK (1999) Evolution of diagnostic and interventional cardiac electrophysiology: a brief historical review. *Am J Cardiol* 84: 115R-124R
- [22] Feld GK (2004) Radiofrequency ablation of atrial flutter using large-tip electrode catheters. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: S18-S23
- [23] Feld GK, Srivatsa U, Hoppe B (2006) Ablation of isthmus-dependent atrial flutters. 195-218

- [24] Foldesi C, Pandozi C, Peichl P, Bulava A, Castro A, Lamberti F, Calo L, Loricchio ML, Santini M (2003) Atrial flutter: arrhythmia circuit and basis for radiofrequency catheter ablation. *Ital Heart J* 4: 395-403
- [25] Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo JL, Zamorano JL (2006) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* 8: 651-745
- [26] Gonska BD, Raab J (2006) Hochfrequenzkatheterablation von Vorhofflattern. Vorhofflimmern, Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie: 197-212
- [27] Haines DE (2001) Pathophysiology of radiofrequency lesion formation and the role of new energy modalities. 67-88
- [28] Haines DE (2006) Biophysics of radiofrequency lesion formation. 3-20
- [29] Haines DE, Whayne JG, Walker J, Nath S, Bruns DE (1995) The effect of radiofrequency catheter ablation on myocardial creatine kinase activity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6: 79-88

- [30] Heisel A, Jung J, Siaplaouras S (2006) Externe transthorakale und intrakardiale Gleichstromkardioversion. Vorhofflimmern, Vorhofflattern: Aktuelle Diagnostik und Therapie: 167-176
- [31] 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: 972-984
- [32] Hoffmann E, Steinbeck G (1999) Biophysikalische Grundlagen der Radiofrequenzkatheterablation. *Interventionelle kardiologie Elektrophysiologie*: 87-132
- [33] Hogh PH, Chen X, Pietersen A, Svendsen JH, Haunso S (1999) Lesion dimensions during temperature-controlled radiofrequency catheter ablation of left ventricular porcine myocardium: impact of ablation site, electrode size, and convective cooling. *Circulation* 99: 319-325
- [34] Hombach V (2005) Interventionelle MRT in der Kardiologie. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*: 109-118
- [35] Karow T (2005) Herz- Kreislauf. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*: 35-346
- [36] Katritsis DG, Hossein-Nia M, Anastasakis A, Poloniecki J, Holt DW, Camm AJ, Ward DE, Rowland E (1998) Myocardial injury induced by radiofrequency and low energy ablation: a quantitative study of CK isoforms, CK-MB, and troponin-T concentrations. *Pacing Clin Electrophysiol* 21: 1410-1416
- [37] Klein GJ, Guiraudon GM, Sharma AD, Milstein S (1986) Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter. *Am J Cardiol* 57: 587-591

- [38] Kobza R, Hindricks G, Kottkamp H (2004) Catheter ablation of atrial flutter and atrial fibrillation. *Ther Umsch* 61: 234-238
- [39] Kongsgaard E, Foerster A, Aass H, Amlie JP (1993) The effect of temperature-guided radiofrequency ablation of ventricular myocardium. *Eur Heart J* 14: 852-858
- [40] Kovoov P, Ricciardello M, Collins L, Uther JB, Ross DL (1998) Risk to patients from radiation associated with radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Circulation* 98: 1534-1540
- [41] Lardo AC (2000) Real-time magnetic resonance imaging: diagnostic and interventional applications. *Pediatr Cardiol* 21: 80-98
- [42] Lardo AC, McVeigh ER, Jumrussirikul P, Berger RD, Calkins H, Lima J, Halperin HR (2000) Visualization and temporal/spatial characterization of cardiac radiofrequency ablation lesions using magnetic resonance imaging. *Circulation* 102: 698-705
- [43] Lickfett L, Calkins H, Nasir K, Dickfeld T, Eldadah Z, Jayam V, Leng C, Tomaselli G, Donahue K, Halperin H, Luderitz B, Berger R (2005) Clinical prediction of cavotricuspid isthmus dependence in patients referred for catheter ablation of "typical" atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16: 969-973
- [44] Madrid AH, del Rey JM, Rubi J, Ortega J, Gonzalez Rebollo JM, Seara JG, Ripoll E, Moro C (1998) Biochemical markers and cardiac troponin I release after radiofrequency catheter ablation: approach to size of necrosis. *Am Heart J* 136: 948-955
- [45] 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
- [46] Manolis AS, Vassilikos V, Maounis T, Melita-Manolis H, Psarros L, Haliasos A, Cokkinos DV (1999) Detection of myocardial injury during radiofrequency catheter ablation by measuring serum cardiac troponin I levels: procedural correlates. *J Am Coll Cardiol* 34: 1099-1105
- [47] Maruyama M, Kobayashi Y, Miyauchi Y, Iwasaki YK, Morita N, Miyamoto S, Tadera T, Ino T, Atarashi H, Katoh T, Takano T (2006) Mapping-guided ablation of the cavotricuspid isthmus: a novel simplified approach to radiofrequency catheter ablation of isthmus-dependent atrial flutter. *Heart Rhythm* 3: 665-673
- [48] McFadden SL, Mooney RB, Shepherd PH (2002) X-ray dose and associated risks from radiofrequency catheter ablation procedures. *Br J Radiol* 75: 253-265
- [49] Mewis C (2003) Supraventrikuläre Tachykardien. *Kardiologie compact*: 531-572
- [50] Morady F (2004) Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 124-139
- [51] 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: 2264-2273
- [52] Naslund U, Haggmark S, Johansson G, Marklund SL, Reiz S (1992) A closed-chest myocardial occlusion-reperfusion model in the pig: techniques, morbidity and mortality. *Eur Heart J* 13: 1282-1289

- [53] Natale A, Newby KH, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G (2000) Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 35: 1898-1904
- [54] O'Neill MD, Jais P, Jonsson A, Takahashi Y, Sacher F, Hocini M, Sanders P, Rostock T, Rotter M, Clementy J, Haissaguerre M (2006) An approach to catheter ablation of cavotricuspid isthmus dependent atrial flutter. *Indian Pacing Electrophysiol J* 6: 100-110
- [55] Perisinakis K, Damilakis J, Theocharopoulos N, Manios E, Vardas P, Gourtsoyiannis N (2001) Accurate assessment of patient effective radiation dose and associated detriment risk from radiofrequency catheter ablation procedures. *Circulation* 104: 58-62
- [56] Quick HH, Kuehl H, Kaiser G, Aker S, Bosk S, Debatin JF, Ladd ME (2003) Interventional MR angiography with a floating table. *Radiology* 229: 598-602
- [57] 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
- [58] Santiago T, Melo JQ, Gouveia RH, Martins AP (2003) Intra-atrial temperatures in radiofrequency endocardial ablation: histologic evaluation of lesions. *Ann Thorac Surg* 75: 1495-1501
- [59] Scavee C, Georger F, Jamart J, Mancini I, Collet B, Blommaert D, De RL (2003) Is a cooled tip catheter the solution for the ablation of the cavotricuspid isthmus? *Pacing Clin Electrophysiol* 26: 328-331
- [60] Scavee C, Jais 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
- [61] Schönefelder A, Rupp P, Zerm T (2006) Ursachen und medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern und Vorhofflattern. *Curriculum Schweiz Med Forum* 6: 145-153
- [62] Shah D, Haissaguerre M, Takahashi A, Jais P, Hocini M, Clementy J (2000) Differential pacing for distinguishing block from persistent conduction through an ablation line. *Circulation* 102: 1517-1522
- [63] Susil RC, Yeung CJ, Halperin HR, Lardo AC, Atalar E (2002) Multifunctional interventional devices for MRI: a combined electrophysiology/MRI catheter. *Magn Reson Med* 47: 594-600
- [64] Tada H, Oral H, Sticherling C, Chough SP, Baker RL, Wasmer K, Pelosi F, Jr., 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
- [65] Tai CT, Chen SA (2006) Electrophysiological mechanisms of atrial flutter. *Indian Pacing Electrophysiol J* 6: 119-132
- [66] 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
- [67] Verdouw PD, Wolffenbuttel BH, van der Giessen WJ (1983) Domestic pigs in the study of myocardial ischemia. *Eur Heart J* 4 Suppl C: 61-67
- [68] Yee R, Connolly S, Noorani H (2003) Clinical review of radiofrequency catheter ablation for cardiac arrhythmias. *Can J Cardiol* 19: 1273-1284

## 7 Danksagung

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie/Angiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie am Universitären Herzzentrum Hamburg GmbH, dass ich an seiner Klinik diese wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte.

Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. med. Dipl.-Ing. Boris Hoffmann bedanken. Durch sein fundiertes elektrophysiologisches Wissen und die enthusiastische Vermittlung dessen ist es mir gelungen Zugang zur komplexen Thematik der Elektrophysiologie zu finden und mich dafür zu begeistern. Er hat mich von der Einarbeitung bis zur Fertigstellung der Arbeit fortwährend unterstützt und stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite.

Ein ebenso herzlicher Dank gilt Dr. med Andreas Koops, der in radiologischen Fragen stets ein verlässlicher Ansprechpartner war und mir viele nützliche Tipps bei der Umsetzung dieser Studie gab.

Herzlich danken möchte ich auch Dr. med. Susan Koops, ohne die die histopathologische Bearbeitung des Themas nicht möglich gewesen wäre, sowie den MTA's des Pathologischen Instituts für die freundliche Aufbereitung der histologischen Schnitte.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und Großeltern für ihre langjährige Unterstützung und Geduld bedanken.

**8 Lebenslauf**

Name	Roman Karst
Geburtsdatum	16.09.1980
Geburtsort	Neubrandenburg
Familienstand	ledig

**Schulbildung**

1987 – 1990	Grundschule, Neubrandenburg
1990 – 1991	Gymnasium, Neubrandenburg
1991 – 2000	Otto-Hahn-Gymnasium, Geesthacht
2000	Abitur
2000 – 2001	Zivildienst: Heilpädagogischer Kindergarten St. Salvatoris, Geesthacht

**Studium**

10/2001 – 06/2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg
09/2003	Physikum
05/2008	Staatsexamen
seit 09/2008	Assistenzarzt Abteilung für Neurologie, Asklepios Klinik Harburg

## 9 Publikationen

1. Hoffmann BA, Koops A, Rostock T, Müllerleile K, Steven D, **Karst R**, Steinke MU, Drewitz I, Lund G, Koops S, Adam G, and Willems S Interactive real-time mapping and catheter ablation of the cavotricuspid isthmus guided by magnetic resonance imaging in a porcine model. *European Heart Journal* (Advance Access published on November 5, 2009).
2. Lutomsky B, Koops A, Steinke M, **Karst R**, Ventura R, Servatius R, Drewitz I, Steven D, Rostock T, Willems S: Temperaturmessungen an einem nicht-ferromagnetischem, steuerbaren Ablationskatheter in einem Hochenergie-MRT-Perfusionsmodell. *Clin Res Cardiol* 96: Suppl 1 (2007).
3. Lutomsky B, Koops A, **Karst R**, Steinke M, Ventura R, Risius T, Klemm H, Steven D, Maxfield M, Wurtz S, Willems S: Kavotrikuspide Isthmusablation in der interventionellen Kernspintomographie: Erste Erfahrungen mit einem neuartigen nicht-ferromagnetischem, steuerbaren Ablationskatheter im Schweinmodell. *Clin Res Cardiol* 95: Suppl 5 (2006).

**10 Eidesstattliche Versicherung**

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 oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 7. Juli 2010