

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Aus der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie des  
Universitären Herzzentrums des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems

## **Evaluation der Sedierungstiefe mittels „Bispectral Index Monitoring“ bei Patienten während der Ablation von Herzrhythmusstörungen**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Nils Olfe  
aus Gifhorn

Hamburg, 2018

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.04.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Boris A. Hoffmann**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Bernd Saugel**

## Abkürzungsverzeichnis

|                     |  |
|---------------------|--|
| I, II, III          | Bipolare Ableitungen nach Einthoven                                      |
| ®                   | Registered; registrierte Marke   |
| TM                  | Trademark; anerkannte, nicht registrierte Marke                          |
| ACT                 | Activated clotting time; aktivierte Koagulationszeit                     |
| aVL, aVR, aVF       | Unipolare Ableitungen nach Goldberger                                    |
| BIS                 | Bispektraler Index   |
| cGy                 | Zenti-Gray   |
| DGK                 | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie                                    |
| EEG                 | Elektroenzephalogramm  |
| EKG                 | Elektrokardiogramm   |
| EPU                 | Elektrophysiologische Untersuchung                                       |
| Fr                  | French (Längenmaß)   |
| GABA                | Gamma-Aminobutyric acid; Gamma-Aminobuttersäure                          |
| GCV                 | Great cardiac vein   |
| GFR                 | Glomeruläre Filtrationsrate  |
| HFS                 | Hochfrequenzstrom  |
| ICD                 | Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator                               |
| IE                  | Internationale Einheiten   |
| LCC                 | Linkskoronare Tasche der Aortenklappe                                    |
| LVEF                | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion                                      |
| LVOT                | Left Ventricular Outflow Tract; linksventrikulärer Ausflusstrakt         |
| min.                | Minute/n   |
| MRT                 | Magnetresonanztomographie  |
| NYHA-Klassifikation | Schema der New York Heart Association zur Einteilung von Herzkrankheiten |
| PTCA                | Perkutane transluminale Koronarangioplastie                              |
| p-Welle             | Vorhoferregung im EKG  |
| p-Wert              | Signifikanzwert  |
| QRS-Komplex         | Kammererregung im EKG  |
| r                   | Korrelationskoeffizient  |
| RCC                 | Rechtskoronare Tasche der Aortenklappe                                   |

|           |  |
|-----------|--|
| RVOT      | Right Ventricular Outflow Tract; rechtsventrikulärer Ausflusstrakt |
| TCI       | Target controlled infusion   |
| TSH       | Thyreoidea-stimulierendes Hormon                                   |
| V1 bis V6 | Brustwandableitungen nach Wilson                                   |
| VES       | Ventrikuläre/n Extrasystole/n                                      |

# Inhaltsverzeichnis

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| <b>1</b> | <b>Arbeitshypothese und Fragestellung .....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>2</b> | <b>Einleitung .....</b>  | <b>9</b>  |
| 2.1      | Einführung .....   | 9         |
| 2.2      | Ventrikuläre Extrasystolen .....   | 10        |
| 2.2.1    | Definition.....  | 10        |
| 2.2.2    | Epidemiologie.....   | 10        |
| 2.2.3    | Ursache und Pathophysiologie .....   | 11        |
| 2.2.4    | Symptome .....   | 11        |
| 2.2.5    | Diagnostik.....  | 12        |
| 2.2.6    | Therapie und Prognose .....  | 12        |
| 2.3      | Katheterablation.....  | 13        |
| 2.3.1    | Lokalisation der ventrikulären Extrasystolen .....                                   | 14        |
| 2.3.2    | Elektrophysiologische Untersuchung – Mapping mit CARTO® .....                        | 14        |
| 2.3.2.1  | Aktivierungs-Map .....   | 15        |
| 2.3.2.2  | Pace-Map.....  | 17        |
| 2.3.3    | Hochfrequenzstrom-Ablation .....   | 18        |
| 2.3.4    | Erfolgs- und Komplikationsraten .....  | 19        |
| 2.3.5    | Die Bedeutung von Aktivierungs- und Pace-Map für den Ablationserfolg... ..           | 19        |
| 2.4      | Propofol-Sedierung bei der Katheterablation .....                                    | 21        |
| 2.4.1    | Pharmakologische Eigenschaften von Propofol .....                                    | 21        |
| 2.4.2    | Sicherheit und Effektivität der Propofol-Sedierung bei kardialen<br>Prozeduren ..... | 21        |
| 2.4.3    | Applikation von Propofol mittels „Target controlled infusion“ .....                  | 23        |
| 2.5      | BIS-Monitoring.....  | 25        |
| 2.5.1    | Das Elektroenzephalogramm.....   | 25        |
| 2.5.2    | Berechnung des BIS-Index.....  | 26        |
| 2.5.3    | Anwendung von BIS-Monitoring.....  | 28        |
| 2.6      | Einfluss von Propofol und Sedierungstiefe auf Herzrhythmusstörungen.....             | 29        |
| <b>3</b> | <b>Material und Methoden .....</b>   | <b>31</b> |
| 3.1      | Patientenauswahl .....   | 31        |
| 3.2      | Voruntersuchungen .....  | 31        |
| 3.3      | Katheterablation.....  | 32        |
| 3.3.1    | Materialien.....   | 32        |
| 3.3.2    | Analyse des Oberflächen-EKG .....  | 34        |
| 3.3.3    | Vorbereitung .....   | 35        |
| 3.3.4    | Sedierung.....   | 35        |
| 3.3.5    | Vaskulärer Zugang.....   | 36        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.3.6    | Prävention thromboembolischer Ereignisse .....                                    | 36        |
| 3.3.7    | Elektrophysiologische Untersuchung - elektroanatomisches Mapping mit CARTO® ..... | 37        |
| 3.3.8    | Applikation von Hochfrequenzstrom .....   | 37        |
| 3.3.9    | Nach der Prozedur .....   | 38        |
| 3.4      | Prozedurprotokoll .....   | 39        |
| 3.5      | Weitere Patienteninformationen.....   | 41        |
| 3.6      | Statistische Auswertung.....  | 42        |
| 3.7      | Darstellung der Ergebnisse .....  | 42        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse .....</b>   | <b>44</b> |
| 4.1      | Patienten.....  | 44        |
| 4.2      | Ablation .....  | 46        |
| 4.2.1    | Basisdaten.....   | 46        |
| 4.2.2    | Verlauf .....   | 47        |
| 4.2.3    | Endpunkte.....  | 50        |
| 4.3      | Korrelationen .....   | 50        |
| 4.3.1    | Verlaufskurven von BIS-Index, VES-Anzahl und Propofolkonzentration....            | 50        |
| 4.3.2    | BIS-Index und Sedierungslevel .....   | 53        |
| 4.3.2.1  | Darstellung der Mittelwerte .....   | 54        |
| 4.3.2.2  | Betrachtung einzelner Phasen und Zustände.....                                    | 54        |
| 4.3.2.3  | Betrachtung des BIS-Index bei Sedierungslevel 5 .....                             | 55        |
| 4.3.3    | Sedierungstiefe und VES-Anzahl.....   | 56        |
| 4.3.3.1  | Darstellung der Mittelwerte .....   | 56        |
| 4.3.3.2  | Sedierungstiefe bei spontanem Sistieren der VES .....                             | 58        |
| 4.3.3.3  | BIS-Index und VES-Anzahl direkt vor HFS-Abgabe .....                              | 60        |
| 4.3.3.4  | Veränderung von BIS-Index und VES-Anzahl im Verlauf der Sedierung.....            | 61        |
| 4.3.4    | Propofolkonzentration und BIS-Index .....   | 62        |
| 4.3.5    | Propofolkonzentration und VES-Anzahl.....   | 63        |
| <b>5</b> | <b>Diskussion.....</b>  | <b>65</b> |
| 5.1      | Einleitung.....   | 65        |
| 5.2      | Kritische Diskussion der angewandten Methoden und Limitationen .....              | 65        |
| 5.3      | Korrelationen .....   | 66        |
| 5.3.1    | BIS-Index und Sedierungslevel .....   | 66        |
| 5.3.2    | Sedierungstiefe und VES-Anzahl.....   | 68        |
| 5.3.3    | Propofolkonzentration und BIS-Index .....   | 70        |
| 5.3.4    | Propofolkonzentration und VES-Anzahl.....   | 72        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>  | <b>75</b> |
| <b>7</b> | <b>Literaturverzeichnis .....</b>   | <b>79</b> |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>8</b>  | <b>Danksagung.....</b>                 | <b>86</b> |
| <b>9</b>  | <b>Lebenslauf .....</b>                | <b>87</b> |
| <b>10</b> | <b>Eidesstattliche Erklärung .....</b> | <b>88</b> |

## **1 Arbeitshypothese und Fragestellung**

Bei der Katheterablation von ventrikulären Extrasystolen (VES) ist es für den Behandlungserfolg von großer Bedeutung, dass diese während der Prozedur beim Patienten spontan auftreten. Es wird vermutet, dass die Sedierungstiefe einen Einfluss auf die VES hat. Um die Katheterablation von ventrikulären Arrhythmien zu optimieren, soll in dieser Arbeit der Zusammenhang zwischen Sedierungstiefe und dem Auftreten von VES während der Ablation dieser Rhythmusstörung untersucht werden. Dazu wurde die Sedierungstiefe während kontinuierlicher Infusion mit Propofol (TCI, Target controlled infusion) evaluiert. Zur Messung der Sedierungstiefe wurde das Bispectral Index Monitoring (BIS-Monitoring) angewendet. Ferner sollte untersucht werden, welchen Einfluss Propofol auf das Auftreten von VES während der Katheterablation hat.



## **2 Einleitung**

### **2.1 Einführung**

Im Jahr 2016 waren ca. 1,7 Millionen (8,5 %) der stationären Krankenhausfälle auf Herzkrankheiten zurückzuführen. Herzrhythmusstörungen hatten daran einen Anteil von ca. 27 %. In dem Zeitraum von 2008 bis 2016 stieg die Anzahl der stationär behandelten Fälle von Herzrhythmusstörungen um ca. 21 % an. Die Ursachen dafür sind in der verbesserten Diagnostik, den größeren therapeutischen Möglichkeiten sowie in der Alterung der Bevölkerung zu sehen. Bei der Therapie gewinnt die Katheterablation immer mehr an Bedeutung. Hochrechnungen zu Folge wurden 2016 in Deutschland fast 82.000 Katheterablationen durchgeführt. Das entspricht einem Anstieg von über 7 % gegenüber dem Vorjahr (Deutsche-Herzstiftung, 2017). 2007 waren es erst ca. 20.000 Eingriffe pro Jahr (Kuck et al., 2007).

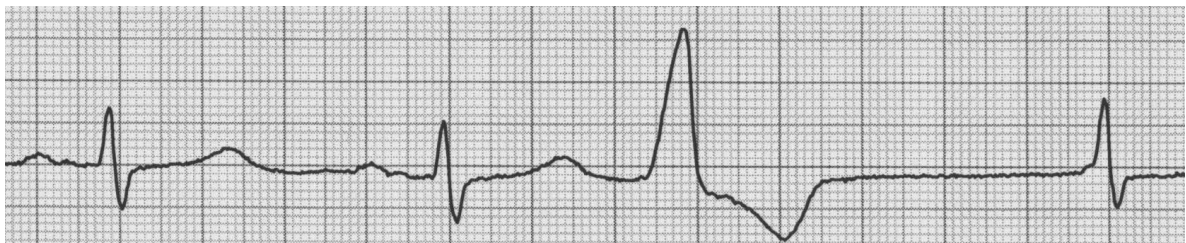
Die Ablation stellt ein potenziell kuratives Behandlungsverfahren dar. Dabei werden die für die Rhythmusstörung ursächlichen Herzzellen mittels Katheter verödet. Folgende Rhythmusstörungen können durch Katheterablation behandelt werden: Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardien, ventrikuläre Tachykardien und ventrikuläre Extrasystolen (VES). Für die beiden letztgenannten ventrikulären Arrhythmieformen ist es für den Behandlungserfolg von großer Bedeutung, dass diese während der Prozedur spontan auftreten. Das stellt in einigen Fällen ein Problem dar. Für die Katheterablation ist eine Sedierung erforderlich, welche in der Regel mit Propofol durchgeführt wird. Einige, ältere Studien zeigten, dass die Sedierungstiefe einen Einfluss auf das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien hat (O'Connor et al., 1996). Propofol kann die elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens verändern (Liu et al., 2011, Wu et al., 1997, Mulpuru et al., 2008, Kannan und Sherwood, 2002, Burjorjee und Milne, 2002).

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation des Einflusses der Sedierungstiefe unter Propofol-Sedierung auf das spontane Auftreten ventrikulärer Extrasystolen während der Katheterablation.

## 2.2 Ventrikuläre Extrasystolen

### 2.2.1 Definition

VES gehören zur Gruppe der Erregungsbildungsstörungen. Sie bezeichnen die vorzeitige Kontraktion der Ventrikel. Die Erregung entsteht dabei in einem ektopen Erregungsbildungszentrum im His-Bündel oder in darunterliegenden Teilen des Herzens. Die Zellen an dieser Stelle werden als arrhythmogenes Substrat bezeichnet. Die dort entstehende Erregung ist unabhängig vom Sinusknoten. VES können anhand ihrer Morphologie und der Häufigkeit ihres Auftretens klassifiziert werden (Gonska und Heinecker, 1999).



**Abbildung 1:** Ausschnitt eines EKG mit ventrikulärer Extrasystole. Die ventrikuläre Extrasystole ist an dem verbreiterten und deformierten QRS-Komplex zu erkennen.

### 2.2.2 Epidemiologie

Extrasystolen stellen die häufigste Erregungsbildungsstörung dar. Es wird davon ausgegangen, dass bei fast allen Menschen zumindest vereinzelt Extrasystolen auftreten. Diese verursachen oft keine Beschwerden oder werden gar nicht wahrgenommen (Gonska und Heinecker, 1999). VES kommen also bei vielen Menschen vor und haben oft keinen pathologischen Wert. Sie können symptomatisch werden, sobald sie gehäuft auftreten. Die Prävalenz von häufigen VES liegt in der Bevölkerung zwischen 1 und 11 % (Agarwal et al., 2010, Ataklte et al., 2013, Hsu et al., 2016). Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz an (Hsu et al., 2016). Häufige VES wurden in diesen Studien dadurch definiert, dass sie mindestens einmal bei zweiminütiger EKG-Aufzeichnung oder mindestens 30-mal bei einstündiger EKG-Aufzeichnung auftraten.

Ungefähr ein Drittel der Patienten mit VES weisen eine strukturelle Herzerkrankung auf. Der Rest leidet an idiopathischen VES. Bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung liegt

der Ursprung der VES signifikant häufiger im linken Ventrikel und linksventrikulärem Ausflusstrakt (LVOT) (Fichtner, 2015). Bei der idiopathischen Form sind die VES meist monomorph und entstehen zu 80 % im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT). Patienten mit VES aus dem rechten Ventrikel sind im Durchschnitt jünger und es sind häufiger Frauen betroffen (Zhang et al., 2015). Patienten mit häufigen VES leiden öfter an Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder Gicht. Außerdem sind diese Patienten vermehrt psychisch, in Form von Ängstlichkeit und Depression, durch die VES beeinträchtigt (Hsu et al., 2016).

### **2.2.3 Ursache und Pathophysiologie**

Die Ursache von VES wird bei jungen Patienten (< 40 Jahre) meistens als idiopathisch betrachtet. Bei älteren Patienten liegt diesen häufig eine kardiale Erkrankung (z. B. koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, dilatative Kardiomyopathie) zugrunde (Rotman, 2015). Je schwerer die kardiale Grunderkrankung ist, desto komplexer und häufiger sind meistens die VES (Gonska und Heinecker, 1999).

Auf zellulärer Ebene betrachtet, entstehen VES durch die Ausbildung eines vorzeitigen Aktionspotenzials in einem ektopen Fokus. Das Aktionspotenzial ist von dem Ruhe- und Schwellenpotenzial der Zellen abhängig. VES werden durch Veränderungen des Membranpotenzials der Zellen ausgelöst.

Das Membranpotenzial wird von vielen Faktoren beeinflusst. Veränderungen der Ionenkonzentration (Hypokaliämie, Hyperkalzämie), des Säure-Basen-Haushalts (Azidose) und des vegetativen Nervensystems (Überwiegen des Sympathikotonus) spielen dabei eine wichtige Rolle (Gonska und Heinecker, 1999). Des Weiteren können Medikamente, Hypoxie, körperliche Anstrengung und emotionaler Stress zur Auslösung von VES führen (Krittayaphong et al., 2002). Durch den Konsum von Genussmitteln wie Alkohol, Nikotin oder Koffein, kann es ebenfalls zum Auftreten von VES kommen (Gonska und Heinecker, 1999).

### **2.2.4 Symptome**

Das Ausmaß der Symptomatik ist von der Häufigkeit der VES abhängig. Die diastolische Füllung und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion kann durch VES beeinträchtigt werden

(Gonska und Heinecker, 1999). Am häufigsten berichten Patienten mit VES von Palpitationen (Krittayaphong et al., 2002). Die weitere Symptomatik reicht von Müdigkeit und Benommenheit bis hin zu Synkopen und Angina-pectoris-Anfällen (Laplante und Benzaquen, 2016, Takemoto et al., 2005). Vereinzelte VES verursachen selten Beschwerden.

### **2.2.5 Diagnostik**

Die Therapie und Prognose von VES hängt davon ab, ob eine organische Herzerkrankung vorliegt. Deswegen muss eine komplette kardiale Diagnostik durchgeführt werden. Diese sollte folgende Punkte beinhalten: ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung, EKG, Belastungs-EKG, Langzeit-EKG und Echokardiografie (Rotman, 2015). Das Kardio-MRT stellt die genaueste diagnostische Methode zur Differenzialdiagnose einer Kardiomyopathie dar. Damit kann zwischen arrhythmieinduzierter Kardiomyopathie und anderen Herzerkrankungen differenziert werden (Sossalla und Vollmann, 2018). Bei unklaren Fällen sollte diese Untersuchung in Erwägung gezogen werden (Rotman, 2015).

### **2.2.6 Therapie und Prognose**

Die Prognose hängt von dem Vorliegen einer kardialen Grunderkrankung und der Komplexität der VES ab. Polymorphe und konsekutiv auftretende VES haben eine schlechtere Prognose (Gonska und Heinecker, 1999). Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung haben eine gute Prognose (Rotman, 2015).

Wenn keine kardiale Erkrankung vorliegt, sollte zur weiteren Abklärung eine Ergometrie mit Belastungs-EKG durchgeführt werden. Sind dadurch keine VES provozierbar, so ist eine Therapie nur bei starker Symptomatik indiziert (Rotman, 2015). Wenn durch die Ergometrie VES auslösbar sind, sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen und ein Ausschluss von Ionenkanalerkrankungen durchgeführt werden. Des Weiteren ist es wichtig, das Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei diesen Patienten zu minimieren. Eine Ablation sollte angestrebt werden (Rotman, 2015). Der Grund für diese Empfehlung ist, dass das häufige Auftreten von VES, durch eine Beeinträchtigung der Relaxation der Ventrikel, auch bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung zu einer diastolischen Dysfunktion führen kann. Das Ausmaß ist dabei abhängig vom Alter der Patienten und der Anzahl der VES (Topaloglu et al., 2007).

Bei Patienten mit gehäuften VES und dem Vorliegen einer Herzerkrankung kann zunächst

nur die Grundkrankheit behandelt werden. Wenn bei diesen Patienten aufgrund einer hohen Arrhythmiebelastung eine Tachykardiomyopathie in Erwägung gezogen werden muss, dann sollte zusätzlich eine Therapie der VES eingeleitet werden. Diese kann medikamentös mit Amiodaron oder per Katheterablation erfolgen (Rotman, 2015).

Häufige VES stellen einen reversiblen Grund für eine dilatative Kardiomyopathie dar. Diese entwickelt sich im Verlauf von Jahren. Sie ist jedoch nach erfolgreicher Ablation meist innerhalb von 6 Monaten rückläufig (Laplante und Benzaquen, 2016). Bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und häufigen VES sollte eine Tachykardiomyopathie immer in Betracht gezogen werden. Wenn andere Ursachen für die Kardiomyopathie ausgeschlossen werden können, dann sollten die VES in jedem Fall behandelt werden, auch wenn diese asymptomatisch sind (Rotman, 2015). Außer den subjektiven Beschwerden und der möglichen Entstehung einer Tachykardiomyopathie, stellt das häufige Auftreten von VES ein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern, embolische Schlaganfälle und den plötzlichen Herztod dar (Watanabe et al., 2006, Agarwal et al., 2010, Ataklte et al., 2013).

Ob VES einen Krankheitswert besitzen, hängt davon ab, in welcher Häufigkeit sie auftreten und ob sie Symptome verursachen (Topaloglu et al., 2007). Sie haben das Potenzial schwerwiegende, organische Veränderungen am Herzen zu verursachen, ein Mortalitätsrisiko darzustellen und bei Patienten einen hohen Leidensdruck zu erzeugen (Agarwal et al., 2010, Ataklte et al., 2013, Hsu et al., 2016, Laplante und Benzaquen, 2016). Die medikamentöse Therapie liefert dabei oft unbefriedigende Ergebnisse. Durch Antiarrhythmika kann oft keine ausreichende Symptomlinderung erreicht werden (Takemoto et al., 2005, Brunckhorst et al., 2002). Außerdem sind diese häufig mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen vergesellschaftet. Die Katheterablation stellt eine kurative Therapieoption für die Behandlung von VES dar.

### **2.3 Katheterablation**

Bei der Katheterablation werden die arrhythmogenen Bereiche im Herzen mittels Katheter lokalisiert und gezielt verödet, um die Herzrhythmusstörung zu beseitigen. Üblicherweise werden die Arteria und Vena femoralis in der Leiste als Zugang für die Katheter benutzt. Diese können dann unter fluoroskopischer Kontrolle bis ins Herz vorgeschoben werden. Zur

Verödung der arrhythmogenen Areale stehen verschiedene Energiequellen zur Verfügung. Am häufigsten wird Hochfrequenzstrom (HFS) verwendet. Dabei werden die Kardiomyozyten durch Wärmeentwicklung irreversibel geschädigt. Eine Alternative ist die Kryoablation. Durch die Kühlung des Gewebes auf bis zu -85 °C werden bei diesem Verfahren dieselben Effekte erzielt (Kuck et al., 2007).

### **2.3.1 Lokalisation der ventrikulären Extrasystolen**

Die meisten VES sind im RVOT (ca. 64 %) lokalisiert. Danach folgt der linke Ventrikel (ca. 17 %), der LVOT (ca. 12 %) und der rechte Ventrikel (ca. 9 %). Auch die Aorta und Pulmonalarterie stellen der Ablation zugängliche Ursprungsorte von VES dar (ca. 8 %) (Fichtner, 2015). Die erste Orientierung zur Lokalisation des arrhythmogenen Areals bietet die Analyse des 12-Kanal-Oberflächen-EKGs. Damit kann die Lokalisation des arrhythmogenen Substrates anhand der Morphologie der VES schon auf 0,5 bis 1 cm genau bestimmt werden (Dixit et al., 2011). Bei monomorphen VES wird von einem einzigen Ursprungsort ausgegangen. Polymorphe VES haben hingegen verschiedene arrhythmogene Fokuse. Nach der Analyse des Oberflächen-EKGs wird eine elektrophysiologische Untersuchung (EPU) durchgeführt. Dabei stehen verschiedene Mapping-Verfahren zur Auswahl. Diese dienen der Kartierung des Herzens und der Kontrolle der Katheterposition während der Prozedur. Die sorgfältige Durchführung des Mappings ist von großer Bedeutung, da schlechte Ergebnisse beim Mapping für gewöhnlich auch mit unbefriedigenden Ergebnissen bei der Ablation einhergehen (Dixit et al., 2011). In dieser Studie wurde das Mapping hauptsächlich mit CARTO<sup>®</sup> (Biosense Webster) durchgeführt.

### **2.3.2 Elektrophysiologische Untersuchung – Mapping mit CARTO<sup>®</sup>**

Bei der EPU wird ein Mapping-Katheter unter fluoroskopischer Kontrolle in das Herz vorgeschoben. Bei der genauen Positionierung des Katheters wird sich an der Morphologie der klinischen VES orientiert, welche zuvor in einem EKG festgehalten wurde. Anschließend wird mithilfe eines Mapping-Systems das arrhythmogene Substrat lokalisiert.

CARTO<sup>®</sup> (Biosense Webster) ist ein elektroanatomisches Mapping-System, welches 1997 zur Unterstützung bei der Katheterablation eingeführt wurde (Brunckhorst et al., 2002). Elektroanatomische Mapping-Systeme sind in der Lage die Durchleuchtungszeit und Prozedurdauer zu verkürzen (Yamada et al., 2007). Bei dem CARTO<sup>®</sup>-Mapping-System

(Biosense Webster) ist unter dem Untersuchungstisch ein schwaches elektromagnetisches Feld mit einer Intensität zwischen 0,05 und 0,5 Gauß installiert. In der Spitze des Mapping-Katheters befindet sich ein Sensor, womit der Katheter innerhalb des elektromagnetischen Feldes lokalisiert werden kann. Der Sensor besteht aus 3 Metallspulen, die in 3 Ebenen ausgerichtet sind. Dadurch kann die Lokalisation und Ausrichtung der Katheterspitze in 6 Freiheitsgraden mit einer Genauigkeit von 0,9 mm bestimmt werden (Brunckhorst et al., 2002).

Das Endokard des Ventrikels wird Punkt für Punkt mit dem Katheter abgeschrieben und die Informationen werden am Computer zu einer dreidimensionalen, anatomischen Darstellung des Herzens umgewandelt. Um den Ventrikel nicht nur anatomisch, sondern auch elektrophysiologisch darzustellen, befinden sich an der Katheterspitze kleine Elektroden. Damit werden intrakardiale EKGs abgeleitet, wodurch Rückschlüsse über den Ursprung der Rhythmusstörung gewonnen werden. Die elektrophysiologischen Eigenschaften werden in dem Herzmodell am Computermonitor farblich dargestellt (siehe Abbildung 3) (Shpun et al., 1997). Es werden zwei Verfahren unterschieden, die durch die Ableitung intrakardialer EKGs den Ursprungsort der Rhythmusstörung bestimmen können. Diese Verfahren sind das Aktivierungs-Map und Pace-Map.

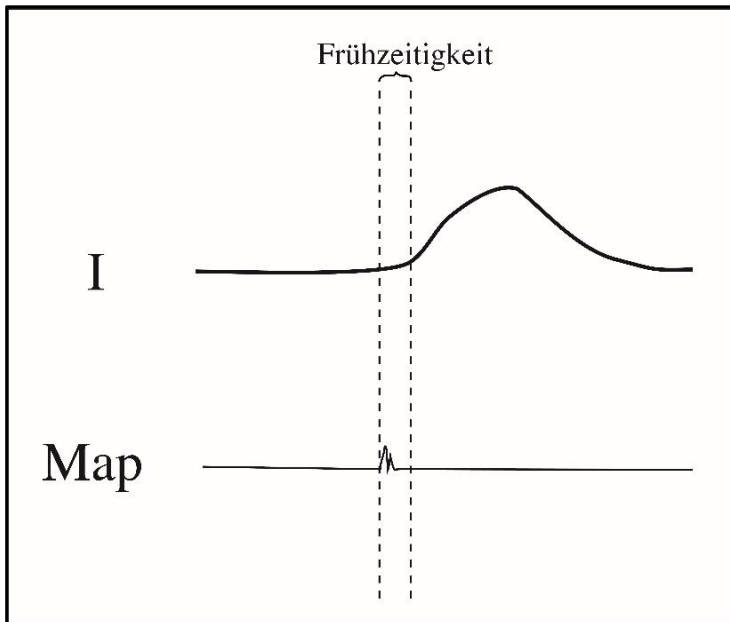
### **2.3.2.1 Aktivierungs-Map**

Das spontane Auftreten von VES stellt eine Voraussetzung für die Durchführung des Aktivierungs-Map dar. Falls keine VES auftreten, kann durch intravenöse Gabe von  $\beta$ -Sympathomimetika (Orciprenalin oder Isoprenalin) versucht werden, diese zu provozieren.

Durch Elektroden an der Spitze des Mapping-Katheters werden die elektrischen Potenziale am Endokard wahrgenommen. Beim Aktivierungs-Map ist die Frühzeitigkeit ein Maß für die Entfernung der Katheterspitze vom Ursprungsort der VES. Wenn eine VES spontan auftritt, wird diese durch den Mapping-Katheter registriert. Diese VES ist zeitlich versetzt auch im Oberflächen-EKG zu erkennen. Je näher sich die Katheterspitze am Entstehungsort der VES befindet, desto größer ist die zeitliche Differenz bis zum Auftreten dieser im Oberflächen-EKG. Dieses Zeitintervall wird als Frühzeitigkeit bezeichnet.

Zur Bestimmung der Frühzeitigkeit wird ein Lot über den Beginn des QRS-Komplexes in

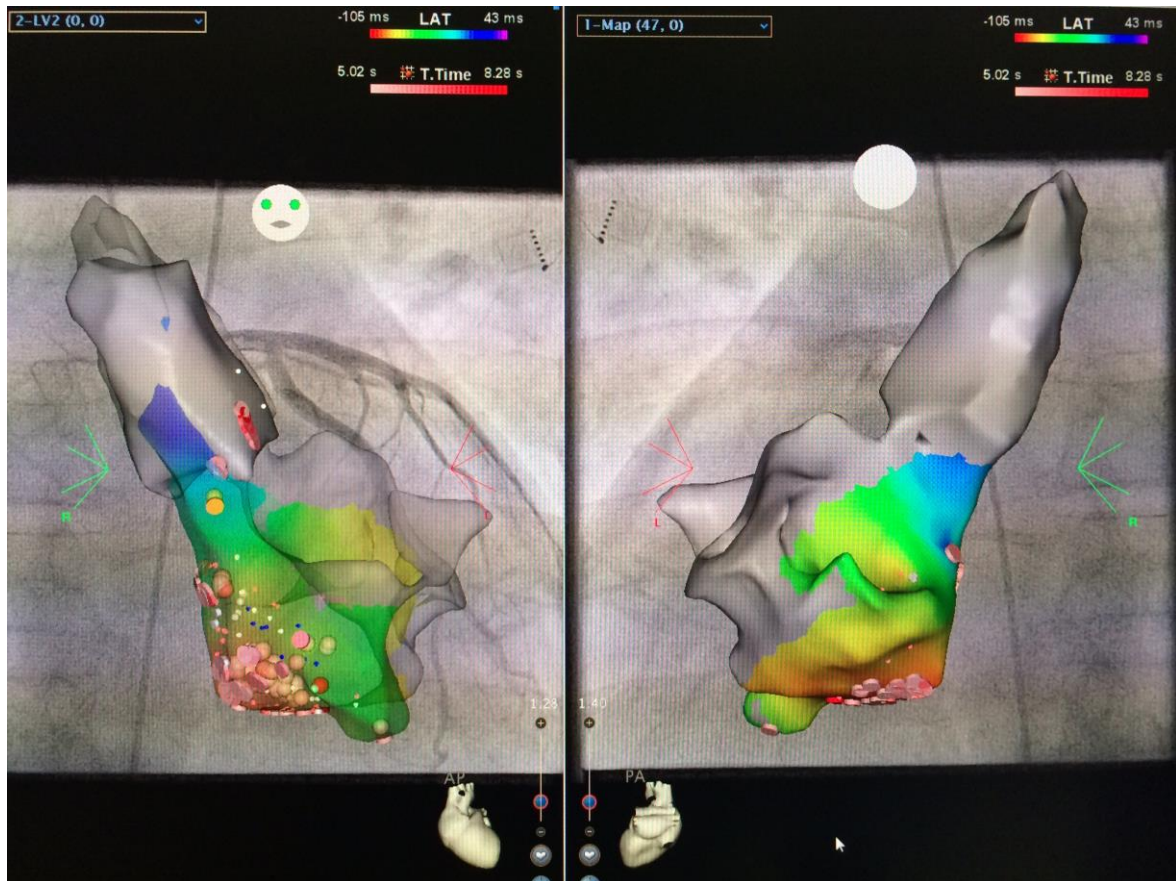
der intrakardialen Ableitung und dem frühesten Beginn eines QRS-Komplexes in den 12 oberflächlichen Ableitungen gefällt. Der zeitliche Abstand zwischen diesen beiden Punkten ist die Frühzeitigkeit. In Abbildung 2 ist die Frühzeitigkeit schematisch dargestellt.



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung der Frühzeitigkeit. Die gestrichelten Linien kennzeichnen den Beginn der oberflächlich und intrakardial gemessenen Erregung. Das Zeitintervall dazwischen ist die Frühzeitigkeit. I: erste Ableitung nach Einthoven im Oberflächen-Elektrokardiogramm, Map: intrakardiale Ableitung des Mapping-Katheters.

Der Ventrikel wird mit dem Katheter abgetastet, um Frühzeitigkeiten an verschiedenen Punkten zu bestimmen. Auf dem Monitor werden diese farblich im dreidimensionalen Herzmodell dargestellt. Durch die Ermittlung der besten Frühzeitigkeiten soll ein möglichst kleines Areal eingegrenzt werden, in dem der Ursprung der VES liegt. Je größer die Frühzeitigkeit ist, desto näher befindet sich der Mapping-Katheter am arrhythmogenem Fokus. Eine Frühzeitigkeit von mindestens 30 ms sollte angestrebt werden (Dixit et al., 2011). Abbildung 3 zeigt ein Aktivierungs-Map mit CARTO<sup>®</sup> (Biosense Webster).





**Abbildung 3:** Aktivierungs-Map mit CARTO®. Farbliche Darstellung der Frühzeitigkeit am dreidimensionalen Herzmodell aus anteroposteriorem (linkes Feld) und posteroanteriorem (rechtes Feld) Blickwinkel. LAT: „latency“ = Farbskala der Frühzeitigkeit, AP: anteroposterior, PA: posteroanterior.

### 2.3.2.2 Pace-Map

Für die Durchführung des Pace-Map muss ein 12-Kanal-EKG der Patienten vorliegen, welches die klinische VES bei spontanem Auftreten zeigt. Die dort abgebildete VES dient als Referenz für die Untersuchung. Beim Pace-Map wird das Endokard Punkt für Punkt mit dem Katheter abgeschrieben und elektrisch stimuliert. Durch die elektrische Stimulation werden VES generiert. Diese werden im Oberflächen-EKG erfasst und mit der klinischen VES im Referenz-EKG verglichen. Je größer die Übereinstimmung der Morphologie der generierten mit der klinischen VES ist, desto näher befindet man sich mit der Katheterspitze an dem arrhythmogenen Fokus (Helms et al., 2015). Die Übereinstimmung wird in Prozent angegeben. Pace-Maps von > 95 % werden angestrebt.

### 2.3.3 Hochfrequenzstrom-Ablation

Nach der Lokalisation der VES erfolgt die Ablation. Dabei wird hochfrequenter Wechselstrom angewendet. Die HFS-Ablation wurde 1982 zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingeführt. In den Anfängen wurde zur Ablation Gleichstrom verwendet. Da die Applikation von Gleichstrom oft mit Komplikationen einherging, wurde dieses Verfahren einige Jahre später durch die Anwendung von HFS ersetzt (Kuck et al., 2007).

Bei der Ablation wird das Herzgewebe durch die Applikation von HFS an der Katheterspitze erwärmt. Durch den Wechselstrom werden die gelösten Salzionen in den Kardiomyozyten in Schwingung gebracht. Bei Kollision dieser Teilchen entsteht kinetische Energie, die in elektrische Verlustwärme umgewandelt wird. Bei Temperaturen  $> 50\text{ °C}$  kommt es im Gewebe zu einer irreversiblen Denaturierung von Struktur- und Enzymproteinen. Die akute Läsion besteht aus einer Koagulationsnekrose, die im Laufe der folgenden Wochen fibrotisch umgebaut wird (Kuck et al., 2007). Das Ausmaß der so erzielten Läsion erstreckt sich, je nach Größe der Ablationselektrode, auf wenige Millimeter im Durchmesser und der Tiefe (Brunckhorst et al., 2002). Durch gekühlte Ablations-Katheter können größere Eindringtiefen erreicht werden. Diese Katheter besitzen eine interne oder offene Kühlung der Ablations-Elektrode durch Kochsalzlösung. Dadurch wird eine oberflächliche Gewebeüberhitzung vermieden und damit die Anwendung einer höheren Leistung ermöglicht. Der Frequenzbereich des HFS ist so gewählt, dass eine muskuläre oder nervale Stimulation, sowie die Auslösung schwerer Herzrhythmusstörungen vermieden wird (Kuck et al., 2007). Trotzdem können die Patienten Schmerzen in der Brust verspüren. Diese sind jedoch durch die Gabe von Analgetika gut zu tolerieren (Haverkamp und Breithardt, 2003).

Wenn die Arrhythmie nach der Applikation von HFS sistiert, wird eine bestimmte Wartezeit (ca. 30 min.) eingehalten und anschließend der Behandlungserfolg überprüft. Dazu wird den Patienten zur Provokation der VES ein  $\beta$ -Sympathomimetikum intravenös verabreicht. Anschließend wird an der Ablationsstelle elektrisch stimuliert. Die Intervention ist als erfolgreich zu werten, wenn die behandelte Rhythmusstörung auch durch diese Provokation nicht auslösbar ist (Kögler, 2013). Tritt die Arrhythmie wieder auf, so wird das Mapping und die Ablation direkt wiederholt. Der Erfolg der Ablation hängt im Wesentlichen von der Lokalisierung des arrhythmogenen Areals in der EPU ab (Azegami et al., 2005, O'Connor et al., 1996).

### **2.3.4 Erfolgs- und Komplikationsraten**

Die Erfolgsraten der Ablation von VES liegen zwischen 76 und 96 % (Helms et al., 2015, Zhang et al., 2015, Baser et al., 2014, Fichtner, 2015). Patienten mit idiopathischen VES weisen eine höhere Erfolgsquote als Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung auf (Fichtner, 2015). Die Katheterablation ist der medikamentösen Therapie überlegen. Sie verbessert signifikant die LVEF und liefert bessere Ergebnisse bei der Supprimierung der VES (Zhong et al., 2014). Die Komplikationsrate liegt unter 5 %. Schwere Komplikationen wie thrombembolische Insulte, Myokardinfarkte oder schwere Blutungen sind dabei sehr selten. Moderate Zwischenfälle, wie Gefäßkomplikationen, Pneumothoraces oder Perikardergüsse sind in etwa genauso häufig wie leichte Komplikationen. Leichte Komplikationen können schwache Blutungen oder neu aufgetretene Schenkelblöcke sein. Gefäßkomplikationen in Form von Aneurysmen und schwachen Blutungen sind die häufigsten Zwischenfälle. Bei Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung kommt es häufiger zu Komplikationen (Fichtner, 2015).

### **2.3.5 Die Bedeutung von Aktivierungs- und Pace-Map für den Ablationserfolg**

Anfang der 90'er Jahre war das Pace-Map dem Aktivierungs-Map bei der Lokalisation des arrhythmogenen Substrates überlegen. Das Aktivierungs-Map hatte keinen Einfluss auf den Behandlungserfolg (Coggins et al., 1994). Durch den technischen Fortschritt, vor allem durch die Einführung dreidimensionaler Mapping-Systeme, entwickelte es sich in den darauffolgenden Jahren zu dem entscheidenden Verfahren zur Lokalisation ventrikulärer Arrhythmien. Durch die höhere räumliche Auflösung ist das Aktivierungs-Map seitdem besser geeignet den Ursprung der Arrhythmie zu lokalisieren (Bogun et al., 2008). Bereits 1998 zeigten Wen et al., dass die Frühzeitigkeit der einzige unabhängige Parameter für das Wiederauftreten ventrikulärer Tachykardien nach erfolgreicher Ablation ist (Wen et al., 1998).

Beim Pace-Map werden häufig an verschiedenen Stellen hohe Übereinstimmungen zur klinischen VES erzielt. Das liegt daran, dass es in bestimmten Myokardarealen schwierig ist, VES zu provozieren. In Bereichen wie der Aortenwurzel müssen oft hohe Stimulationsenergien angewendet werden. Dadurch werden nicht nur der Ort der Stimulation, sondern auch benachbarte Areale erregt. In diesen Fällen ist eine eindeutige

Lokalisation der VES schwierig (Helms et al., 2015). Die Stellen des besten Pace-Map können teilweise bis über 2 cm vom arrhythmogenen Fokus entfernt liegen. Wenn durch das Aktivierungs-Map ein Areal mit guter Frühzeitigkeit bestimmt wurde, kann das Pace-Map in diesem Bereich unterstützende Informationen zur Lokalisation der Arrhythmie liefern. Durch diese Kombination der beiden Verfahren werden die besten Ergebnisse bei der Ablation erzielt (Azegami et al., 2005). Vor der Ablation sollte auch bei guten Ergebnissen im Aktivierungs-Map immer ein Pace-Map durchgeführt werden, um die Lokalisation des arrhythmogenen Substrates zu bestätigen (Dixit et al., 2011).

Ein Vorteil des Pace-Map ist, dass die VES während der Prozedur nicht konstant spontan auftreten muss. Für die Durchführung des Pace-Map muss aber ein Referenz-EKG der klinischen VES vorliegen. Dieses wird bei Beginn der EPU, bei spontanem Auftreten aufgezeichnet (Helms et al., 2015). Damit kann ein Pace-Map erstellt werden, auch wenn die VES während der Prozedur sistieren.

Für die Durchführung des Aktivierungs-Map muss das regelmäßige Auftreten der Arrhythmie während der Ablation gewährleistet sein. Vor über 20 Jahren wurde bereits festgestellt, dass das spontane Auftreten und die leichte Induzierbarkeit ventrikulärer Tachykardien während der Katheterablation wichtige Kriterien für den Erfolg der Prozedur darstellen (O'Connor et al., 1996). Wenn die Arrhythmie während der Prozedur nicht auftritt, kann durch Gabe von  $\beta$ -Sympathomimetika versucht werden, diese zu provozieren. Azegami et al. zeigten 2005 bei der Ablation von ventrikulären Tachykardien, dass die Areale bester Frühzeitigkeit nach der Gabe von Isoprenalin bei den Patienten deutlich größer waren, als wenn die Rhythmusstörung spontan auftrat (Azegami et al., 2005).

Bereits ein unbeständiges Auftreten von VES erschwert das Mapping, da auch in diesem Fall nur das Pace-Map zur Lokalisation des arrhythmogenen Substrates herangezogen werden kann (Yamada et al., 2007). Das infrequente Auftreten von VES während der Katheterablation stellt den Hauptgrund für das Versagen der Prozedur und das Auftreten von Rezidiven dar (Krittayaphong et al., 2002). Dabei sind insbesondere die ersten 30 Minuten der Intervention von Bedeutung (Baser et al., 2014). Für den Erfolg der Katheterablation ist es also von großer Bedeutung, dass die Arrhythmien während der Prozedur spontan auftreten (Azegami et al., 2005, Krittayaphong et al., 2002). Die Sedierungstiefe der Patienten ist dabei ein entscheidender Einflussfaktor (Baser et al., 2014, O'Connor et al., 1996).

## **2.4 Propofol-Sedierung bei der Katheterablation**

Bei der Katheterablation erfolgt in der Regel die Sedierung mittels Propofol. Im Folgenden werden die pharmakologischen Eigenschaften vorgestellt und begründet, warum es zur Sedierung bei der Katheterablation bevorzugt angewendet wird. Außerdem wird erklärt, wie Propofol während der Prozedur verabreicht wird.

### **2.4.1 Pharmakologische Eigenschaften von Propofol**

Propofol gehört zur Gruppe der Narkotika. Es ist lipophil und entfaltet seine Wirkung über die Bindung an den GABA-A-Rezeptor im Gehirn (Campagna-Slater und Weaver, 2007). Dieser Rezeptor ist an einen Chlorid-Kanal gekoppelt. Durch die Bindung von Propofol an den Rezeptor wird der Kanal geöffnet (Sakmann et al., 1983, Macdonald und Olsen, 1994). Der Chlorid-Einstrom bewirkt eine Hyperpolarisation der Nervenzelle, wodurch diese für kurze Zeit funktionslos wird. So erzielt Propofol seine hypnotische Wirkung.

Propofol besitzt eine kurze Plasmahalbwertszeit von ca. 2 Minuten. Es wird schnell im Körper verteilt und bei kontinuierlicher intravenöser Infusion nur gering akkumuliert. Aufgrund des raschen Wirkungseintritts können die Effekte von Propofol gut vorhergesehen und kontrolliert werden. Zudem erholen sich die Patienten nach der Prozedur wieder schnell von der Sedierung. Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Hypotonie und Atemdepression. Alte Patienten haben eine höhere Sensitivität für Propofol (Kanto, 1988). Die Elimination von Propofol aus dem Körper dauert aufgrund der langsamen Rückverteilung aus dem Gewebe lange. Die Halbwertszeit beträgt dabei 3 – 9 Stunden (Deegan, 1992). Für Propofol werden auch analgetische Effekte beschrieben (Bandschapp et al., 2010).

### **2.4.2 Sicherheit und Effektivität der Propofol-Sedierung bei kardialen Prozeduren**

Das Mapping der Ventrikel ist ein hochsensibles Verfahren. Dabei muss das arrhythmogene Substrat millimetergenau lokalisiert werden. Bei der Ablation muss der HFS ebenso genau appliziert werden, damit das gesunde Herzgewebe möglichst wenig geschädigt wird. Deswegen ist es sehr wichtig, dass die Patienten während der Prozedur ruhig liegen. Da die Interventionen in der Elektrophysiologie mitunter mehrere Stunden dauern, muss die

Regungslosigkeit der Patienten auch über einen längeren Zeitraum sichergestellt werden können. Um das zu gewährleisten, werden die Patienten sediert. Die Sedierung sollte einfach in der Anwendung, gut zu kontrollieren und auch über einen längeren Zeitraum effektiv sein.

Eine 2012 durch Salukhe et al. durchgeführte Studie belegt die Sicherheit und Effektivität der Propofol-Sedierung bei längeren kardialen Interventionen. Dort wurde die Propofol-Infusion bei der Ablation von Vorhofflimmern in Bezug auf deren Anwendbarkeit und Wirkung untersucht. Diese Studie zeigte, dass die Sedierung allein durch einen Kardiologen durchgeführt werden kann und die Unterstützung eines Anästhesisten nicht erforderlich ist. Die Wirkungen des Propofol's stellten sich dort als leicht vorhersehbar heraus. Dadurch resultierten gute Sedierungslevel. Auch die unerwünschten Wirkungen waren absehbar und durch rechtzeitige Beendigung der Propofol-Infusion einfach zu kontrollieren. In der Studie musste die Propofol-Infusion bei ca. 14 % der Patienten aufgrund von Hypotonie und bei ca. 2 % wegen Atemdepression eingestellt werden. Ein Blutdruckabfall war bei älteren Patienten und Frauen häufiger zu beobachten. Deswegen sollte bei diesen Patienten die Verabreichung von Propofol vorsichtiger und in geringeren Dosen erfolgen. Es wurde jedoch keine Prozedur aufgrund von Zwischenfällen abgebrochen. Sobald Komplikationen auftraten, wurde lediglich ein Wechsel des Sedativums vollzogen. Als Ersatz diente dort Midazolam. Midazolam gehört zur Gruppe der kurz-wirksamen Benzodiazepine (Salukhe et al., 2012). Bei der Ablation von ventrikulären Tachykardien wurden die Sicherheit und Effektivität der Propofol-Sedierung ebenfalls nachgewiesen. Eine enge Überwachung der hämodynamischen Parameter ist bei der Sedierung erforderlich, um eine durch Propofol verursachte Hypotonie frühzeitig zu erkennen (Servatius et al., 2016).

Bei kurzen kardialen Interventionen, bis zu einer Dauer von ca. 40 min, kann eine Sedierung mit Benzodiazepinen ausreichend sein (Salukhe et al., 2012). Bei längeren Prozeduren, wie der Ablation von Vorhofflimmern oder ventrikulären Arrhythmien, können diese jedoch kein stabiles Sedierungslevel gewährleisten. Bei diesen Interventionen ist Propofol gegenüber Benzodiazepinen überlegen. Propofol kann die Sedierung schneller induzieren und ist dabei besser steuerbar. Außerdem verursacht Propofol weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen und die kognitive sowie psychomotorische Erholungszeit ist nach der Prozedur kürzer (Salukhe et al., 2012).

Propofol besitzt nur eine schwache analgetische Wirkung. Das Einführen der Katheter und

die HFS-Abgaben können allerdings beim Patienten starke Schmerzen verursachen. Deswegen ist eine ausreichende Analgesie während der Prozedur notwendig. Aus diesem Grund wird zusätzlich das Opioid Fentanyl verabreicht. Für diese Kombination erwies sich Propofol als gut geeignet (Langley und Heel, 1988).

### **2.4.3 Applikation von Propofol mittels „Target controlled infusion“**

Um einen konstanten und genauen Medikamentenspiegel im Blut zu erreichen, wird Propofol in dieser Studie mittels „Target controlled infusion“ (TCI) infundiert. TCI ist ein mikrochipgesteuertes Spritzenpumpensystem. Mit diesem System wird Propofol kontinuierlich und automatisiert infundiert. Der Untersucher stellt eine Zielvorgabe für die Propofol-Konzentration im Blut ein und TCI gewährleistet das Erreichen und die Aufrechterhaltung dieser vorgegebenen Medikamentenkonzentration. Die hierfür notwendige Applikationsmenge von Propofol wird auf Basis von pharmakokinetischen Modellen berechnet (Schraag et al., 2008).

Für diese Berechnung gibt es verschiedene Modelle. Sie berücksichtigen die Verteilung und Eliminierung des Stoffes, sowie individuelle Patienteneigenschaften. Grundlage hierfür ist die Einteilung des Körpers in drei Kompartimente, in denen sich das Anästhetikum verteilen kann. Das erste Kompartiment ist das zentrale Blut- und Plasmakompartiment, welches das initiale Verteilungsvolumen darstellt. Das zweite Kompartiment entspricht der Muskulatur und den Organen. Das dritte Kompartiment stellt das Fett- und Bindegewebe dar. Die Verteilung des Anästhetikums aus dem ersten in das zweite Kompartiment ist schnell, wohingegen die Verteilung in das dritte Kompartiment langsam verläuft. Außerdem kann bei einigen Modellen auch noch die Effektkonzentration berechnet werden. Dies bezeichnet die Konzentration am Wirkort, also dem zentralen Nervensystem (Coley, 2012).

Die beiden gängigsten pharmakokinetischen Modelle sind das Marsh- und das Schnider-Modell. Bei der Berechnung nach Marsh ist das Volumen des zentralen Kompartimentes linear abhängig vom Körpergewicht. Die anderen Parameter sind konstant. Ein Mindestalter von 16 Jahren ist die Voraussetzung für die korrekte Berechnung anhand dieses Modells. Das Schnider-Modell kann hingegen für jedes Alter verwendet werden. Dabei beeinflussen Gewicht, Alter, Größe, Geschlecht und Applikationsform die Parameter zur Berechnung der Infusionsmenge (Coley, 2012).

Die beiden Modelle unterscheiden sich vor allem im Volumen des zentralen Kompartimentes. Dieses ist im Modell nach Marsh deutlich größer. Daraus resultieren Differenzen bei den berechneten Zielkonzentrationen, welche besonders in der Induktionsphase und nach Beendigung der Infusion im Modell von Schnider höher sind als bei der Berechnung nach Marsh. Dementsprechend wird bei gleicher Zielkonzentration, bei Anwendung des Schnider-Modells, über die Zeit weniger Propofol appliziert. Somit hat die Wahl des pharmakokinetischen Modells auch einen Einfluss auf die Ausprägung der klinischen Effekte von Propofol. Bei alten Patienten mit einer geringen Verteilungsrate zwischen den Kompartimenten, bietet das Schnider-Modell also mehr Sicherheit (Coley, 2012). Das Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht ist für die Berechnung im Schnider-Modell sehr wichtig. Bei stark adipösen Patienten sollten Modelle, die diese Variablen benutzen, nur unter Vorsicht angewendet werden (Schraag et al., 2008).

Die TCI-gesteuerte Applikation von Propofol steht der manuellen Applikation durch den Arzt gegenüber. Dieser injiziert dabei den Patienten regelmäßig intravenöse Propofol-Boli. Dabei handelt es sich um Dosen von wenigen Millilitern. Der Arzt orientiert sich bei der Wahl der Dosierung an klinischen Parametern der Patienten. Dazu zählen Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, Muskelbewegungen und vegetative Veränderungen. Durch TCI sollen zu hohe und zu niedrige Propofol-Konzentrationen im Blut vermieden werden. Damit soll das Auftreten medikamentenbedingter Komplikationen verhindert und eine ausreichende Sedierung während der kompletten Prozedur gewährleistet werden (Schraag et al., 2008). Ein kontinuierlich ausreichend hohes Sedierungslevel ist bei der Katheterablation besonders wichtig, um die Regungslosigkeit der Patienten zu gewährleisten. Sairaku et al. haben 2014 nachgewiesen, dass die relative Anzahl von Bewegungen der Patienten während der Katheterablation mit der Prozedurdauer und der Menge an angewendetem HFS korreliert. Zudem wird in der aufgeführten Studie bei unruhigen Patienten das Auftreten von Komplikationen beschrieben. Es wurde eine schwere Komplikation, in Form einer Gefäßverletzung, beobachtet. Diese ging mit einem 22-prozentigen Abfall des Hämatokrit-Wertes einher. Bei dieser Patientin wurde eine überdurchschnittlich hohe Anzahl an Bewegungen während der Prozedur registriert (Sairaku et al., 2014).

Es wurden einige Vorteile von TCI gegenüber der manuellen Applikation von Propofol



nachgewiesen. Bis zum Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes werden geringere Mengen Propofol verbraucht, die Patienten bewegen sich bei invasiven Prozeduren weniger und nach Beendigung der Sedierung sind die Erholungszeiten kürzer. Außerdem treten weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. Die Patienten zeigen während der Sedierung eine bessere hämodynamische Stabilität und es treten weniger Fälle mit Atemdepression und weniger Episoden mit Apnoe auf. Des Weiteren sind die Apnoe-Phasen, sofern sie auftreten, von kürzerer Dauer (Passot et al., 2002). TCI kann zwar eine konstante Propofol-Konzentration im Blut gewährleisten, aber um die Sedierungstiefe zu evaluieren, muss diese objektiv erfasst werden. BIS-Monitoring ist ein System, das hierzu in der Lage ist (Scott D. Kelley, 2012).

## **2.5 BIS-Monitoring**

BIS-Monitoring ist ein System, das durch verschiedene Analysemethoden eine Korrelation zwischen dem Muster des Elektroenzephalogramms (EEG) und der Sedierungstiefe treffen kann. Dadurch kann die Sedierungstiefe der Patienten objektiv dargestellt werden. Es wurde entwickelt, um die Verabreichung von Anästhetika zu erleichtern und genauer zu steuern. Damit soll die Sicherheit der Patienten bei der Sedierung erhöht werden. Während der Prozedur wird beim Patienten ein EEG abgeleitet. Die EEG-Informationen werden durch das BIS-System verarbeitet und in einen Wert auf einer Skala übersetzt. Es handelt sich hierbei um eine dimensionslose Skala von 0 bis 100, deren Werte die Sedierungstiefe des Patienten widerspiegeln (Scott D. Kelley, 2012).

### **2.5.1 Das Elektroenzephalogramm**

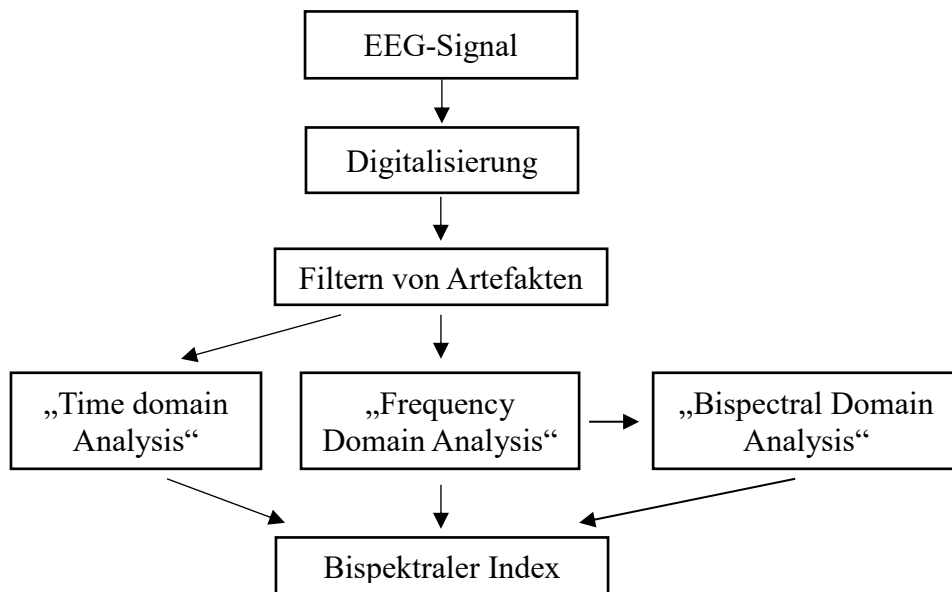
Das EEG liefert die patientenbezogenen Informationen für das BIS-Monitoring. Dies ist ein Messverfahren, mit dem elektrische Potenzialschwankungen des Gehirns durch Elektroden auf der Kopfhaut registriert werden. Die Potenzialschwankungen werden in Mikrovolt gemessen und gegen die Zeit aufgezeichnet. Die Signale unterscheiden sich in ihrer Amplitude und Frequenz. Der Wachheitsgrad des Patienten hat Auswirkungen auf das Frequenzspektrum im EEG. Es werden hauptsächlich 4 verschiedene Frequenzbänder unterschieden. Alpha-Wellen (8 – 13 Hz) zeigen sich im inaktivem Wachzustand mit geschlossenen Augen, Beta-Wellen (14 – 30 Hz) bei mentaler Aktivität und Aufmerksamkeit und Theta- (4 – 10 Hz) und Delta-Wellen (0,5 – 3 Hz) kommen bei Schläfrigkeit und in späten Schlafphasen vor (Klinke et al., 2010). Die Amplitude der

Potenzialschwankungen sinkt, je höher die Frequenz ist. Die zur Sedierung eingesetzten Medikamente haben Einfluss auf das Frequenzmuster im EEG. Deswegen ist bei der Sedierung die klassische Einteilung in Frequenzbänder nur begrenzt geeignet, um den Wachheitsgrad zu beurteilen. Wenn sich die Medikamentendosis ändert, kann die Frequenz im EEG wechseln. Durch die Wirkung der Medikamente können EEG-Signale teilweise oder vollständig unterdrückt werden (Rampil, 1998).

### **2.5.2 Berechnung des BIS-Index**

Zur Berechnung des BIS-Index müssen die Informationen aus dem EEG in digitalisierter Form vorliegen. Dabei werden die Signale aus dem EEG als Summe zahlreicher, einzelner Messwerte betrachtet. Dazu wird die Amplitude des Signals in Abhängigkeit von der Zeit in sehr kleinen Intervallen erfasst. Die Auflösung der Amplitude sowie der Zeit muss ausreichend hoch gewählt sein. Im nächsten Schritt werden Messartefakte herausgefiltert. Dabei kann es sich um Störsignale von anderen Geräten oder um überhöhte Signale außerhalb des nutzbaren Bereiches des Verstärkers handeln. Überhöhte Signale können durch eine falsche Einstellung des Verstärkers oder durch Verrutschen der Elektroden auf der Haut entstehen (Rampil, 1998).

Danach folgen drei verschiedene Analyseverfahren. Dabei handelt es sich um „Time-, Frequency- und Bispectral Domain Analysis“. Diese werden weiter unten genauer erläutert. Aus den Ergebnissen der Analysen werden Parameter berechnet, mit denen der BIS-Index bestimmt wird. In Abbildung 4 ist die Berechnung des BIS-Index als vereinfachtes Schaubild dargestellt (Rampil, 1998).



**Abbildung 4:** Schaubild über die Berechnung des Bispektralen Index (modifiziert nach Rampil, 1998). EEG: Elektroenzephalogramm.

Die Sedierung des Patienten kann eine Unterdrückung von EEG-Signalen verursachen. Bei der „Time Domain Analysis“ geht es um das Erkennen von Episoden, in denen das EEG-Signal unterdrückt wird. Zur Quantifizierung dieser Abschnitte wird ein Parameter berechnet. Dazu werden die Zeiträume bestimmt, in denen der Ausschlag kleiner als 5 mV ist und die länger als 0,5 Sekunden andauern (Rampil, 1998).

Bei der „Frequency Domain Analysis“ wird die Fast-Fourier-Transformation angewendet. Dabei wird das EEG-Signal als Summe zahlreicher Sinusfunktionen betrachtet. Die Sinusfunktionen unterscheiden sich dabei in ihrer Frequenz und Amplitude in der Art und Weise, dass durch Addition aller Funktionen näherungsweise das entsprechende EEG-Signal entsteht. Die so verwendeten Funktionen stellen das Frequenzspektrum dar. Durch Logarithmieren und Division bestimmter Frequenzspektren wird ein weiterer Parameter erzeugt, der zur Berechnung des BIS-Index herangezogen wird (Rampil, 1998).

Der Grundstein der „Bispectral Domain Analysis“ ist ebenfalls die Fast-Fourier-Transformation. Bei dieser Analyse geht es nun um die Phasenübereinstimmung von jeweils zwei Frequenzen. Die in der Fast-Fourier-Transformation generierten Frequenzen werden alle miteinander kombiniert, sodass die Phasenübereinstimmung von jedem möglichen

Frequenzpaar berechnet werden kann. Was die Phasenübereinstimmung physiologisch bedeutet, ist nicht geklärt. Hierbei geht es wahrscheinlich um die Synchronizität und Anzahl der Spannung erzeugenden Zellen im Gehirn. Durch Logarithmieren und Division bestimmter Frequenzen wird auch hier ein Parameter erzeugt, der zur Berechnung des BIS-Index dient (Rampil, 1998).

Mit den Parametern der drei vorgestellten Analyseverfahren wird nun der BIS-Index durch einen vom Hersteller patentierten Algorithmus ermittelt. Der Grund für die hier beschriebene umfangreiche mathematische Bearbeitung des EEGs ist, dass dadurch deutlich mehr Informationen aus dem Signal gezogen werden können als bei der einfachen Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der Amplituden. Durch die Analyse der Daten verschiedener Patienten können nun Gemeinsamkeiten und Unterschiede des EEG-Signals bei der Sedierung viel genauer bestimmt werden. Das ermöglicht Rückschlüsse vom EEG auf die Sedierungstiefe zu treffen (Rampil, 1998).

Die Grundlage des BIS-Algorithmus bildet eine große Anzahl klinischer Daten. Es wurden prospektiv bei ca. 1500 Patienten während der Narkose EEGs aufgezeichnet und gleichzeitig die Sedierung durch das medizinische Personal auf einer Verhaltensskala bewertet. Das entspricht ca. 5000 Stunden EEG-Aufzeichnung. Anschließend wurde das EEG-Muster mit der Sedierungstiefe korreliert. Daraufhin wurde der BIS-Index prospektiv an anderen Patientengruppen getestet (Rampil, 1998). Der BIS ist eine Zahl auf einer dimensionslosen Skala von 0 bis 100. 100 entspricht dem Wachzustand und bei 0 kann keine Gehirnaktivität gemessen werden. Ein Wert von 0 stellt sich also als isoelektrisches EEG dar. Fallende Werte weisen auf eine tiefere Sedierung hin (Scott D. Kelley, 2012).

### **2.5.3 Anwendung von BIS-Monitoring**

Für die Allgemeinanästhesie werden BIS-Werte  $< 60$  empfohlen (Scott D. Kelley, 2012). In diesem Bereich ist der Patient mit großer Sicherheit nicht mehr bei Bewusstsein (Glass et al., 1997, Flaishon et al., 1997). Eine tiefe Narkose spiegelt sich durch einen Wert im Bereich von 40 wider (Scott D. Kelley, 2012). Die Sicherheit und Effektivität der Allgemeinanästhesie wurde bei der Aufrechterhaltung von BIS-Werten zwischen 45 und 60 nachgewiesen. Durch die Anwendung von BIS-Monitoring bei der Sedierung kann der Propofol-Verbrauch reduziert und die Intubationszeit verkürzt werden. Dadurch sind die

Patienten nach der Prozedur früher wieder orientiert (Gan et al., 1997). Zudem kann die Inzidenz ungewollten Erwachens während der Prozedur signifikant verringert werden (Myles et al., 2004, Ekman et al., 2004).

Es wurde gezeigt, dass der BIS-Wert besser als die gemessene Propofol-Konzentration im Blut mit dem Wachheitsgrad der Patienten korreliert. Außerdem kann mit BIS-Monitoring eine gute Vorhersage über den Zeitpunkt des Bewusstseinsverlustes getroffen werden (Glass et al., 1997).

## **2.6 Einfluss von Propofol und Sedierungstiefe auf Herzrhythmusstörungen**

Es ist bekannt, dass Propofol einen Einfluss auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens hat. Auf zellulärer Ebene hemmt Propofol Natrium-, Kalium- und Kalziumströme im Herzen und schützt Gap-junctions während einer Ischämie (Liu et al., 2011). Es hat jedoch keine direkte Wirkung auf den Sinus- und AV-Knoten oder die sinuatriale und atrioventrikuläre Erregungsüberleitung (Romano et al., 1994, Lavoie et al., 1995, Sharpe et al., 1995). Allerdings führt Propofol zu einer Abnahme der Herzfrequenz und Senkung des Blutdrucks (Wutzler et al., 2013). Eine wichtige Wirkung von Propofol ist die Hemmung des autonomen Nervensystems. Dabei wird der Sympathikus stärker als der Parasympathikus unterdrückt. Die Eigenschaften von Propofol können sich konzentrationsabhängig pro- und antiarrhythmisch auf das Herz auswirken. In klinisch relevanten Konzentrationen induziert Propofol jedoch selten Arrhythmien (Liu et al., 2011). Als Pathomechanismus der antiarrhythmischen Wirkung von Propofol wird die Hemmung des Sympathikus diskutiert (Burjorjee und Milne, 2002). Es gibt bis jetzt keine ausführlichen wissenschaftlichen Untersuchungen über den Einfluss von Propofol und die Sedierungstiefe auf Herzrhythmusstörungen ausüben. Allerdings gibt es einige Fallberichte zu diesem Thema (Burjorjee und Milne, 2002, Kannan und Sherwood, 2002, Mulpuru et al., 2008, Weiner et al., 2015). Dabei sind die Beobachtungen jedoch teilweise widersprüchlich zueinander.

Bereits 1996 bemerkten O'Connor et al., dass eine tiefe Sedierung während der Ablation von ventrikulären Tachykardien vermieden werden sollte, da diese dadurch unterdrückt werden können. 2014 kamen Baser et al. zu einem ähnlichen Ergebnis bei der Ablation von VES. Nach gescheiterter Ablation wurden dort Patienten einer zweiten Prozedur unterzogen.

Dabei wurde die Sedierung auf ein Minimum reduziert. Dadurch traten die VES häufiger auf und konnten erfolgreich ablatiert werden. In einem Bericht von Weiner et al. aus dem Jahr 2015 wird ein Fall geschildert, in dem das Auftreten von VES vom Sedativum und nicht von der Sedierungstiefe abhängig war. Während der Ablation von VES musste dort aufgrund von Komplikationen das Sedativum gewechselt werden. Propofol wurde durch das Inhalationsanästhetikum Desfluran ersetzt. Nach diesem Austausch verschwanden die VES bei dem Patienten. Der Effekt war durch erneute Wechsel des Sedativums reproduzierbar. Die Sedierungstiefe wurde während der Intervention mittels BIS-Monitorings gemessen. Diese blieb beim Austausch der Sedativa unverändert. Es gibt aber auch Fallberichte in denen Propofol Herzrhythmusstörungen beendet. Demnach ist Propofol in der Lage ventrikuläre Tachykardien zu unterdrücken und in den Sinusrhythmus zu überführen (Burjorjee und Milne, 2002, Mulpuru et al., 2008). Bei supraventrikulären Tachykardien wurde Ähnliches berichtet (Kannan und Sherwood, 2002). Die Studie von Baser et al. aus dem Jahr 2014 spricht dafür, dass die Sedierungsmedikation keinen Einfluss auf das Auftreten von VES hat. Dort wurde der Behandlungserfolg einer Ablation in Abhängigkeit von der Frequenz der VES zu Beginn der Prozedur untersucht. Dazu wurden retrospektiv zwei Gruppen gebildet. In einer Gruppe waren Patienten, bei denen die VES bei Beginn der Ablation häufig auftraten und in der anderen Gruppe diejenigen, bei denen das nicht der Fall war. Zwischen den beiden Gruppen konnte kein Unterschied in der Medikation der Sedativa und Analgetika festgestellt werden. Das Auftreten von VES wurde hier also durch die Sedierungstiefe oder einen anderen unbekanntem Parameter beeinflusst. Es gibt allerdings auch Beobachtungen, bei denen sich die Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien weder durch die Sedierungstiefe, noch durch Propofol beeinflussen ließ (Wutzler et al., 2014).

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenauswahl**

In die Studie wurden insgesamt 32 Patienten eingeschlossen, bei denen im Zeitraum von August 2015 bis August 2016 im Universitärem Herzzentrum Hamburg eine Katheterablation von VES durchgeführt wurde. Bei symptomatischen VES stellt das Versagen der medikamentösen Therapie die Indikation zur Katheterablation dar. Sie ist ebenfalls indiziert, wenn die medikamentöse Therapie aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht toleriert wird oder diese als Dauertherapie nicht gewünscht ist. Bei asymptomatischen Patienten kann die Katheterablation bei sehr häufigen VES in Betracht gezogen werden, um eine Tachykardiomyopathie zu vermeiden (Zipes et al., 2006).

Die Patienten wurden über die Prozedur aufgeklärt und haben der Verarbeitung ihrer Daten zu Studienzwecken zugestimmt. Es gab keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. Eine unterschriebene Einverständniserklärung lag vor. Die Katheterablation wurde gemäß aktuellen Leitlinien durchgeführt. Zusätzlich wurde durch BIS-Monitoring die Sedierungstiefe ermittelt und dokumentiert. Die Patienten gingen durch die Teilnahme an der Studie kein Risiko für den Erfolg der Behandlung ein. Die Applikation von Propofol während der Prozedur erfolgte entsprechend der klinischen Einschätzung des Sedierungslevels und nicht entsprechend des BIS-Index. Der BIS-Index stellte lediglich eine zusätzliche Information dar, welche nach der Intervention in Zusammenschau mit den anderen Daten analysiert wurde. Die Teilnahme an der Studie hatte keinen Einfluss auf den Ablauf der Prozedur und somit keine Auswirkungen auf den Patienten. Aus diesem Grund wurde kein Ethikvotum für die Durchführung der Studie benötigt.

#### **3.2 Voruntersuchungen**

Folgende Untersuchungen mussten bei den Patienten vor der Katheterablation durchgeführt werden:

- Ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung (wichtig: Informationen über Allergien, gerinnungshemmende Medikation und stattgefundenen Untersuchungen, Interventionen und Operationen)

- Laboruntersuchungen: Kleines Blutbild  
Kreatinin, GFR  
Kalium, Natrium  
Basales TSH  
Gerinnungsstatus
- Ruhe- und Langzeit-EKG mit Dokumentation der VES
- Echokardiografie: Funktionsbeurteilung des Herzens mit Bestimmung von Klappenstenosen und -insuffizienzen und der LVEF

Bei linksventrikulären VES wurde zusätzlich bei einigen Patienten eine Lävokardiographie zur Funktionsbeurteilung des linken Ventrikels durchgeführt. Bei epikardialen Ablationen wurde intraprozedural eine Koronarangiografie angefertigt, da es dort aufgrund der räumlichen Nähe zu Verletzungen der Koronararterien kommen kann (Kuck et al., 2007).

### **3.3 Katheterablation**

Die Katheterablation wurde gemäß den aktuellen Leitlinien zur Katheterablation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie durchgeführt (Kuck et al., 2007). Die Verantwortung oblag hierbei einem Kardiologen, der über eine spezielle Ausbildung in der klinischen Elektrophysiologie verfügt. Dieser wurde durch einen weiteren, in der Elektrophysiologie tätigen Arzt und zwei medizinische Assistenten unterstützt. Das Team wurde für Maßnahmen des Advanced Life Support regelmäßig geschult. Ein Anästhesist war jederzeit auf Abruf verfügbar. Die Interventionen fanden im Herzkatheterlabor des Universitären Herzzentrums Hamburg statt.

Die Patienten wurden während der Prozedur über die Vitalparameter überwacht und es bestand jederzeit die Möglichkeit durch eine notfallmäßige Kardioversion, Defibrillation oder Implantation eines Schrittmachers zu intervenieren.

#### **3.3.1 Materialien**

##### ACT-Messgerät:

- Hemochron<sup>®</sup> Signature Elite, International Technidyne Corporation, Edison, USA



### BIS-System:

- BIS™ Complete 2-Channel Monitor, Covidien, Dublin, Irland
- BIS™ Quatro Sensor, Covidien, Dublin, Irland

### Katheter:

- CARTO®:
  - Cordis Celsius Thermistor D-Curve 4 mm 7 Fr, Biosense-Webster, Irvine, Kalifornien, USA
  - Cordis Navi-Star Thermocool 3,5 mm D-Curve 7 Fr, Biosense-Webster, Irvine, Kalifornien, USA
  - SJM IBI Inquiry 10 pol 6 Fr CS, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA
- RHYTHMIA™ Mapping System:
  - Orion Basket 64 Pole, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA
  - Cordis Celsius Thermistor D-Curve 4 mm 7 Fr, Biosense-Webster, Irvine, Kalifornien, USA
- EnSite Velocity™:
  - Cordis Thermocool D-Curve 3,5 mm 7 Fr, Biosense-Webster, Irvine, Kalifornien, USA

### Mapping-Systeme:

- CARTO, Biosense-Webster, Diamond Bar, Kalifornien, USA
- Ensite-NavX®, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA
- RHYTHMIA™ Mapping System, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA

### Medikamente:

- Propofol-Lipuro 2 %, 20 mg/ml, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland
- Fentanyl Janssen, 0,05 mg/ml, Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland
- Heparin ROTEXMEDICA 5 ml Injektionslösung, ROTEXMEDICA GmbH Arzneimittelwerk, Trittau, Deutschland

### Schleusen:

- CARTO®:
  - SJM Ultimium 6 und 8 French (Fr) 12 cm, St. Jude Medical, St. Paul,

Minnesota, USA

- SJM Fast-Cath SR0 8 Fr 63 cm, St. Jude Medical, St. Paul, Minnesota, USA
- Terumo Introducer II 8 und 9 Fr 25 cm, Terumo Medical Corporation, Somerset, New Jersey, USA
- Terumo Radiofocus Introducer 100 mm 4 Fr, Terumo Medical Corporation, Somerset, New Jersey, USA
- RHYTHMIA™ Mapping System:
  - Zurpaz 8,5 Fr steerable, Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA
- EnSite Velocity™:
  - Terumo Introducer II 9 Fr 25 cm, Terumo Medical Corporation, Somerset, New Jersey, USA

#### Spritzenpumpe:

- Perfusor® Space, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland.

### **3.3.2 Analyse des Oberflächen-EKG**

Vor Beginn der Prozedur wurde die klinische VES der Patienten im Oberflächen-EKG analysiert. Dadurch konnte der arrhythmogene Fokus räumlich bereits eingegrenzt werden. Die entsprechenden Ursprungsorte wurden durch folgende EKG-Charakteristika der VES bestimmt:

- RVOT: inferiore Achse, Linksschenkelblock, QS-Muster in aVR und aVL
  - Septale Lage: R-Zacken in inferioren Ableitungen sind höher und schmaler, früher R/S-Umschlag bis V4
  - Lage in der freien Wand: eingekerbte, flachere und breitere R-Zacken in den inferioren Ableitungen
    - ◆ Rechtsseitige, posteriore Lage: positiver QRS-Komplex in I
    - ◆ Linksseitige, anteriore Lage: negativer QRS-Komplex in I (Dixit et al., 2003)
- Pulmonalarterie: höhere R-Zacken in II, III, aVF und V2 und größeres Verhältnis der Amplituden der Q-Zacken in aVL/aVR als im RVOT (Sekiguchi et al., 2005)
- LVOT: inferiore Achse, meistens Rechtsschenkelblock, meistens früher R/S-Umschlag zwischen V2-V3

- Lage unterhalb des Sinus aortae: tiefere S-Zacken in I und aVL und höhere R-Zacken in V1 als bei Lage im Sinus aortae
  - Lage in der Spitze des linken Ventrikels: hohe R-Zacken in II, III und aVF, keine S-Zacken in V5 und V6, tiefe Q-Zacken in aVL und aVR, meist LSB und früher R/S-Umschlag (Heeger et al., 2016)
- Aortenwurzel: Linksschenkelblock mit frühem R/S-Umschlag vor V3 und verbreiterten R-Zacken in V1 und V2 (Helms et al., 2015).

### **3.3.3 Vorbereitung**

Die Patienten mussten über einen Zeitraum von 8 Stunden vor der Prozedur nüchtern bleiben. Antiarrhythmika wurden vorher abgesetzt. Der Zeitabstand von der letzten Einnahme bis zum Termin der Katheterablation sollte mindestens 5 Halbwertszeiten des entsprechenden Medikamentes betragen.

Im Katheterlabor wurden die beiden Leisten der Patienten rasiert und mit einer gefärbten Alkohol- oder Polyvinylpyrrolidon-Iod-Lösung desinfiziert. Es wurde bei ihnen eine Venenverweilkanüle gelegt und ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG sowie eine nicht-invasive Blutdruckmessung angebracht. Zur Messung der Sauerstoffsättigung wurde eine Pulsoxymetrie angelegt. Zur Messung der Sedierungstiefe mittels BIS-Monitorings wurde der BIS<sup>TM</sup> Quatro Sensor am Kopf des Patienten befestigt und mit dem BIS<sup>TM</sup> Complete 2-Channel Monitor verbunden. Anschließend erfolgte die sterile Abdeckung des Patienten. Die Vitalparameter wurden während der gesamten Prozedur am Monitor überwacht.

### **3.3.4 Sedierung**

Die Sedierung erfolgte mit Propofol unter Anwendung einer TCI-Pumpe. Diese wurde unter direkter Aufsicht des verantwortlichen Elektrophysiologen durch einen medizinischen Assistenten bedient. Die Zielkonzentration bei Sedierungsstart lag bei 0,5 µg/ml. Diese wurde nach 6 Minuten auf 1,5 µg/ml und nach weiteren 6 Minuten auf 2,5 µg/ml erhöht. War zu diesem Zeitpunkt noch keine ausreichende Sedierung des Patienten erreicht, so lag die weitere Dosierung des Propofol's im Ermessen des verantwortlichen Elektrophysiologen. Die einzelnen Sedierungsphasen sind weiter unten im Prozedurprotokoll genauer dargestellt.

Über eine Sauerstoffmaske wurde den Patienten Sauerstoff mit einer anfänglichen Konzentration von 5 Liter pro Minute verabreicht. Bei der weiteren Einstellung der Sauerstoffgabe wurde sich an den Vitalparametern orientiert. Vor den HFS-Abgaben und sobald bei den Patienten Anzeichen von Schmerzen zu erkennen waren, erhielten sie zur Analgesie intravenöse Boli von 0,05 mg Fentanyl.

### **3.3.5 Vaskulärer Zugang**

Das Einführen der Katheter erfolgte über Punktion der Arteria und/oder Vena femoralis. Dafür wurde die darüberliegende Haut zunächst mit Lidocain lokal betäubt und anschließend erfolgte die Punktion und das Einführen der Instrumente in Seldinger-Technik. Der Katheter wurde dann unter fluoroskopischer Kontrolle bis ins Herz vorgeschoben.

Zum Erreichen des rechten Herzens wurden Katheter über die rechte oder linke Vena femoralis eingeführt. Der rechte Ventrikel konnte so durch Passage des rechten Vorhofs und der Trikuspidalklappe erreicht werden. Um in das linke Herz zu gelangen, konnte die Arteria oder Vena femoralis als Zugangsweg benutzt werden. Der arterielle Zugang wurde bevorzugt. Hier wurde der Katheter retrograd, mit Passage der Aortenklappe, in den linken Ventrikel eingeführt. Bei venösem Zugang wurde der Katheter bis zum rechten Vorhof vorgeschoben und gelang durch Punktion des Vorhofseptums in den linken Vorhof. Anschließend konnte über die Mitralklappe der linke Ventrikel erreicht werden. Falls bei Patienten ein persistierendes Foramen ovale bestand, war für die Passage des Vorhofseptums keine Punktion erforderlich.

### **3.3.6 Prävention thromboembolischer Ereignisse**

Zur Vermeidung von Myokardinfarkten und thromboembolischen Insulten wurden die Patienten antikoaguliert. Nach Anlage des vaskulären Zugangs wurden ihnen 50 IE unfractioniertes Heparin/kg Körpergewicht intravenös als Bolus verabreicht. Danach wurden im Verlauf der Prozedur zusätzliche Boli Heparin verabreicht, um eine „Activated clotting time“ (ACT) von 250 – 300 s aufrecht zu erhalten (Servatius et al., 2016).

### **3.3.7 Elektrophysiologische Untersuchung - elektroanatomisches Mapping mit CARTO®**

Der Untersucher führte über den vaskulären Zugang den Mapping-Katheter unter fluoroskopischer Kontrolle ins Herz ein und platzierte ihn an der Stelle, an der er die VES nach Analyse des Oberflächen EKG vermutete.

Zur Durchführung des Aktivierungs-Map wurde das Endokard mit dem Mapping-Katheter abgescritten und in feinen Abständen intrakardiale Potenziale abgeleitet. Das 12-Kanal-Oberflächen-EKG sowie die intrakardialen Ableitungen wurden über eine digitale Mehrkanal-Registriereinheit gleichzeitig aufgezeichnet. So konnte die Frühzeitigkeit an verschiedenen Stellen des Endokards bestimmt werden. Es wurden Frühzeitigkeiten von mindestens 30 ms angestrebt. Wenn keine spontanen VES zur Durchführung des Aktivierungs-Map auftraten, wurde durch die intravenöse Verabreichung von 2 – 5 µg Orciprenalin pro Minute versucht diese zu provozieren.

Beim Pace-Map wurde das Endokard durch den Katheter mit einer Stromstärke von 2 – 20 mA über eine Dauer von 0,5 – 2 ms stimuliert. Das Kopplungsintervall betrug mindestens 230 ms. Es wurde versucht mit möglichst geringer Stromstärke und kurzer Dauer eine Erregung des Myokards zu erreichen (Heeger et al., 2016). Die Stimulationsorte wurden solange variiert, bis ein zufriedenstellendes Ergebnis erreicht war. Es wurde ein Pace-Map von > 95 % angestrebt.

Bei spontanem Auftreten der VES während der EPU wurde das Aktivierungs-Map zur Lokalisation der Ablationsstelle bevorzugt (Heeger et al., 2016). An dem Ort mit bester Frühzeitigkeit wurde immer noch ein Pace-Map durchgeführt, um die korrekte Lokalisation des arrhythmogenen Areals zu bestätigen (Dixit et al., 2011).

### **3.3.8 Applikation von Hochfrequenzstrom**

Der Mapping-Katheter war gleichzeitig auch der Ablations-Katheter mit dem HFS appliziert werden konnte. Es wurden gekühlte Ablations-Katheter verwendet. Beim HFS-Generator wurde eine Frequenz von 500 kHz eingestellt. Die Leistung betrug 10 – 40 Watt. Eine einzelne HFS-Applikation dauerte maximal 180 s. Zur Beseitigung der VES waren meistens mehrere Stromabgaben erforderlich. Der Strom wurde an der Spitze des Ablations-Katheters

unipolar appliziert. Die Neutralelektrode befand sich am Rücken des Patienten. Um Verbrennungen an der Haut des Patienten zu vermeiden, wurde eine ausreichend große (100 – 250 cm<sup>2</sup>) Neutralelektrode verwendet. Außerdem wurde durch Kontaktgel ein guter Hautkontakt der Elektrode sichergestellt. Der HFS wurde in einem temperatur-kontrollierten Modus appliziert, da es durch Überhitzung der Katheterelektrode zu schwerwiegenden Komplikationen wie Perforation oder Thrombenbildung kommen kann. Ein Thermoelement in der Katheterspitze gewährleistete die Temperaturvorgabe. Die Temperatur an der Ablations-Elektrode betrug 30 – 40 °C. Diese Maßnahme wurde durch die Überwachung der Impedanz unterstützt. Die Erwärmung des Gewebes führt zu einem Abfall des Widerstandes an der Grenzfläche zwischen Katheterelektrode und Gewebe. Ein Impedanzabfall von maximal 15 Ohm wurde toleriert. Bei Temperaturen > 100 °C kommt es zu einem plötzlichen Anstieg des Widerstandes. Dies ist ein Zeichen der Überhitzung des Gewebes und der Katheter sollte in dem Fall sofort von der entsprechenden Stelle entfernt werden (Kuck et al., 2007). Bei Ablationen im Bereich der Aortenklappe wurde vorher eine Koronarangiografie durchgeführt und bei der Applikation von HFS ein Sicherheitsabstand von 1 cm zu den Abgängen der Koronararterien eingehalten, um eine Verletzung dieser zu vermeiden (Dixit et al., 2011).

Der akute Erfolg der Prozedur wurde nach der Ablation kontrolliert. Die Patienten bekamen intravenös Isoprenalin oder Orciprenalin verabreicht, um VES zu provozieren. Anschließend wurde an der Ablationsstelle stimuliert. Traten auch nach einer Wartezeit von 30 Minuten keine VES auf, so war die Ablation als erfolgreich zu werten.

### **3.3.9 Nach der Prozedur**

Direkt nach der Ablation wurde bei den Patienten eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt. Dort wurde kontrolliert, ob sich bei der Intervention ein Perikarderguss gebildet hat. An den Einstichstellen in den beiden Leisten wurden Druckverbände angelegt. Die Patienten wurden auf eine strenge Bettruhe für die nächsten 6-12 Stunden verwiesen. Anschließend wurden sie für mindestens 24 Stunden mit einem EKG am Monitor überwacht.

Den Patienten wurde schonendes Verhalten für 14 Tage angeraten, um Blutungskomplikationen in der Leiste zu vermeiden. Des Weiteren wurde ihnen Acetylsalicylsäure (100 mg/Tag) für eine Dauer von 4 Wochen verschrieben, um einer

Thrombenbildung im Bereich der intrakardialen Ablationsläsionen entgegenzuwirken.

### 3.4 Prozedurprotokoll

Das Prozedurprotokoll bestand aus 5 verschiedenen Punkten bei denen die Sedierungstiefe, VES-Anzahl und Propofolkonzentration dokumentiert wurde. Teilweise gliederten sich diese noch in Unterpunkte. Die Sedierungstiefe wurde anhand des BIS-Index und dem entsprechenden Sedierungslevel notiert.

#### Einstufung der Sedierungstiefe:

BIS-Index: Wert zwischen 0 und 100

Sedierungslevel: Wert zwischen 1 und 5

- 1: wach
- 2: schläfrig mit offenen Augen
- 3: schläfrig mit geschlossenen Augen, befolgt verbale Kommandos
- 4: auf moderaten körperlichen Reiz zu erwecken.
- 5: nicht zu erwecken.

Im Folgendem sind die einzelnen Protokollpunkte mit den dort notierten Informationen aufgelistet:

#### 1. Über 5 min. vor dem Sedierungsstart:

- BIS-Index
- Anzahl VES/min.
- Anzahl der Morphologien

#### 2. Beim Sedierungsstart:

- BIS-Index
- Anzahl VES/min.

#### 3. Sedierungsverlauf:

Propofol wurde pro Sedierungsphase für 6 min. mit folgenden Zielkonzentrationen der TCI infundiert:

3.1. Sedierungsphase 1: 0,5 µg/ml.

3.2. Sedierungsphase 2: 1,5 µg/ml.

### 3.3. Sedierungsphase 3: 2,5 µg/ml.

Bei jeder Phase Dokumentation von:

- BIS-Index
- Anzahl VES/min.
- Sedierungslevel

Sofern nach diesen 3 Sedierungsphasen noch keine ausreichende Sedierungstiefe erreicht war, wurde das Sedierungsschema um weitere Phasen ergänzt. Die Dosierung des Propofol's lag nach der 3. Sedierungsphase im Ermessen des zuständigen Elektrophysiologen. Die Protokollierung erfolgte nach dem oben beschriebenen Schema. Teilweise wurde die Sedierung bis zu einer 7. Sedierungsphase fortgeführt (3.7).

#### 4. Bei spontanem Sistieren der VES (dieser Protokollpunkt lag zeitlich nach der letzten Sedierungsphase und vor der ersten HFS-Abgabe):

- BIS-Index
- Anzahl VES/min.
- Sedierungslevel
- TCI-Propofolkonzentration

#### 5. Direkt vor HFS-Abgabe:

- BIS-Index
- Anzahl VES/min.
- Sedierungslevel
- TCI-Propofolkonzentration

Folgende weitere Informationen wurden in dem Prozedurprotokoll festgehalten:

- Datum der Intervention
- Ob ein Provokationsmanöver durchgeführt wurde und wenn ja, welches? (Handgrip, Orciprenalin, Isoprenalin)
- Lokalisation der VES
- Bestes Pace-Map (in %)
- Beste Frühzeitigkeit (in ms)
- Ob vor der HFS-Abgabe eine Koronarangiografie durchgeführt wurde.
- Ob während der Ablation VES auftraten.



- Wartezeit nach der Prozedur (in min.)
- Anzahl der VES nach der Wartezeit
- Ob die VES nach der Wartezeit eine andere Morphologie, als die der abladierten VES, aufwiesen.
- Prozedurdauer (in min.)
- Fluoroskopiezeit (in min.)
- Flächendosisprodukt (in cGycm<sup>2</sup>)
- Anzahl der HFS-Abgaben

### **3.5 Weitere Patienteninformationen**

Des Weiteren wurden für die Auswertung folgende Patienteninformationen dokumentiert, welche nicht in direktem Zusammenhang mit der Intervention standen:

- Nummer der BIS-Monitoring-Aufzeichnung
- Alter (in Jahren)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- BMI (in kg/m<sup>2</sup>)
- Größe (in m)
- Gewicht (in kg)
- Vorerkrankungen:
  - Arterielle Hypertonie
  - Hyperlipoproteinämie
  - Diabetes mellitus
  - Niereninsuffizienz
  - Schlaganfall
  - Koronare Herzkrankheit
  - ICD- oder Schrittmacher-Implantation
- Ob vorher schon einmal eine Ablation durchgeführt wurde und wenn ja, mit:
  - Datum der Ablation
  - Art und Lokalisation der Ablation
  - Klinik, in der die Ablation stattfand
- Informationen über die klinische VES:
  - Erstdiagnose
  - Synkopen in der Vorgeschichte

- Ausmaß der kardialen Beeinträchtigung anhand der NYHA-Klassifikation (Stadium 1 bis 4)
- Anteil der VES an den Herzschlägen (in %)
- Datum des letzten Langzeit-EKGs
- Ob folgende Medikamente zu dem Zeitpunkt der Ablation, oder in der Zeit davor, eingenommen wurden:
  - Flecainid
  - Amiodaron
  - Propafenon
  - Digitalis
  - Betablocker
- Echokardiografische Informationen über die Herzfunktion:
  - Einschränkung der LVEF
  - Dilatation des linken Vorhofs
  - Insuffizienzen von Trikuspidal-, Mitralklappen- und Aortenklappen mit entsprechenden Schweregraden (1-4)
- Wie viele VES vor der Prozedur pro Minute aufgetreten sind und wie viele verschiedene Morphologien diese aufwiesen.
- Welches Mapping-Verfahren bei der Prozedur angewendet wurde (CARTO<sup>®</sup>, EnSite Velocity<sup>™</sup>, RHYTHMIA<sup>™</sup> Mapping System)

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Excel (Excel 2016, Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und SPSS (SPSS Version 22, IBM SPSS, Chicago, Illinois, USA).

### **3.7 Darstellung der Ergebnisse**

Als Erstes wurde der Verlauf der Sedierungstiefe, VES-Anzahl und Propofolkonzentration der Patienten im Verlauf der Prozedur betrachtet. Dazu diente die Erstellung der Verlaufskurven der einzelnen Patienten.

Bei der Darstellung der Verlaufskurven wurden die ermittelten Werte in einem bestimmten

Zustand (1: vor Sedierungsstart, 4: bei spontanem Sistieren der VES und 5: direkt vor HFS-Abgabe) und in den Sedierungsphasen (3.1 bis 3.4) als Protokollpunkte bezeichnet. Durch die allgemeinere Bezeichnung der Zustände und Phasen als Protokollpunkte, wird eine korrekte Bezeichnung beider Parameter zusammen in einem Diagramm gewährleistet, welche die zeitliche Abfolge der Protokollierung widerspiegelt. Bei dieser Darstellung handelt es sich lediglich um eine zeitliche Reihenfolge mit einheitlichen Intervallen zwischen den Protokollpunkten im Diagramm. Die wirkliche Dauer bis zu den Zuständen 4 und 5 war bei den Patienten variabel und wird in den Verlaufskurven nicht dargestellt. Diese ist bei der Zielsetzung dieser Arbeit aber auch zu vernachlässigen.

Zudem wurden die Mittelwerte der verschiedenen Parameter in gegenseitiger Abhängigkeit in jeweils eigenen Grafiken dargestellt. In bestimmten Phasen und Zuständen der Prozedur wurden die Werte der Sedierungstiefe, VES-Anzahl und Propofolkonzentration der Patienten analysiert. Die Werte wurden jeweils am Ende einer Phase und bei Erreichen eines bestimmten Zustandes protokolliert.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten

In die Studie wurden insgesamt 32 Patienten einbezogen, die sich im Zeitraum von August 2015 bis August 2016 einer Katheterablation aufgrund von VES im Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unterzogen haben. 17 (53,1 %) der Patienten waren männlich und 15 (46,9 %) waren weiblich. Das durchschnittliche Patientenalter lag bei  $53 \pm 15$  Jahren (24 – 76 Jahre). Der Body-Mass-Index lag im Durchschnitt bei  $25,8 \pm 4,2$  kg/m<sup>2</sup> (17 – 34,1 kg/m<sup>2</sup>). Tabelle 1 zeigt die Komorbiditäten.

**Tabelle 1:** Komorbiditäten. NYHA: Schema der New York Heart Association zur Einteilung von Herzkrankheiten.

|                        | Anzahl Patienten   |
|------------------------|--|
| Herzinsuffizienz       | 28 (87,5 %)<br>Davon:<br>NYHA 1: 6 (21,4 %)<br>NYHA 2: 16 (57,1 %)<br>NYHA 3: 6 (21,4 %) |
| Arterielle Hypertonie  | 17 (53,1 %)  |
| Hyperlipoproteinämie   | 9 (28,1 %)   |
| Koronare Herzkrankheit | 8 (25 %)   |
| Niereninsuffizienz     | 4 (12,5 %)   |
| Synkope                | 4 (12,5 %)   |
| Diabetes mellitus      | 1 (3,1 %)  |
| Zerebraler Insult      | 1 (3,1 %)  |

Von den 32 Patienten besaßen 2 (6,3 %) einen Schrittmacher und 3 (9,4 %) einen ICD. 9 (28,1 %) Patienten wurden zuvor bereits einmal ablatiert. Die Lokalisationen der vorherigen Ablation sind in Tabelle 2 aufgeführt.

**Tabelle 2:** Lokalisation vorheriger Ablation. RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, LV: linker Ventrikel, LCC: linkskoronare Tasche der Aortenklappe.

|                  | Anzahl Patienten |
|------------------|------------------|
| RVOT             | 5 (55,5 %)       |
| LV               | 1 (11,1 %)       |
| RVOT + LCC       | 1 (11,1 %)       |
| Polytop          | 1 (11,1 %)       |
| Supraventrikulär | 1 (11,1 %)       |

Die Zeit bis zur Re-Ablation lag im Durchschnitt bei  $3,8 \pm 3,7$  Jahre (1 – 10 Jahre). Die Zeitspanne zwischen Erstdiagnose und Ablation betrug bei den 32 Patienten im Mittel  $5,6 \pm 9,6$  Jahre (0 – 40 Jahre). Langzeit-EKGs wurden zwischen 1 und 256 Tagen vor Ablation aufgezeichnet (Mittelwert:  $82,5 \pm 65,8$  Tage). Im Durchschnitt lag der VES-Burden im Langzeit-EKG bei  $16,8 \pm 11,8$  % (1 – 42 %). Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die Medikation der Patienten.

**Tabelle 3:** Medikation.

|              | Aktuell   | Früher     | Nein        |
|--------------|-----------|------------|-------------|
| Beta-Blocker | 16 (50 %) | 6 (18,8 %) | 10 (31,3 %) |
| Flecainid    | 3 (9,4 %) | 4 (12,5 %) | 25 (78,1 %) |
| Digitalis    | 1 (3,1 %) | 0          | 31 (96,9 %) |
| Amiodaron    | 0         | 0          | 32 (100 %)  |
| Propafenon   | 0         | 0          | 32 (100 %)  |

Die echokardiografische Beurteilung der Herzfunktion der Patienten ist Tabelle 4 und 5 zu entnehmen. Tabelle 4 gibt Auskunft darüber, wie viele Patienten von einer eingeschränkten LVEF und einer Dilatation des linken Vorhofs betroffen waren und wie schwerwiegend diese Pathologie einzuschätzen war. Tabelle 5 bietet einen Überblick über die Funktion der Herzklappen bei den Patienten.

**Tabelle 4:** Veränderungen von LVEF und linkem Vorhof. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, k. A.: keine Angabe.

|              | Einschränkung LVEF | Dilatation linker Vorhof |
|--------------|--------------------|--------------------------|
| Keine        | 20 (62,5 %)        | 9 (28,1 %)               |
| Leichtgradig | 9 (28,1 %)         | 8 (25 %)                 |
| Mittelgradig | 2 (6,3 %)          | 2 (6,3 %)                |
| Hochgradig   | 1 (3,1 %)          | 3 (9,4 %)                |
| k. A.        | 0                  | 10 (31,3 %)              |

**Tabelle 5:** Funktion der Herzklappen. o. p. B.: ohne pathologischen Befund, k. A.: keine Angabe.

|                     | Aortenklappe | Mitralklappe | Trikuspidalklappe |
|---------------------|--------------|--------------|-------------------|
| o. p. B.            | 23 (71,9 %)  | 12 (37,5 %)  | 16 (50 %)         |
| Insuffizienz Grad 1 | 6 (18,8 %)   | 9 (28,1 %)   | 13 (40,6 %)       |
| Insuffizienz Grad 2 | 2 (6,3 %)    | 10 (31,3 %)  | 2 (6,3 %)         |
| k. A.               | 1 (3,1 %)    | 1 (3,1 %)    | 1 (3,1 %)         |

## 4.2 Ablation

### 4.2.1 Basisdaten

Die Anzahl der VES zu Beginn der Prozedur, ohne Sedierung, betrug im Durchschnitt  $24,6 \pm 16,9$  pro Minute (3 – 74 VES pro Minute). In 28 (87,5 %) Fällen wurde CARTO® (Biosense Webster) als Mapping-System verwendet. EnSite Velocity™ (St. Jude Medical) wurde dreimal (9,4 %) und RHYTHMIA™ Mapping System (Boston Scientific) wurde einmal (3,1 %) benutzt. Eine medikamentöse Provokation der VES fand während der Prozedur bei 3 (9,4 %) Patienten statt. Dabei wurde in zwei Fällen Orciprenalin und in einem Fall Isoprenalin verabreicht. In 23 (71,9 %) Fällen waren die VES monomorph. Bei 9 (28,1 %) Patienten zeigten sich zwei unterschiedliche Morphologien. Tabelle 6 zeigt die verschiedenen Ursprungsorte der VES mit der entsprechenden Anzahl der Patienten.

**Tabelle 6:** Lokalisationen der VES. RVOT: rechtsventrikulärer Ausflusstrakt, RV: rechter Ventrikel, LV: linker Ventrikel, LCC: linkskoronare Tasche der Aortenklappe, GCV: Vena cardiaca magna („great cardiac vein“), RCC: rechtskoronare Tasche der Aortenklappe, LVOT: linksventrikulärer Ausflusstrakt.

|             | Anzahl      |
|-------------|-------------|
| RVOT        | 10 (31,3 %) |
| RV          | 4 (12,5 %)  |
| LV          | 3 (9,4 %)   |
| LCC         | 9 (28,1 %)  |
| GCV         | 1 (3,1 %)   |
| LCC und RCC | 3 (9,4 %)   |
| LVOT und RV | 1 (3,1 %)   |
| LVOT und LV | 1 (3,1 %)   |

#### 4.2.2 Verlauf

Der Verlauf der Sedierung wird in Tabelle 7 dargestellt. Dort sind BIS-Index, VES-Anzahl und Sedierungslevel in Abhängigkeit von der TCI-Propofolkonzentration angegeben. Die Werte wurden jeweils am Ende einer Phase protokolliert oder wenn ein bestimmter Zustand erreicht wurde. Ab Phase 3.4 waren keine Werte für die Dosierung von Propofol mehr vorgegeben. Die Titration von Propofol wurde ab dieser Phase individuell fortgeführt. Dies geschah nach Ermessen des zuständigen Arztes.

An den großen Intervallen zwischen Minimal- und Maximalwerten ist zu erkennen, dass der BIS-Index und die VES-Anzahl bei den Patienten sehr verschieden war. Das gilt insbesondere für die Anzahl der VES vor Sedierung. Diese variierte zwischen 1 und 74 VES pro Minute. Auch im Verlauf der Sedierung wiesen diese Werte eine große Spannbreite auf. Bei Betrachtung der Mittel- bzw. Medianwerte der verschiedenen Parameter ist mit steigender TCI-Propofolkonzentration ein Abfallen des BIS-Index und der VES-Anzahl zu beobachten. Das Sedierungslevel steigt dabei an. Die VES-Anzahl unterliegt hierbei allerdings Schwankungen und nimmt nicht kontinuierlich ab. Die Werte vom Zustand vor Sedierung und beim Sedierungsstart unterscheiden sich kaum. Deswegen werden die Werte bei Sedierungsstart in den unten folgenden Abbildungen nicht berücksichtigt. Im Verlauf der Sedierung nimmt von Phase 3.1 bis 3.7 die Anzahl fehlender Angaben zu. Das Protokoll

wurde nicht weiter fortgeführt, sobald eine ausreichende Sedierung erreicht war. Aufgrund der geringen Fallzahl werden die Phasen 3.6 und 3.7 in den unten folgenden Diagrammen nicht dargestellt.

**Tabelle 7:** BIS-Index, VES-Anzahl, Sedierungslevel und TCI-Propofolkonzentration im Verlauf der Sedierung. BIS: Bispektraler Index, VES/min.: ventrikuläre Extrasystolen pro Minute, *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, Min.: Minimum, Max.: Maximum, k. A.: keine Angabe.

|   | <i>M</i> ± <i>SD</i> (Min.-Max.) | Median | k. A.       |
|---|----------------------------------|--------|-------------|
| <u>1: Vor Sedierung</u>                             |                                  |        |             |
| BIS   | 95,5 ± 3,7 (80 – 99)             | -      | 0           |
| VES/min.  | 21,1 ± 13,9 (1 – 74)             | -      | 0           |
| <u>2: Bei Sedierungsstart</u>                       |                                  |        |             |
| BIS   | 96,4 ± 2,9 (88 – 99)             | -      | 16 (50 %)   |
| VES/min.  | 20,5 ± 11,7 (2 – 42)             | -      | 19 (59,4 %) |
| <u>3.1: TCI: 0,5 µg/ml Propofol</u>                 |                                  |        |             |
| BIS   | 94,6 ± 4,9 (80 – 98)             | -      | 0           |
| VES/min.  | 16,7 ± 12,1 (0 – 48)             | -      | 0           |
| Sedierungslevel                                     | 1,09 ± 0,39 (1 – 3)              | 1      | 0           |
| <u>3.2: TCI: 1,5 µg/ml Propofol</u>                 |                                  |        |             |
| BIS   | 88,9 ± 9 (65 – 98)               | -      | 1 (3,1 %)   |
| VES/min.  | 17,5 ± 11,3 (0 – 50)             | -      | 1 (3,1 %)   |
| Sedierungslevel                                     | 1,6 ± 0,9 (1 – 5)                | 1      | 1 (3,1 %)   |
| <u>3.3: TCI: 2,5 µg/ml Propofol</u>                 |                                  |        |             |
| BIS   | 76,1 ± 14 (39 – 96)              | -      | 2 (6,3 %)   |
| VES/min.  | 16 ± 13,2 (0 – 56)               | -      | 2 (6,3 %)   |
| Sedierungslevel                                     | 2,8 ± 1,3 (1 – 5)                | 2      | 2 (6,3 %)   |
| <u>3.4: TCI: Individuell (≥ 2,5 µg/ml Propofol)</u> |                                  |        |             |
| BIS   | 64,4 ± 15,1 (35 – 94)            | -      | 7 (21,9 %)  |
| VES/min.  | 13,9 ± 12,1 (0 – 40)             | -      | 8 (25 %)    |
| Sedierungslevel                                     | 4 ± 1,2 (2 – 5)                  | 4      | 9 (28,1 %)  |
| <u>3.5: TCI: Individuell (≥ 3,5 µg/ml Propofol)</u> |                                  |        |             |
| BIS   | 59 ± 10,1 (41 – 70)              | -      | 26 (81,3 %) |
| VES/min.  | 8,7 ± 6 (0 – 14)                 | -      | 26 (81,3 %) |
| Sedierungslevel                                     | 4,3 ± 0,8 (3 – 5)                | 4,5    | 26 (81,3 %) |



|   | <i>M ± SD (Min.-Max.)</i> | Median | k. A.       |
|---|---------------------------|--------|-------------|
| <u>3.6: TCI: Individuell (5,5 µg/ml Propofol)</u> |                           |        |             |
| BIS   | 32,5 ± 10,6 (25 – 40)     | -      | 30 (93,8 %) |
| VES/min.  | 16 ± 5,7 (12 – 20)        | -      | 30 (93,8 %) |
| Sedierungslevel                                   | 5 ± 0                     | 5      | 30 (93,8 %) |
| <u>3.7: TCI: Individuell (5 µg/ml Propofol)</u>   |                           |        |             |
| BIS   | 30 ± 0                    | -      | 31 (96,9 %) |
| VES/min.  | 14 ± 0                    | -      | 31 (96,9 %) |
| Sedierungslevel                                   | 5 ± 0                     | 5      | 31 (96,9 %) |

In Tabelle 8 sind BIS-Index, Sedierungslevel, TCI-Propofolkonzentration und VES-Anzahl bei spontanem Sistieren der VES und unmittelbar vor der Applikation von HFS aufgeführt. Der Zustand 4 stellt den Moment dar, in dem die VES im Verlauf der Sedierung sistierten. Dieser Zustand lag zeitlich zwischen Phase 3.7 bzw. der letzten Sedierungsphase in der die Propofolkonzentration gesteigert wurde und der ersten Stromabgabe. Die große Anzahl von Patienten mit fehlender Angabe resultiert daraus, dass die VES nicht bei jedem Patienten im Verlauf der Sedierung sistierten. 5 ist der Zustand direkt vor der ersten HFS-Abgabe. An den Minima und Maxima ist zu erkennen, dass die Patienten sehr unterschiedliche BIS-Werte und TCI-Propofolkonzentrationen bei diesen Zuständen aufwiesen.

**Tabelle 8:** BIS-Index, Sedierungslevel, TCI-Propofolkonzentration und VES-Anzahl bei spontanem Sistieren der VES und direkt vor HFS-Abgabe. VES: ventrikuläre Extrasystole, HFS: Hochfrequenzstrom, BIS: Bispektraler Index, TCI: Target controlled infusion, *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, Min.: Minimum, Max.: Maximum, k. A.: keine Angabe.

|   | <i>M ± SD (Min.-Max.)</i> | Median | k. A.       |
|---|---------------------------|--------|-------------|
| <u>4: Bei spontanem Sistieren der VES</u> |                           |        |             |
| BIS                                       | 47,7 ± 17,7 (23 – 78)     | -      | 19 (59,4 %) |
| Sedierungslevel                           | 4,7 ± 0,6 (3 – 5)         | 5      | 19 (59,4 %) |
| TCI-Propofolkonzentration                 | 3,8 ± 1,3 (2 – 5,5)       | -      | 20 (62,5 %) |
| <u>5: Direkt vor HFS-Abgabe</u>           |                           |        |             |
| BIS                                       | 45,5 ± 16,2 (26 – 93)     | -      | 4 (12,5 %)  |
| Sedierungslevel                           | 4,5 ± 1,1 (1 – 5)         | 5      | 12 (37,5 %) |
| TCI-Propofolkonzentration                 | 2,6 ± 1,2 (0 – 5)         | -      | 5 (15,6 %)  |
| VES/Minute                                | 5,8 ± 7,9 (0 – 26)        | -      | 8 (25 %)    |

Bis zum Sistieren der VES waren  $3 \pm 2,6$  (1 – 9) HFS-Abgaben erforderlich. Die Wartezeit betrug  $29 \pm 10,3$  Minuten (2 – 60 Minuten). In 11 (34,4 %) Fällen traten nach der Wartezeit weiterhin VES auf. Diese zeigten in 5 (45,5 %) Fällen eine andere Morphologie als vor der Ablation.

### **4.2.3 Endpunkte**

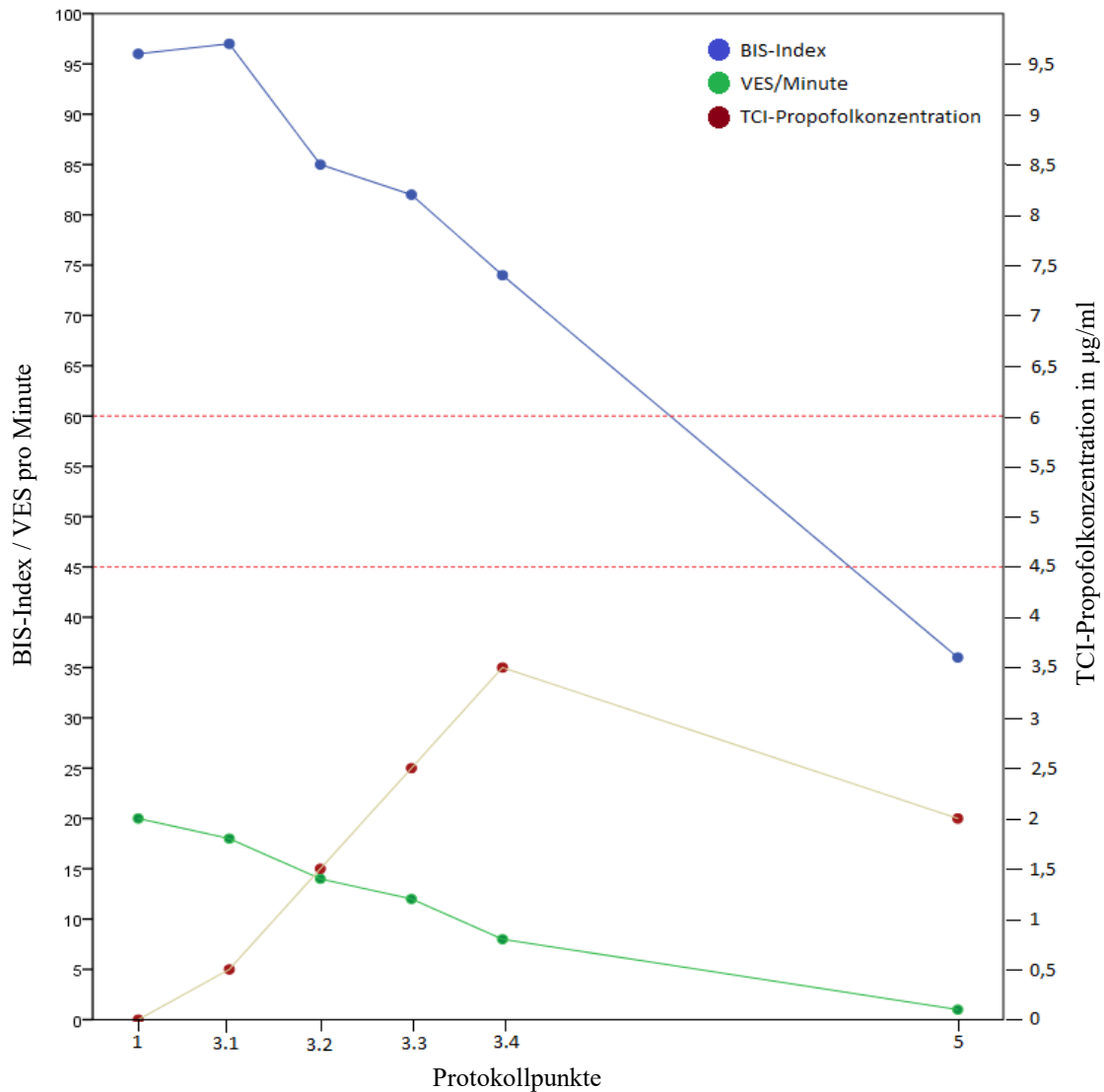
Die gesamte Prozedur dauerte durchschnittlich  $129 \pm 53,1$  Minuten (60 – 265 Minuten). Die Fluoroskopiezeit lag bei  $11 \pm 10,1$  Minuten (1 – 48 Minuten). Der Mittelwert des Flächendosisproduktes war  $389,3 \pm 515,9$  cGycm<sup>2</sup> (25,1 – 2735,2 cGycm<sup>2</sup>). Die Anzahl der HFS-Applikationen pro Intervention betrug  $7,5 \pm 7,9$  (1 – 31). Vor der Abgabe von HFS hatten 5 (15,6 %) Patienten eine Koronarangiografie erhalten. Durchschnittlich lag das beste Pace-Map bei  $95 \pm 4,1$  % (80 – 98 %). Die beste Frühzeitigkeit betrug  $33 \pm 9,1$  ms (20 – 56 ms). Bei einem Patienten war die Ablation nicht erfolgreich.

## **4.3 Korrelationen**

Im Folgendem ist die Veränderung der Sedierungstiefe, VES-Anzahl und Propofolkonzentration im Verlauf der Prozedur, sowie deren gegenseitige Abhängigkeit in bestimmten Phasen und bei ausgewählten Zuständen dargestellt.

### **4.3.1 Verlaufskurven von BIS-Index, VES-Anzahl und Propofolkonzentration**

In Abbildung 5 und 6 sind exemplarisch die Verlaufskurven von zwei Patienten dargestellt. Abbildung 5 zeigt einen Patienten, bei dem bei sinkendem BIS-Index eine Verringerung der VES-Anzahl zu beobachten war. In Bezug auf diese Parameter ist dies ein Beispiel für einen Verlauf, wie er erwartet wurde. Der Verlauf der Propofolkonzentration in Bezug zum BIS-Index und der VES-Anzahl entspricht nur bis Protokollpunkt 3.4 den Erwartungen. Bis dahin fiel der BIS-Index und die VES-Anzahl bei steigender Propofolkonzentration ab. Bei Protokollpunkt 5 lag jedoch bei dem niedrigsten Wert des BIS-Index und der VES-Anzahl eine geringere Propofolkonzentration als beim vorherigen Protokollpunkt vor.

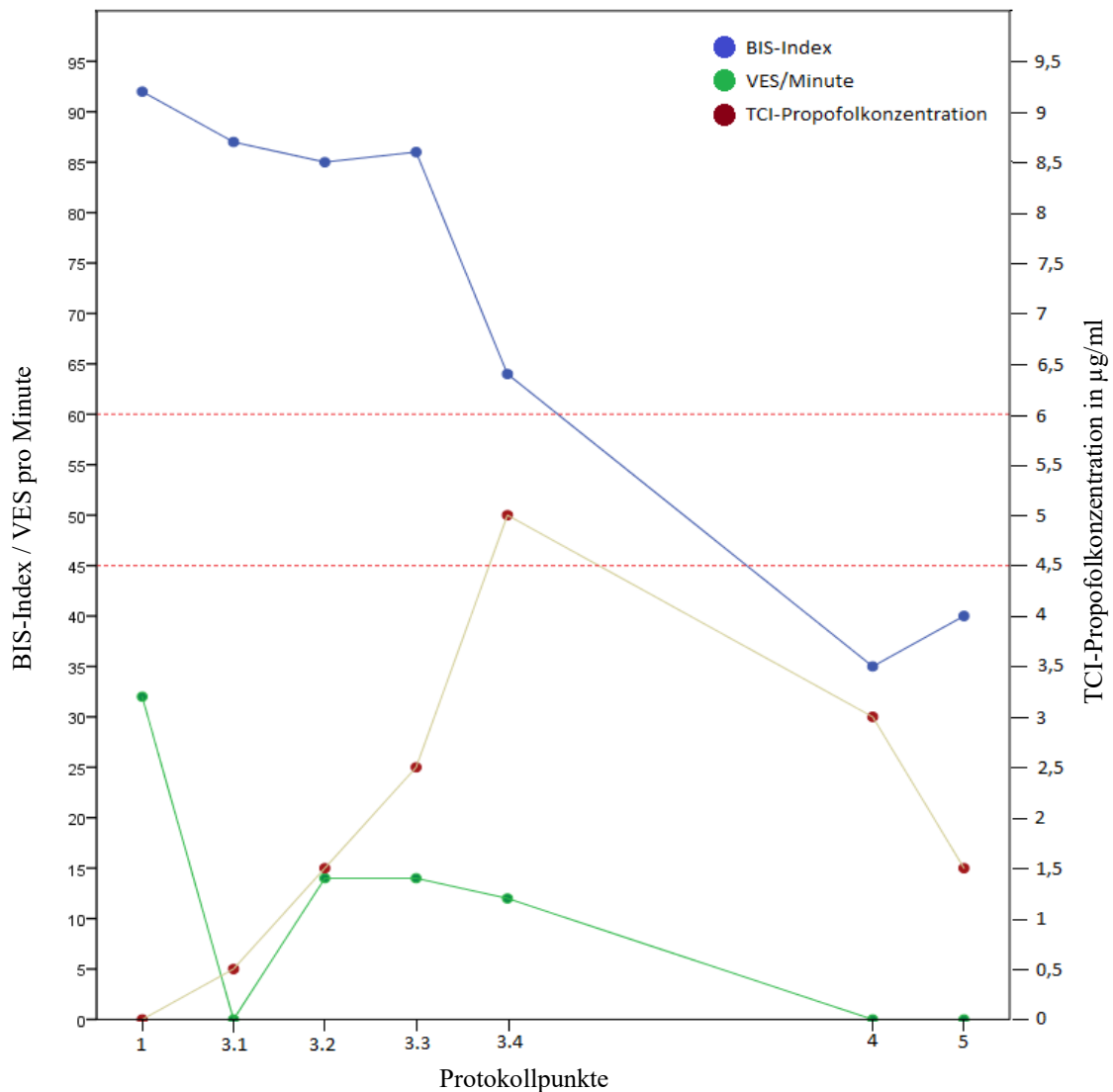


**Abbildung 5:** Verlauf von BIS-Index, VES-Anzahl und TCI-Propofolkonzentration nach zeitlicher Abfolge der Protokollpunkte während der Prozedur. Von Phase 3.1 bis 3.4 beträgt der zeitliche Abstand jeweils 6 Minuten. Die Zeitspanne bis Zustand 5 ist variabel. Die rot gestrichelten Linien kennzeichnen den Bereich des BIS-Index, der für eine Allgemeinanästhesie empfohlen wird (Gan et al., 1997). (Patient 20) BIS: Bispektraler Index, VES: ventrikuläre Extrasystolen, TCI: Target controlled infusion, Protokollpunkte: 1 = vor Sedierung, 3.1 = 0,5 µg/ml Propofol, 3.2 = 1,5 µg/ml Propofol, 3.3 = 2,5µg/ml Propofol, 3.4 ≥ 2,5 µg/ml Propofol, 5 = direkt vor Hochfrequenzstrom-Abgabe.

Viele Patienten zeigen keine dementsprechenden Verlaufskurven. Insgesamt betrachtet fällt der Verlauf des BIS-Index und der VES-Anzahl bei den Patienten sehr heterogen aus. Das gilt insbesondere für das Verhalten der VES-Anzahl. Hier variieren auch schon die Werte vor Sedierung bei den Patienten deutlich (vergleiche Abbildung 5 und 6). Mit Mixed Model

Analysen der Verlaufskurven lassen sich keine statistisch signifikanten Korrelationen zwischen BIS-Index, VES-Anzahl und TCI-Propofolkonzentration feststellen.

Abbildung 6 zeigt einen Patienten, bei dem es bei Beginn der Propofol-Titration zu einem Sistieren der VES kam (Phase 3.1). Nachdem zunächst wieder VES auftraten, kam es im späteren Verlauf der Prozedur erneut zu einem Sistieren der VES (Zustand 4). Direkt vor HFS-Abgabe (Zustand 5) traten auch keine VES mehr auf. Zu diesen Zeitpunkten lag der BIS-Index unterhalb des Bereiches, der für eine Allgemeinanästhesie empfohlen wird.



**Abbildung 6:** Verlauf von BIS-Index, VES-Anzahl und TCI-Propofolkonzentration nach zeitlicher Abfolge der Protokollpunkte während der Prozedur. Von Phase 3.1 bis 3.4 beträgt der zeitliche Abstand jeweils 6 Minuten. Die Zeitspannen bis Zustand 4 und 5 sind variabel. Die rot gestrichelten Linien kennzeichnen den Bereich des BIS-Index, der für eine Allgemeinanästhesie empfohlen wird (Gan et al., 1997). (Patient 9) BIS: Bispektraler Index, VES: ventrikuläre Extrasystolen, TCI: Target controlled infusion, Protokollpunkte: 1 = vor Sedierung, 3.1 = 0,5 µg/ml Propofol, 3.2 = 1,5 µg/ml Propofol, 3.3 = 2,5 µg/ml Propofol, 3.4 ≥ 2,5 µg/ml Propofol, 4 = bei spontanem Sistieren der VES, 5 = direkt vor Hochfrequenzstrom-Abgabe.

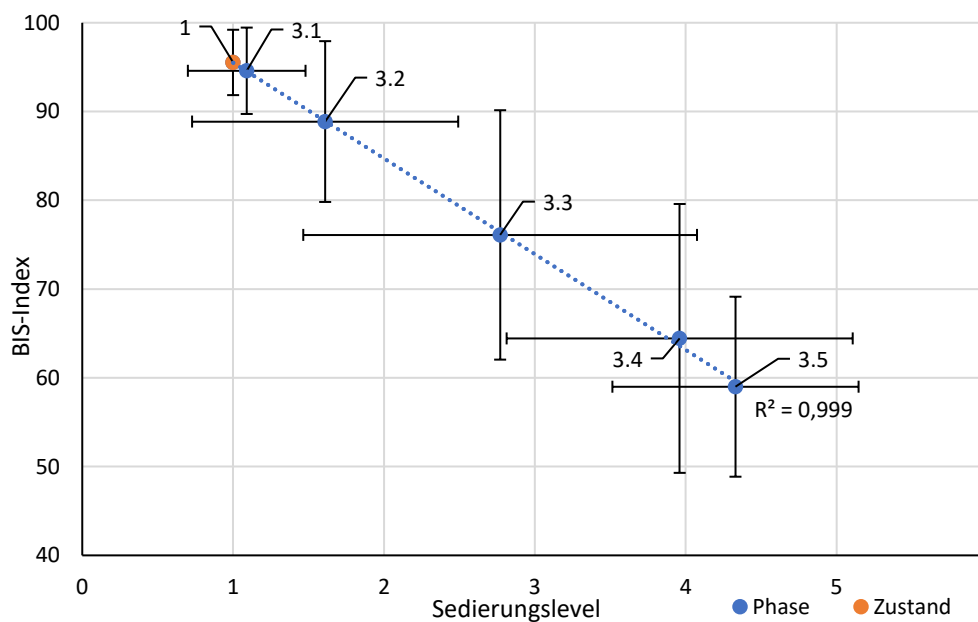
#### 4.3.2 BIS-Index und Sedierungslevel

Für den Verlauf der Mittelwerte des BIS-Index in Abhängigkeit der Sedierungslevel zeigt sich eine gute Korrelation. Mit dem Spearman-Test kann in bestimmten Phasen ebenfalls

eine statistisch signifikante Korrelation festgestellt werden. Zudem wurden jene BIS-Werte betrachtet, die bei den Patienten vorlagen, wenn diese in das Sedierungslevel 5 eingestuft wurden. Dadurch kann bestimmt werden, bei welchen BIS-Werten das Sedierungslevel 5 erreicht wird. Das ermöglicht einen Vergleich der beiden Systeme zur Einstufung der Sedierungstiefe und eine Untersuchung, ob das Ausmaß der Sedierung bei den einzelnen Patienten gerechtfertigt war.

#### 4.3.2.1 Darstellung der Mittelwerte

Abbildung 7 zeigt die Mittelwerte von BIS-Index und Sedierungslevel vom Zustand vor Sedierung bis Phase 3.5. Die Werte sind in einem linearen Verhältnis voneinander abhängig und zeigen mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,999 eine sehr gute Korrelation.



**Abbildung 7:** Korrelation von BIS-Index und Sedierungslevel (Mittelwerte). BIS: Bispektraler Index,  $R^2$ : Bestimmtheitsmaß, Zustand: 1 = vor Sedierung, Phase: 3.1 = 0,5  $\mu\text{g/ml}$  Propofol, 3.2 = 1,5  $\mu\text{g/ml}$  Propofol, 3.3 = 2,5  $\mu\text{g/ml}$  Propofol, 3.4  $\geq$  2,5  $\mu\text{g/ml}$  Propofol, 3.5  $\geq$  3,5  $\mu\text{g/ml}$  Propofol.

#### 4.3.2.2 Betrachtung einzelner Phasen und Zustände

Tabelle 9 zeigt die Korrelation von BIS-Index und Sedierungslevel in den einzelnen Phasen und Zuständen während der Prozedur. Für die Phasen 3.3 bis 3.5 und für Zustand 4 ist eine

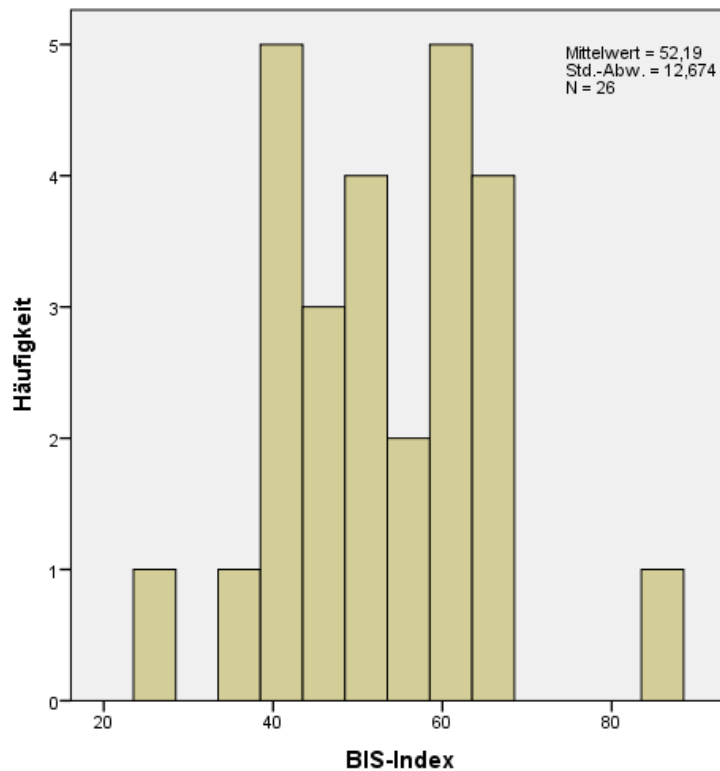
statistisch signifikante Korrelation mit dem Spearman-Test nachweisbar.

**Tabelle 9:** Korrelation von BIS-Index und Sedierungslevel nach Spearman. r: Korrelationskoeffizient, N: Grundgesamtheit, \*: statistisch signifikant.

| Phase          | r       | P-Wert | N  |
|----------------|---------|--------|----|
| 3.1            | -0,298  | 0,098  | 32 |
| 3.2            | -0,04   | 0,832  | 31 |
| 3.3            | -0,536* | 0,002  | 30 |
| 3.4            | -0,666* | <0,01  | 23 |
| 3.5            | -0,813* | <0,01  | 6  |
| <b>Zustand</b> |         |        |    |
| 4              | -0,673* | 0,012  | 13 |
| 5              | -0,376  | 0,102  | 20 |

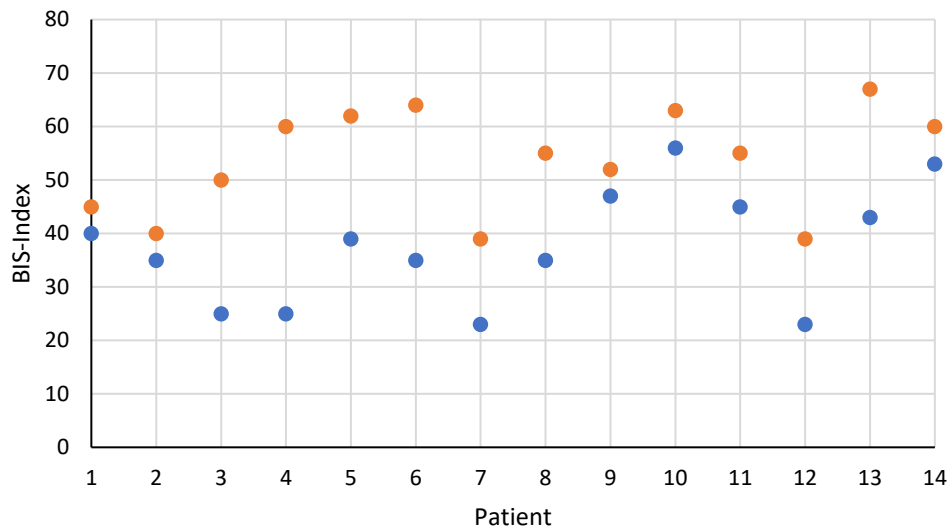
#### 4.3.2.3 Betrachtung des BIS-Index bei Sedierungslevel 5

Abbildung 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung des höchsten BIS-Index, der pro Patienten bei Sedierungslevel 5 vorlag. Im Durchschnitt war dieser bei  $52,2 \pm 12,7$ . 80 % der Werte lagen im Bereich von 38 bis 66.



**Abbildung 8:** BIS-Index bei Erreichen von Sedierungslevel 5. BIS: Bispektraler Index, Std.-Abw.: Standardabweichung, N: Grundgesamtheit.

Bei 14 Patienten wurde in der Prozedur an mindestens zwei Zeitpunkten das Sedierungslevel 5 protokolliert. Abbildung 9 zeigt jeweils den höchsten und niedrigsten BIS-Index, der bei diesen Patienten bei Sedierungslevel 5 vorlag. Die Spannweite der Differenz dieser beiden Werte liegt zwischen 5 und 35. Der Mittelwert der Differenz beträgt  $16,2 \pm 9,8$ .



**Abbildung 9:** Niedrigster und höchster BIS-Index pro Patient bei Sedierungslevel 5. BIS: Bispektraler Index.

### 4.3.3 Sedierungstiefe und VES-Anzahl

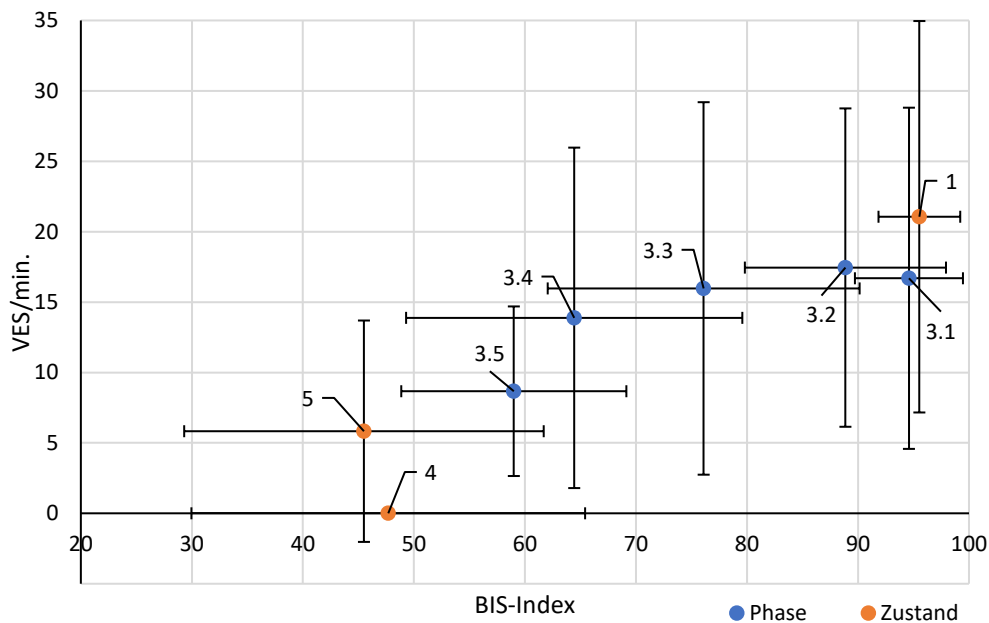
Bei der Darstellung von den Mittelwerten der VES-Anzahl in Abhängigkeit der Sedierungstiefe zeigt sich kein linearer Zusammenhang. Die VES-Anzahl veränderte sich in den verschiedenen Bereichen der Sedierungstiefe in einem unterschiedlichen Ausmaß. Die Betrachtung der Sedierungstiefe bei spontanem Sistieren der VES bietet Informationen, um zu bestimmen, ab welcher Sedierungstiefe ein erhöhtes Risiko für das Sistieren von VES besteht. Zwischen BIS-Index und VES-Anzahl lässt sich für den Zeitpunkt direkt vor HFS-Abgabe und bei Analyse der Veränderung beider Parameter im gesamten Verlauf der Sedierung eine statistisch signifikante Korrelation nachweisen.

#### 4.3.3.1 Darstellung der Mittelwerte

Abbildung 10 zeigt die Mittelwerte der VES-Anzahl in Abhängigkeit vom BIS-Index in den verschiedenen Phasen und Zuständen während der Prozedur. An den relativ großen Standardabweichungen ist zu erkennen, dass VES-Anzahl und BIS-Index bei den Patienten

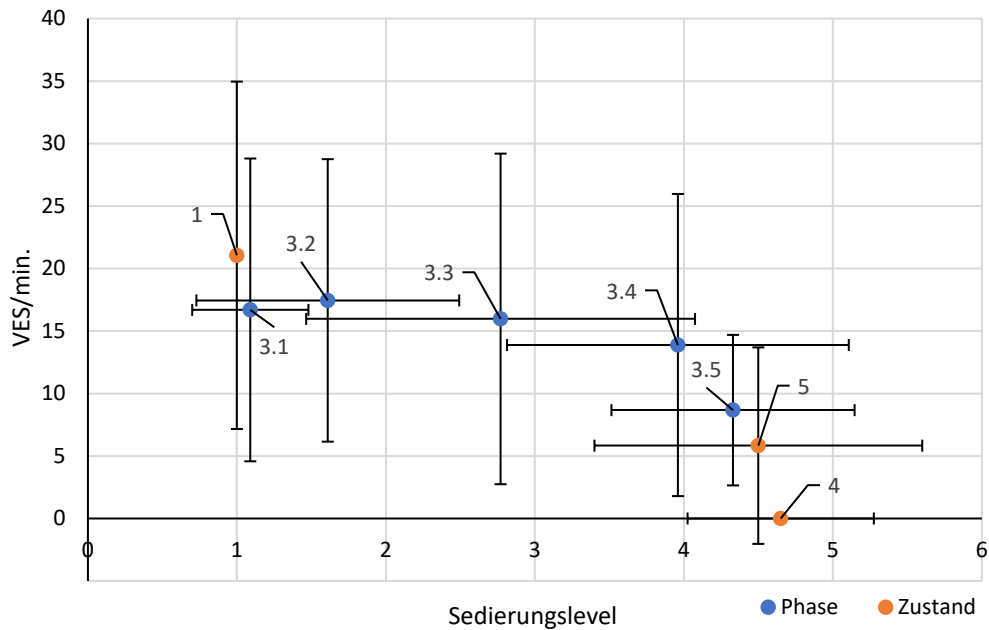


sehr unterschiedlich ausgeprägt waren. Generell ging der Abfall des BIS-Index mit einer Reduzierung der VES-Anzahl einher. Vom Zustand vor Sedierung bis Phase 3.1 war ein starker Abfall der VES-Anzahl bei geringfügiger Veränderung des BIS-Index zu beobachten. Von Phase 3.1 bis 3.4 verringerte sich die VES-Anzahl wenig. Dabei sank der BIS-Index deutlich. Ab Phase 3.4 (BIS = 64,4) verringerte sich die VES-Anzahl mit zunehmender Sedierungstiefe wieder stärker.



**Abbildung 10:** Anzahl der VES in Abhängigkeit vom BIS-Index (Mittelwerte). VES: ventrikuläre Extrasystolen, BIS: Bispektraler Index, min.: Minute, Zustand: 1 = vor Sedierung, 4 = bei spontanem Sistieren der VES, 5 = direkt vor Hochfrequenzstrom-Abgabe, Phase: 3.1 = 0,5 µg/ml Propofol, 3.2 = 1,5 µg/ml Propofol, 3.3 = 2,5 µg/ml Propofol, 3.4 ≥ 2,5 µg/ml Propofol, 3.5 ≥ 3,5 µg/ml Propofol.

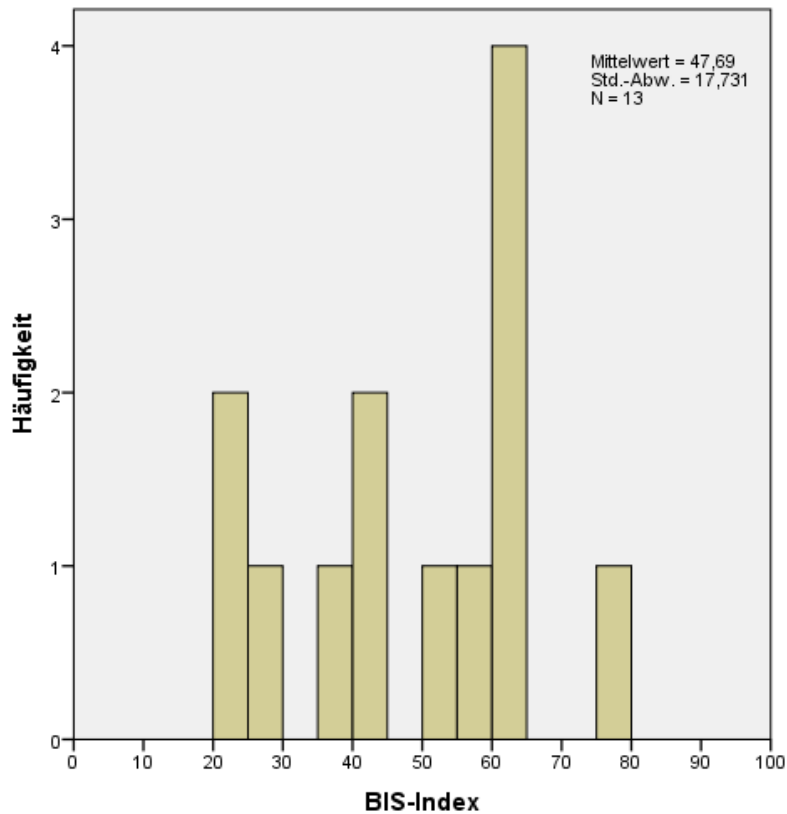
Bei Abbildung 11 handelt es sich ebenfalls um eine Darstellung der VES-Anzahl in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe. Die Sedierungstiefe wird hier jedoch durch Sedierungslevel dargestellt. Die Heterogenität der Werte ist auch hier an den großen Standardabweichungen zu erkennen. Da BIS-Index und Sedierungslevel gut miteinander korrelieren, ist der Verlauf der Werte dem aus Abbildung 10 sehr ähnlich. Von Zustand 1 zu Phase 3.1 war ein deutlicher Abfall der VES-Anzahl zu sehen. Dabei stieg der Mittelwert des Sedierungslevels geringfügig. Von Phase 3.1 bis 3.4 fiel die Anzahl der VES leicht ab, wobei das Sedierungslevel deutlich anstieg. Ab 3.4 (Sedierungslevel 4) reduzierte sich die Anzahl der VES mit steigender Sedierungstiefe deutlich.



**Abbildung 11:** Anzahl der VES in Abhängigkeit vom Sedierungsebene (Mittelwerte). VES: ventrikuläre Extrasystolen, min.: Minute, Zustand: 1 = vor Sedierung, 4 = bei spontanem Sistieren der VES, 5 = direkt vor Hochfrequenzstrom-Abgabe, Phase: 3.1 = 0,5 µg/ml Propofol, 3.2 = 1,5 µg/ml Propofol, 3.3 = 2,5 µg/ml Propofol, 3.4 ≥ 2,5 µg/ml Propofol, 3.5 ≥ 3,5 µg/ml Propofol.

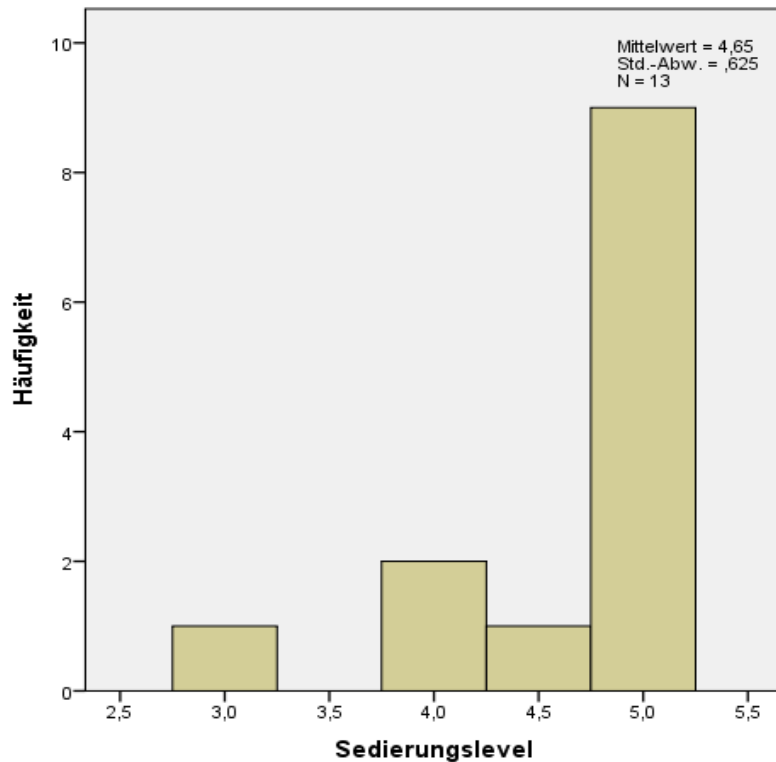
#### 4.3.3.2 Sedierungstiefe bei spontanem Sistieren der VES

Bei 13 Patienten sistierten die VES während der Prozedur spontan. Abbildung 12 zeigt die Häufigkeitsverteilung der BIS-Indizes der Patienten bei Erreichen dieses Zustandes. Bis auf eine Ausnahme waren die Werte des BIS-Index bei Sistieren der VES kleiner als 65. Im BIS-Index-Bereich 60 bis 65 lagen 4 Patienten. Die Häufigkeitsverteilung der BIS-Indizes im Bereich von 20 bis 60 stellte sich homogen dar. In 6 von den 13 Fällen (46,2 %) war der BIS-Index bei Sistieren der VES kleiner als 45.



**Abbildung 12:** Häufigkeitsverteilung der BIS-Indizes bei spontanem Sistieren der VES. BIS: Bispektraler Index, VES: ventrikuläre Extrasystole, Std.-Abw.: Standardabweichung, N: Grundgesamtheit.

Abbildung 13 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Sedierungslevel bei spontanem Sistieren der VES. Bis auf eine Ausnahme war in diesem Zustand mindestens das Sedierungslevel 4 erreicht. Die meisten Patienten wurden dem Sedierungslevel 5 zugeordnet. Ein Patient wurde mit Sedierungslevel 4 bis 5 eingestuft (in Abbildung 13 als 4,5 dargestellt).

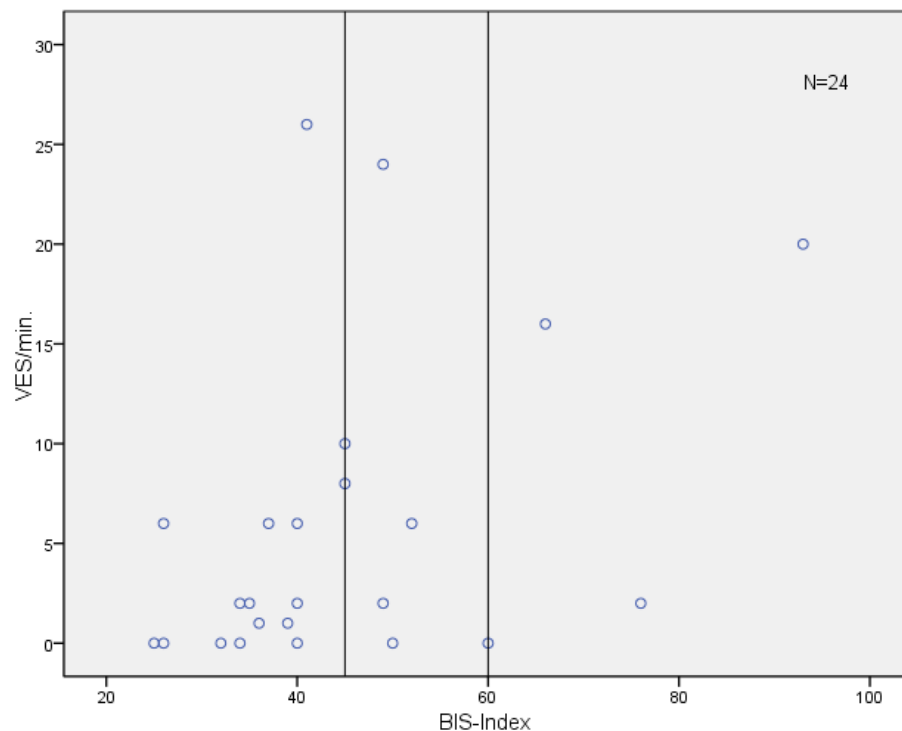


**Abbildung 13:** Häufigkeitsverteilung der Sedierungslevel bei spontanem Sistieren der VES. VES: ventrikuläre Extrasystole, Std.-Abw.: Standardabweichung, N: Grundgesamtheit.

#### 4.3.3.3 BIS-Index und VES-Anzahl direkt vor HFS-Abgabe

Abbildung 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der BIS-Indizes mit entsprechender VES-Anzahl direkt vor HFS-Abgabe. Die Bezugslinien auf der x-Achse kennzeichnen den BIS-Index-Bereich von 45 bis 60. Für diesen Bereich ist die Sicherheit und Effektivität der Allgemeinanästhesie nachgewiesen (Gan et al., 1997). Ca. 29 % der Patienten lagen in dem Moment direkt vor HFS-Abgabe in diesem Bereich. 14 Patienten (ca. 58 %) hatten zu diesem Zeitpunkt BIS-Werte unter 45. Bei 5 von diesen 14 Patienten (ca. 36 %) sistierten die VES.

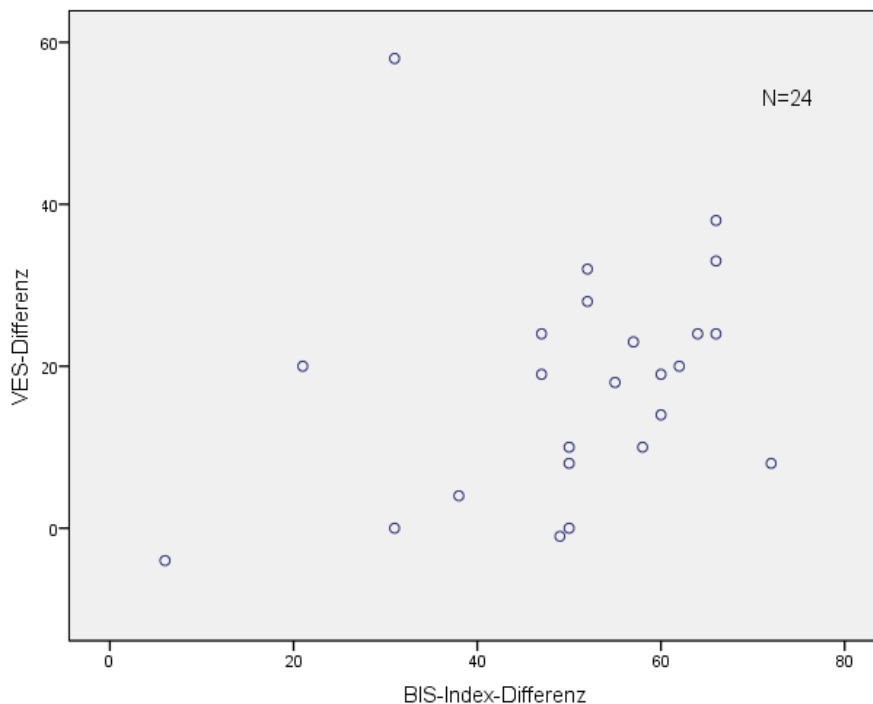
Insgesamt sistierten direkt vor HFS-Abgabe bei 7 Patienten die VES (ca. 22 %). Die BIS-Werte der 7 Patienten lagen zwischen 26 und 60. In 5 von den 7 Fällen (71,4 %) lag der BIS-Index dabei unter 45. Für den Zeitpunkt direkt vor HFS-Abgabe zeigen die Werte von BIS-Index und VES-Anzahl eine statistisch signifikante Korrelation von 0,433 nach Spearman. Der p-Wert beträgt 0,034.



**Abbildung 14:** BIS-Index und VES-Anzahl direkt vor HFS-Abgabe. BIS: Bispektraler Index, VES: ventrikuläre Extrasystolen, HFS: Hochfrequenzstrom, min.: Minute, N: Grundgesamtheit.

#### 4.3.3.4 Veränderung von BIS-Index und VES-Anzahl im Verlauf der Sedierung

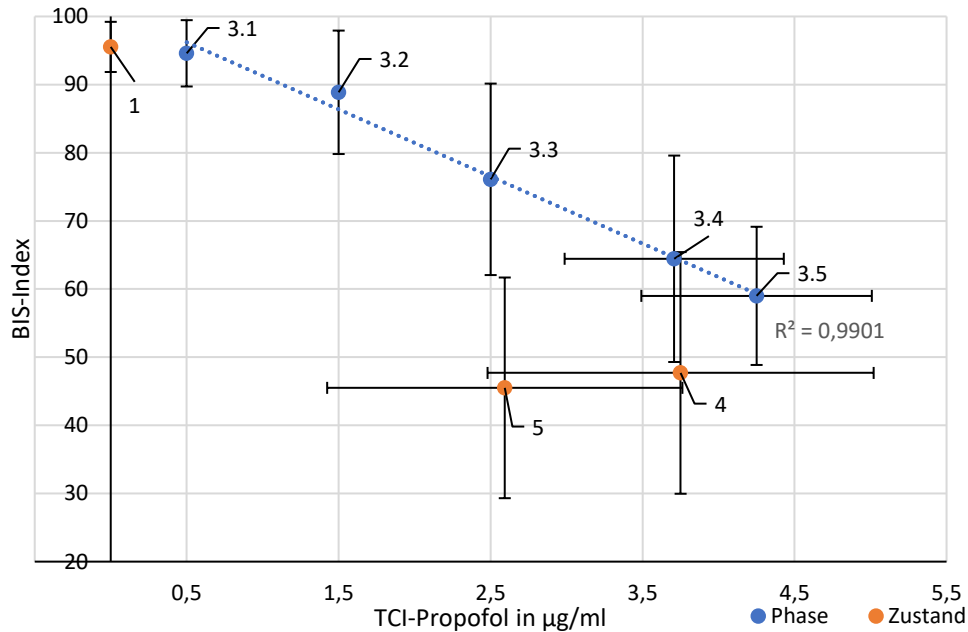
Abbildung 15 zeigt die Veränderung der VES-Anzahl in Abhängigkeit von der Veränderung des BIS-Index bei den einzelnen Patienten über den gesamten Verlauf der Sedierung. Hierzu wurde bei jedem Patienten die Differenz von der VES-Anzahl vor Sedierung und dem Wert direkt vor HFS-Abgabe gebildet. Diese wurde in Abhängigkeit von der Veränderung des BIS-Index zwischen diesen beiden Zeitpunkten dargestellt. Die Differenz der VES-Anzahl und des BIS-Index zwischen diesen beiden Zeitpunkten zeigt eine statistisch signifikante Korrelation. Der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Spearman beträgt 0,506 und der p-Wert liegt bei 0,014. Bei dieser Berechnung wurde ein Fall ausgeschlossen, bei dem die VES-Anzahl vor Sedierung außerordentlich hoch war. Diese betrug laut Protokoll 74 pro Minute und stand somit in keinem Verhältnis zu der VES-Belastung des Patienten im Langzeit-EKG. Diese lag dort bei 11 %.



**Abbildung 15:** Differenz von BIS-Index und VES-Anzahl vor Sedierung und direkt vor HFS-Abgabe. BIS: Bispektraler Index, VES: ventrikuläre Extrasystolen, HFS: Hochfrequenzstrom, N: Grundgesamtheit.

#### 4.3.4 Propofolkonzentration und BIS-Index

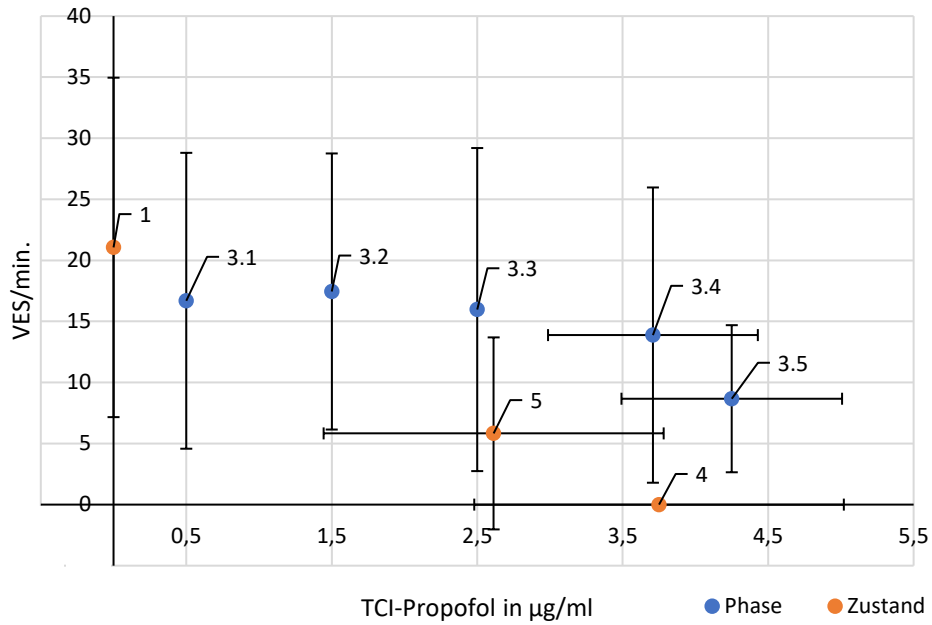
In Abbildung 16 ist die Abhängigkeit des BIS-Index von der TCI-Propofolkonzentration dargestellt. Die Mittelwerte der BIS-Indizes von Zustand 1 bis Phase 3.1 veränderten sich kaum. Die BIS-Werte von Phase 3.1 bis 3.5 sanken in einem linearen Verhältnis in Abhängigkeit von der Propofolkonzentration. Es zeigt sich dabei ein Bestimmtheitsmaß von 0,9901. Bei den Zuständen 4 und 5 wurden geringere BIS-Werte als zwischen den Phasen 3.1 und 3.5 registriert. Dabei waren die applizierten Propofolkonzentrationen niedriger als bei Phase 3.5. Bei Betrachtung der einzelnen Phasen und Zuständen kann mit keinem statistischen Test eine signifikante Korrelation zwischen BIS-Index und TCI-Propofolkonzentration festgestellt werden.



**Abbildung 16:** Abhängigkeit des BIS-Index von der TCI-Propofolkonzentration (Mittelwerte). BIS: Bispektraler Index, TCI: Target controlled infusion, R<sup>2</sup>: Bestimmtheitsmaß, Zustand: 1 = vor Sedierung, 4 = bei spontanem Sistieren der VES, 5 = direkt vor Hochfrequenzstrom-Abgabe, Phase: 3.1 = 0,5 µg/ml Propofol, 3.2 = 1,5 µg/ml Propofol, 3.3 = 2,5 µg/ml Propofol, 3.4 ≥ 2,5 µg/ml Propofol, 3.5 ≥ 3,5 µg/ml Propofol.

#### 4.3.5 Propofolkonzentration und VES-Anzahl

Abbildung 17 zeigt die Mittelwerte der VES-Anzahl in Abhängigkeit von der Propofolkonzentration in den verschiedenen Zuständen und Phasen während der Prozedur. Es ist zu erkennen, dass sich die VES-Anzahl mit steigender Propofolkonzentration, bis Phase 3.5 verringerte. Vom Zustand vor Sedierung bis Phase 3.1 war eine deutliche Reduzierung der VES-Anzahl zu verzeichnen. Von Phase 3.1 bis 3.4 wurde die Propofolkonzentration kontinuierlich gesteigert, wobei die VES-Anzahl geringfügig sank. Von Phase 3.4 bis 3.5 war wieder ein deutlicher Abfall der VES-Anzahl zu vermerken. Bei Zustand 4 war die durchschnittliche Propofolkonzentration geringer als bei späten Sedierungsphasen (vergleiche Phase 3.5). Bei Zustand 5 lag eine annähernd gleiche Propofolkonzentration wie bei Phase 3.3 vor. Dabei war die VES-Anzahl deutlich geringer. Es kann keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Propofolkonzentration und VES-Anzahl festgestellt werden.



**Abbildung 17:** VES-Anzahl in Abhängigkeit von der TCI-Propofolkonzentration (Mittelwerte). VES: ventrikuläre Extrasystole, min.: Minute, TCI: Target controlled infusion, Zustand: 1 = vor Sedierung, 4 = bei spontanem Sistieren der VES, 5 = direkt vor Hochfrequenzstrom-Abgabe, Phase: 3.1 = 0,5 µg/ml Propofol, 3.2 = 1,5 µg/ml Propofol, 3.3 = 2,5 µg/ml Propofol, 3.4 ≥ 2,5 µg/ml Propofol, 3.5 ≥ 3,5 µg/ml Propofol.



## **5 Diskussion**

### **5.1 Einleitung**

In dieser Arbeit wurde der Verlauf der Sedierungstiefe während der Katheterablation von VES evaluiert. Von Interesse war hierbei insbesondere der Einfluss, den die Sedierungstiefe auf das Auftreten von VES hat. Es gibt Beobachtungen, die darauf hindeuten, dass bei tieferer Sedierung weniger Herzrhythmusstörungen auftreten (O'Connor et al., 1996). Allerdings gibt es noch keine Studie, die das belegt. Das Auftreten von VES ist ein wichtiger Einflussfaktor für den Erfolg der Ablation (Baser et al., 2014, O'Connor et al., 1996). Zur quantitativen Erfassung der Sedierungstiefe wurde in dieser Studie BIS-Monitoring angewendet. Dies sollte eine objektive und differenzierte Beurteilung ermöglichen. Das BIS-Monitoring System wurde hier mit der Erfassung der Sedierungstiefe in Sedierungslevel verglichen. Die Einstufung in Sedierungslevel unterlag der ärztlichen Einschätzung.

Es war das Ziel dieser Arbeit, ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen Sedierungstiefe und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen zu bekommen. Vor allem sollte untersucht werden, ob die Sedierungstiefe mit der Anzahl der VES korreliert. Weitere Untersuchungsaspekte betrafen den Nutzen der Bewertung der Sedierungstiefe durch BIS-Monitoring und den Einfluss von Propofol auf das Auftreten von VES.

### **5.2 Kritische Diskussion der angewandten Methoden und Limitationen**

Die Auswertung wurde dadurch erschwert, dass es sich bei VES um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt. Die Ausprägung der VES-Anzahl war zwischen den Patienten sehr unterschiedlich. Zudem variierte sie bei den einzelnen Patienten im Tagesverlauf teilweise sehr stark. Dadurch war es schwierig, zu unterscheiden, ob Änderungen der VES-Anzahl von idiopathischer Genese oder durch äußere Faktoren beeinflusst waren.

Ein Kritikpunkt beim Studiendesign ist die relativ geringe Fallzahl. Dadurch führten die zusätzlich gesammelten Patientendaten (Alter, Geschlecht, Komorbiditäten, Medikation, Lokalisation der VES, Herzfunktion) zu keinen signifikanten Ergebnissen. Es wurde festgestellt, dass Patienten in Bezug auf die VES-Anzahl unterschiedlich auf die Sedierung reagierten. Es konnten jedoch keine Patientenmerkmale bestimmt werden, die das Auftreten von VES während der Sedierung beeinflussen oder eine Vorhersage über die Reaktionsweise

erlauben. Dies war allerdings auch kein primäres Ziel dieser Arbeit. An dieser Stelle können andere Arbeiten mit einem anderen Studiendesign ansetzen.

Des Weiteren kann nicht nachgewiesen werden, ob BIS-Monitoring in der Lage ist den Behandlungserfolg der Katheterablation von VES zu verbessern. Die BIS-Werte waren für die Sedierung verblindet. Der behandelnde Elektrophysiologe bewertete die Sedierungstiefe anhand der Vitalparameter und seiner subjektiven Einschätzung der Patienten. Die BIS-Werte wurden lediglich zusätzlich erfasst und protokolliert. Die Ergebnisse dieser Studie rechtfertigen jedoch den Einsatz von BIS-Monitoring bei der VES-Ablation. Dadurch ist der Grundstein für eine Studie gelegt, die den Einfluss von BIS-Monitoring auf den Erfolg und die Effektivität der Katheterablation untersucht.

### **5.3 Korrelationen**

#### **5.3.1 BIS-Index und Sedierungslevel**

BIS-Index und Sedierungslevel zeigen eine signifikante Korrelation. Die Mittelwerte vom Wert vor Sedierung bis Phase 3.5 sind mit einem Bestimmtheitsmaß von 0,999 linear voneinander abhängig (siehe Abbildung 7). Für bestimmte Phasen und Zustände sind auch mit dem Spearman-Test signifikante Korrelationen nachweisbar (siehe Tabelle 9). BIS-Monitoring ist also zur Bewertung der Sedierungstiefe ebenso geeignet wie die Beurteilung anhand des Sedierungslevels. Die Korrelation zwischen BIS-Index und subjektiven Bewertungsschemata wurde auch schon in anderen Studien nachgewiesen (Glass et al., 1997, Barbato et al., 2017).

BIS-Monitoring bietet gegenüber der Einstufung in Sedierungslevel zwei bedeutende Vorteile. Das ist zum einen die Objektivität. Die Sedierungstiefe wird nach computergestützter Analyse von EEG-Informationen beurteilt. Die Einstufung in Sedierungslevel geschieht durch einen Menschen und unterliegt damit subjektiven Einflüssen. Der andere Vorteil ist die Differenziertheit des BIS-Systems. Bei der Einstufung der Sedierungstiefe in Sedierungslevel erfolgt die Unterteilung in lediglich 5 Level. Das ist insbesondere dann ein Problem, wenn sich die Werte am oberen Rand der Skala bewegen. So ist bei Sedierungslevel 5 der Maximalwert erreicht. Dadurch ist in diesem Bereich keine weitere Differenzierung mehr möglich. Es wurde bereits in anderen Arbeiten von der Ungenauigkeit subjektiver Bewertungssysteme im Vergleich zum BIS-Index berichtet

(Barbato et al., 2017). Beim BIS-Monitoring wird die Sedierungstiefe mit Werten auf einer Skala von 0 bis 100 bewertet. Dadurch kann die Sedierung viel genauer gesteuert werden. Der Nutzen der genauen Steuerung während der Katheterablation wird weiter unten in der Arbeit begründet.

Um Unterschiede zwischen der Einstufung in Sedierungslevel und BIS-Monitoring festzustellen, müssen die Werte bei bestimmten Zuständen der Patienten betrachtet werden. Von Interesse ist hier insbesondere der BIS-Index, bei dem die Patienten das Sedierungslevel 5 erreicht haben. Dort sind sie in einem Zustand, in dem die Regungslosigkeit zur Durchführung des Mapping und der Applikation von HFS gewährleistet sein sollte. Die BIS-Werte bei Erreichen von Sedierungslevel 5 wiesen in dieser Arbeit eine große Streuung auf (siehe Abbildung 8). Diese Diskrepanz zwischen BIS-Index und Sedierungslevel ist zum einen durch subjektive Einflüsse bei der Einstufung in Sedierungslevel zu erklären. Patienten wurden vermutlich als zu wach eingeschätzt, obwohl eine ausreichende Sedierung bereits erreicht war und umgekehrt. Zum anderen ist es wichtig, dass das Erreichen von Sedierungslevel 5 kein vorgegebener Zeitpunkt im Prozedurprotokoll war. Der angegebene BIS-Index stellt hier lediglich den höchsten Wert dar, der pro Patienten bei dem Sedierungslevel 5 vorlag. So hätte sich ein Patient auch schon länger in einem Zustand befinden können, der dem Sedierungslevel 5 entspricht, bevor der BIS-Index protokolliert wurde. Wenn die Sedierung in dieser Zeit forciert wurde, suggeriert dies bei Betrachtung der Werte, dass bei diesen Patienten eine stärkere Sedierung für die Einstufung in das Sedierungslevel 5 erforderlich war.

Des Weiteren wäre es möglich, dass der BIS-Algorithmus bei einigen Patienten nicht so gut für die Evaluation der Sedierungstiefe geeignet ist. Das BIS-System wurde anhand der Daten von 1500 Patienten entwickelt und die Korrelation mit der Sedierungstiefe auch in anderen Studien nachgewiesen (Rampil, 1998, Glass et al., 1997, Barbato et al., 2017). Dennoch könnte es sein, dass die Ergebnisse bei manchen Patienten abweichen. Der Grund dafür wäre die eingeschränkte Eignung dieser EEG-Analyse zur Einschätzung der Sedierungstiefe. Dabei würde es sich also um eine Limitation der Genauigkeit des BIS-Monitorings handeln, die durch die individuellen neurophysiologischen Eigenschaften der Patienten bedingt ist.

Es kann davon ausgegangen werden, dass die große Streuung der BIS-Werte bei Erreichen von Sedierungslevel 5 hauptsächlich durch die oben erwähnten subjektiven

Fehleinschätzungen verursacht wurde. Demnach wurden viele Patienten stärker sediert, als es notwendig war. Das kann man auch an den ausgeprägten Schwankungen aller BIS-Werte sehen, welche pro Person bei Sedierungslevel 5 protokolliert wurden. Der BIS-Index variierte bei den einzelnen Patienten in einem Umfang von 5 bis 35 (siehe Abbildung 9). Patienten wurden also teilweise um bis zu 35 weitere Punkte auf der Skala des BIS-Index sediert, obwohl die Sedierung anhand des Sedierungslevels bereits als ausreichend eingestuft war. Diese Erkenntnis bietet Potenzial, um die Prozedur der Katheterablation zu verbessern. Der Einsatz von BIS-Monitoring könnte zu tiefe Sedierungen verhindern. Der Vorteil der Vermeidung zu tiefer Sedierungen wird im nächsten Abschnitt erläutert.

### **5.3.2 Sedierungstiefe und VES-Anzahl**

Es konnte festgestellt werden, dass die VES-Belastung der Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt war und sie verschieden auf die Sedierung reagierten. Deswegen war es schwierig den Verlauf der VES-Anzahl in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe zu charakterisieren (siehe Abbildung 5 und 6). In manchen Fällen fiel die VES-Anzahl bereits bei geringer Sedierung deutlich ab. Bei anderen Patienten blieb sie bei zunehmender Sedierung zunächst konstant. Teilweise traten bei niedrigeren BIS-Werten sogar mehr VES auf. Das ist allerdings am ehesten durch die variable VES-Belastung der einzelnen Patienten zu erklären und stellt keine Reaktion auf die Sedierung dar. In Zusammenschau aller Werte konnte in dieser Studie eine Verringerung der VES-Anzahl bei steigender Sedierungstiefe beobachtet werden (siehe Abbildung 10 und 11). In der Literatur wurde bereits davon berichtet, dass durch eine tiefe Sedierung ventrikuläre Arrhythmien unterdrückt werden können (O'Connor et al., 1996, Baser et al., 2014).

Es kann eine statistisch signifikante Korrelation zwischen BIS-Index und VES-Anzahl direkt vor HFS-Abgabe ( $r$  nach Spearman: 0,433;  $p$ -Wert: 0,034; siehe Abbildung 14) und bei Betrachtung der Veränderung beider Parameter im Verlauf der Sedierung ( $r$  nach Spearman: 0,506;  $p$ -Wert: 0,014; siehe Abbildung 15) festgestellt werden. Für die in dieser Studie untersuchten Patienten konnte also nachgewiesen werden, dass die VES-Anzahl bei zunehmender Sedierungstiefe abfällt.

Bei Betrachtung der Mittelwerte gestaltete sich der Abfall der VES in Abhängigkeit von der Sedierungstiefe näherungsweise linear (siehe Abbildung 10 und 11). An zwei Stellen fiel die

VES-Anzahl jedoch stärker ab als im sonstigen Verlauf. Zum einen war das bei Beginn der Propofol-Applikation der Fall (Zustand 1 → Phase 3.1). Eine mögliche Erklärung wäre, dass Propofol direkte, antiarrhythmische Eigenschaften hat, die nicht durch dessen sedierende Wirkung zustande kommen. Darauf wird weiter unten in der Arbeit genauer eingegangen. Der andere Zeitpunkt lag im fortgeschrittenen Verlauf der Sedierung (Phase 3.4 → Phase 3.5). Bei Phase 3.4 war ein mittlerer BIS-Index von 64 und ein Sedierungslevel von 4 zu verzeichnen. Ab dieser Sedierungstiefe scheint es zu einer stärkeren antiarrhythmischen Wirkung auf das Herz gekommen zu sein. Bei 13 Patienten kam es zu spontanem Sistieren der VES während der Prozedur. Alle Patienten wiesen dabei BIS-Indizes unter 65 und mindestens das Sedierungslevel 4 auf. Bei dieser Betrachtung wurde ein Patient ausgeschlossen, bei dem die Werte deutlich divergierten (siehe Abbildung 12 und 13). Direkt vor HFS-Abgabe sistierten bei 7 Patienten die VES (siehe Abbildung 14). Dabei gibt es keine Überschneidungen zu den Werten bei spontanem Sistieren der VES. Bei keinem der 7 Patienten lag zu diesem Zeitpunkt ein BIS-Wert über 60 vor. Durch diese Analyse der Daten kann ein Bereich für eine kritische Sedierungstiefe identifiziert werden, ab der mit dem Sistieren von VES gerechnet werden muss. Dieser liegt nach den hier vorliegenden Ergebnissen bei BIS-Werten zwischen 60 und 65. Für die Allgemeinanästhesie werden BIS-Werte unter 60 empfohlen (Scott D. Kelley, 2012). Das entspricht der Sedierungstiefe, bei der die meisten Patienten das Bewusstsein verloren haben (Glass et al., 1997, Flaishon et al., 1997). Die Schlussfolgerung ist, dass der Verlust des Bewusstseins mit einer erhöhten Inzidenz für das Sistieren von VES verbunden ist.

Die Sicherheit und Effektivität der Allgemeinanästhesie wurde für BIS-Werte zwischen 45 und 60 nachgewiesen (Gan et al., 1997). Die Regungslosigkeit der Patienten sollte bei dieser Sedierungstiefe gewährleistet sein. Bei einem BIS-Index von 45 ist mit sehr großer Wahrscheinlichkeit eine ausreichende Allgemeinanästhesie bereits erreicht (Glass et al., 1997). Demnach gibt es keinen Grund Patienten bei der Katheterablation noch tiefer zu sedieren. Bei 6 der 13 Patienten mit spontanem Sistieren der VES lag der BIS-Index allerdings unter 45 (siehe Abbildung 12). Somit können dort fast die Hälfte der Fälle auf eine zu tiefe Sedierung zurückgeführt werden. 5 der 7 Patienten, bei denen die VES direkt vor HFS-Abgabe sistierten, wiesen BIS-Werte unter 45 auf (siehe Abbildung 14). Daraus lässt sich schließen, dass das Risiko für ein Sistieren der VES bei BIS-Werten unter 45 deutlich zunimmt. Direkt vor HFS-Abgabe hatten 14 von 24 Patienten BIS-Werte unter 45 (siehe Abbildung 14). Über die Hälfte der Patienten wurden also stärker sediert, als es für eine

Allgemeinanästhesie empfohlen wird. Damit wurden viele Patienten einem erhöhten Risiko für das Sistieren der VES ausgesetzt.

In dieser Studie konnte nachgewiesen werden, dass die VES-Anzahl bei zunehmender Sedierungstiefe abfällt. Da das Auftreten von VES für den Erfolg der Katheterablation sehr wichtig ist, sollte eine möglichst schwache Sedierung angestrebt werden. Diese Empfehlung wird durch Ergebnisse anderer Arbeiten gestützt (Baser et al., 2014, O'Connor et al., 1996). Durch die Erkenntnisse aus dieser Studie kann außerdem die Empfehlung abgeleitet werden, dass die Sedierung ab BIS-Werten von 60 bis 65 sehr vorsichtig fortgeführt werden sollte. In diesem Bereich wurde ein starker Abfall der VES-Anzahl festgestellt und das Risiko für das vollständige Sistieren der VES scheint bei Unterschreiten dieser BIS-Werte deutlich zu steigen. Außerdem sollte der BIS-Wert 45 nicht unterschritten werden, um das Risiko für ein Sistieren der VES nicht noch weiter zu erhöhen.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass mit dem Einsatz von BIS-Monitoring die Sedierung besser gesteuert werden kann. Die Sedierung bei der Katheterablation muss ausreichend tief sein, damit die Regungslosigkeit der Patienten gewährleistet wird. Andererseits sollten zu tiefe Sedierungen vermieden werden. Dadurch könnte ein spontanes Auftreten von VES während der Intervention erhalten bleiben und das Risiko für ein Sistieren reduziert werden. Das würde wiederum eine bessere Durchführung des Aktivierungs-Map ermöglichen und damit möglicherweise die Prozedurdauer verkürzen und zu noch besseren Endresultaten führen (Azegami et al., 2005, Wen et al., 1998).

### **5.3.3 Propofolkonzentration und BIS-Index**

Tendenziell ging eine steigende Propofolkonzentration mit einem sinkenden BIS-Index einher (siehe Abbildung 16). Es wurde bereits vor 20 Jahren nachgewiesen, dass der BIS-Index besser mit der Sedierungstiefe korreliert als die Propofolkonzentration im Blut (Glass et al., 1997).

Bei den Messungen in dieser Arbeit veränderte sich der BIS-Index bei Beginn der Propofol-Applikation kaum (Zustand 1 → Phase 3.1, Abbildung 16). Propofol weist einen raschen Wirkungseintritt auf (Langley und Heel, 1988). Der BIS-Index sollte jeweils 6 Minuten nach Beginn der Titration einer neuen TCI-Propofolkonzentration protokolliert werden. In dieser

Zeit hätte die sedierende Wirkung von Propofol bereits einsetzen müssen. Eine mögliche Erklärung ist, dass sich beim Protokollieren der BIS-Werte nicht an die Zeiten im Prozedur-Protokoll gehalten wurde. Wenn der BIS-Index gleich zu Beginn der Propofol-Titration abgelesen wurde, würde das die geringe Veränderung im Vergleich zu den Werten vor Sedierung erklären. Die andere mögliche Erklärung ist, dass Propofol bei einer TCI-Zielkonzentration von  $0,5 \mu\text{g/ml}$  nur eine sehr schwache sedierende Wirkung entfaltet. Beim Vergleich mit Daten aus anderen Arbeiten ist es aber naheliegend, dass in unserer Studie bei einigen Patienten der BIS-Index protokolliert wurde, bevor die neu eingestellte Propofolkonzentration eine sedierende Wirkung entfalten konnte (Du et al., 2017). Im weiteren Verlauf der Sedierung sank der BIS-Index bei steigender Propofol-Konzentration in einem linearen Verhältnis. Dabei zeigt sich ein Bestimmtheitsmaß von 0,9901.

Bei spontanem Sistieren der VES und direkt vor HFS-Abgabe wurden die niedrigsten BIS-Werte protokolliert. Auffällig ist dabei, dass geringere TCI-Propofolkonzentrationen als am Ende der Sedierungseinleitung (Phase 3.5) vermerkt wurden. Das lässt sich damit erklären, dass es sich bei der TCI-Propofolkonzentration um eine Zielvorgabe für die Medikamentenkonzentration im Blut handelt. Bei Einstellung eines geringeren Wertes entspricht die TCI-Vorgabe nicht sofort der realen Konzentration von Propofol im Blut. Propofol besitzt eine Plasmahalbwertszeit von ca. 2 Minuten (Kanto, 1988). Bei Verringerung der TCI-Zielvorgabe kann es, abhängig vom Ausmaß der Verringerung, bis zu wenige Minuten dauern bis sich die reale Konzentration im Blut der Zielvorgabe angepasst hat. Bei spontanem Sistieren der VES und direkt vor HFS-Abgabe wurde wahrscheinlich kurz zuvor die TCI-Propofolkonzentration gesenkt. Die Patienten waren zu diesem Zeitpunkt bereits ausreichend sediert und bei fallender VES-Anzahl sollte kein Sistieren der VES riskiert werden. Beim Ablesen dieses Wertes war dieser vermutlich geringer als die reale Konzentration von Propofol im Blut. Hinzu kommt die oben erläuterte Vermutung, dass bei der anfänglichen Steigerung der Propofolkonzentration der BIS-Index zu früh abgelesen wurde. Dort wären also durchschnittlich auch geringere BIS-Werte zu erwarten gewesen. Damit wäre die Differenz der BIS-Indizes zu den Werten bei spontanem Sistieren der VES und direkt vor HFS-Abgabe nicht so groß gewesen.

In dieser Arbeit zeigt sich von Phase 3.1 bis 3.5 zwischen Propofolkonzentration und BIS-Index eine Korrelation mit einem guten Bestimmtheitsmaß. Es kann allerdings in keiner Phase oder Zustand mit einem statistischen Test eine signifikante Korrelation nachgewiesen

werden. Zeitliche Ungenauigkeiten bei der Ausfüllung des Prozedurprotokolls und die geringe Fallzahl stellen Ursachen hierfür dar. Es konnten keine Patientenmerkmale bestimmt werden, die den Effekt von Propofol auf die Sedierungstiefe beeinflussen. Allerdings gibt es eine Studie, in der die Blutgruppe als Einflussfaktor für die Wirkung von Propofol auf den BIS-Index nachgewiesen wurde (Du et al., 2017).

#### **5.3.4 Propofolkonzentration und VES-Anzahl**

Bei steigender Propofolkonzentration war ein Absinken der VES-Anzahl zu verzeichnen (siehe Abbildung 17). Die relativ geringen Propofolkonzentrationen bei Zustand 4 und 5 sind durch die zuvor erläuterte Diskrepanz zwischen abgelesener TCI-Propofolkonzentration und der realen Konzentration im Blut zu erklären. Außerdem wurde vermutlich teilweise auch die VES-Anzahl bei den Sedierungsphasen zu früh abgelesen, sodass sich zu hohe Propofolkonzentrationen bei den entsprechenden Werten ergaben.

Da der BIS-Index in dieser Studie eine Korrelation mit der Propofolkonzentration und der VES-Anzahl zeigt, sollte die Propofolkonzentration auch mit der VES-Anzahl korrelieren. Mit den hier vorliegenden Ergebnissen kann jedoch keine statistisch signifikante Korrelation zwischen diesen beiden Parametern nachgewiesen werden. Ein möglicher Grund dafür ist, wie eben erwähnt, die vermutlich zeitlich nicht ganz korrekte Protokollierung der Werte bei Beginn der Sedierung. Es wurde in dieser Studie nachgewiesen, dass bei steigender Sedierung weniger VES auftreten. Dieselben Propofolkonzentrationen bewirkten jedoch bei verschiedenen Patienten unterschiedliche Sedierungstiefen (siehe Tabelle 7 und Abbildung 16). Das ist ein weiterer Grund dafür, dass die VES-Anzahl nicht mit der Propofolkonzentration korreliert. Eine Erklärung dafür wäre, dass die GABA-A-Rezeptoren im Gehirn mit individueller Sensitivität auf Propofol reagieren.

Vermutlich hat Propofol durch seine sedierende Eigenschaft hauptsächlich eine indirekte Wirkung auf die VES-Anzahl. Die Ergebnisse einer anderen Studie stützen diese Behauptung (Baser et al., 2014). Es wird diskutiert, dass Propofol über die Hemmung des Sympathikus eine antiarrhythmische Wirkung entfaltet (Burjorjee und Milne, 2002). Dieser Mechanismus wäre auch bei den hier vorliegenden Ergebnissen denkbar. Dabei wäre die Hemmung des Sympathikus jedoch indirekt, durch die sedierenden Eigenschaften von Propofol vermittelt.



Bei Betrachtung der Mittelwerte kam es in dieser Arbeit bei Beginn der Propofol-Titration (Zustand 1 → Phase 3.1) zu einem deutlichen Abfall der VES-Anzahl bei fast unveränderter Sedierungstiefe (siehe Abbildung 10 und 11). Die lediglich schwache Veränderung des BIS-Index ist wahrscheinlich durch die oben erwähnten zeitlichen Ungenauigkeiten bei der Protokollierung der Werte bedingt. Allerdings fiel die VES-Anzahl zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zum weiteren Verlauf überdurchschnittlich. Bei der Analyse der einzelnen Werte fällt auf, dass bei zwei Patienten die VES nach Beginn der Propofolgabe sistierten (vergleiche Abbildung 6) und bei drei weiteren Patienten die VES-Anzahl auf unter 20 % des Ausgangswertes abfiel. Wenn davon ausgegangen wird, dass es sich hierbei nicht um idiopathische Schwankungen der VES-Belastung handelt, scheint Propofol bei diesen Patienten eine direkte antiarrhythmische Wirkung erzeugt zu haben. Bei 3 von diesen 5 Patienten sistierten die VES auch direkt vor HFS-Abgabe. Bei den anderen beiden fehlen die Daten an dieser Stelle. Eine mögliche Schlussfolgerung ist, dass Patienten ein erhöhtes Risiko für ein Sistieren der VES im Verlauf der Prozedur haben, wenn sie auf den Beginn der Propofolgabe mit einem starken Abfall oder dem Sistieren der VES reagieren. In der Literatur gibt es einige Fallberichte, in denen beobachtet wurde, dass Propofol Arrhythmien unterdrücken und einen Sinusrhythmus wiederherstellen kann (Burjorjee und Milne, 2002, Kannan und Sherwood, 2002, Mulpuru et al., 2008). Dabei ist auffällig, dass es sich bei den 5 erwähnten Patienten in unserer Studie, sowie in den drei zitierten Fallberichten nur um Männer handelte. Weitere Gemeinsamkeiten konnten bei den vorliegenden Daten nicht festgestellt werden.

Es wurde schon mehrfach ein Einfluss von Propofol auf die elektrophysiologischen Eigenschaften des Herzens beschrieben (Wu et al., 1997, Wutzler et al., 2013). Dabei ist aber nicht nachgewiesen, ob Propofol direkt oder indirekt durch dessen sedierende Eigenschaft wirkt. Es wird auch davon berichtet, dass Propofol in der Lage ist pro- und antiarrhythmisch zu wirken (Liu et al., 2011). Auf der anderen Seite gibt es auch Untersuchungen in denen Propofol die Erregungs- und Leitungseigenschaften des Herzens nicht beeinflusst (Sharpe et al., 1995, Romano et al., 1994, Lavoie et al., 1995). Außerdem wurde nachgewiesen, dass Propofol keinen Effekt auf die Induzierbarkeit von Herzrhythmusstörungen hat (Wutzler et al., 2013, Wutzler et al., 2014).

Zusammenfassend kann mit den Ergebnissen dieser Arbeit für Propofol eine indirekte

antiarrhythmische Wirkung beschrieben werden, die durch dessen sedierende Eigenschaft bedingt ist. Aufgrund der Beobachtung des Verlaufes einzelner Patienten dieser Studie und vorhandenen Fallberichten in der Literatur liegt die Vermutung nahe, dass Propofol bei manchen Patienten auch direkte antiarrhythmische Effekte erzielt. Davon scheinen vorzugsweise Männer betroffen zu sein. Diese Studie liefert einen Hinweis, dass sich diese Patienten durch einen starken Abfall oder dem Sistieren der VES bei Beginn der Propofolgabe identifizieren lassen. Weitere Arbeiten können an dieser Stelle ansetzen, um diese Vermutung zu prüfen. Auch der Verdacht, dass das männliche Geschlecht einen Risikofaktor darstellt, könnte dort überprüft werden. Bei den betroffenen Patienten sollte ein Wechsel des Narkotikums in Erwägung gezogen werden, um ein regelmäßiges Auftreten von VES während der Katheterablation zu gewährleisten.

Die Eignung und Sicherheit der Propofol-Sedierung ist für die Katheterablation ventrikulärer Arrhythmien belegt (Servatius et al., 2016). Solange keine weiteren Daten vorliegen, sollte Propofol zur Sedierung bei diesen Prozeduren nicht generell infrage gestellt werden. Da die VES-Anzahl mit der Sedierungstiefe korreliert, sollte diese während der Intervention genau überwacht und durch entsprechend vorsichtiger Dosierung von Propofol gesteuert werden. Dafür wäre die Etablierung von BIS-Monitoring in das EPU-Labor sinnvoll.

## 6 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Sedierungstiefe während der Katheterablation von ventrikulären Extrasystolen mittels „Bispectral Index Monitoring“ bewertet. Das spontane Auftreten der Arrhythmie während der Prozedur ist für den Erfolg der Ablation wichtig. Das Ziel war es zu untersuchen, ob Herzrhythmusstörungen durch die Sedierung unterdrückt werden. Dabei sollte der Nutzen von „Bispectral Index Monitoring“ zur Steuerung der Sedierung geprüft werden. Ein weiterer Untersuchungsaspekt betraf den Einfluss von Propofol auf die Suppression von Arrhythmien. In dem Zeitraum von August 2015 bis August 2016 wurden bei 32 Patienten während der Katheterablation von ventrikulären Extrasystolen Daten über die Sedierungstiefe, Propofolkonzentration und Häufigkeit der Rhythmusstörung gesammelt.

Zwischen dem Bispektralen Index und der Einstufung in Sedierungslevel zeigte sich eine gute Korrelation. Beide Systeme sind zur Bewertung der Sedierungstiefe geeignet. Die Vorteile von „Bispectral Index Monitoring“ sind dessen Objektivität und Differenziertheit. Die Sedierungstiefe kann damit während der Katheterablation besser gesteuert werden. Die „target controlled infusion“-Propofolkonzentration zeigte in den Phasen der Sedierungseinleitung eine Korrelation mit dem Bispektralen Index.

Es konnte eine signifikante Korrelation des Bispektralen Index mit der Anzahl der ventrikulären Extrasystolen nachgewiesen werden. Bei zunehmender Sedierung traten weniger Extrasystolen auf. Ab Bispektralen Index Werten von 60 – 65 kam es zu einer starken Reduzierung der Arrhythmie-Belastung bei den Patienten. Außerdem zeigte sich bei Unterschreiten dieser Werte ein erhöhtes Risiko für das vollständige Sistieren der Rhythmusstörung. Deswegen sollte ab diesen Werten die Sedierung nur sehr vorsichtig forciert werden. Generell ist eine möglichst schwache Sedierung zu empfehlen. Diese muss allerdings ausreichend tief sein, damit sich die Patienten während der Ablation nicht bewegen. Ein Bispektraler Index von 45 sollte dabei jedoch nicht unterschritten werden. Bei einer noch tieferen Sedierung war das Risiko für ein Sistieren der Rhythmusstörung deutlich erhöht.

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass die Wirkung von Propofol auf das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen hauptsächlich indirekt, durch dessen sedierende

Eigenschaften bedingt ist. Allerdings scheint Propofol bei manchen Patienten auch eine direkte antiarrhythmische Wirkung zu haben. Die Betroffenen reagieren auf den Beginn der Propofolgabe mit einem starken Abfall oder dem Sistieren der Rhythmusstörung. Diese Patienten sind vermutlich besonders dafür gefährdet, dass die Arrhythmie auch im Verlauf der Prozedur sistiert. Um ein spontanes Auftreten von ventrikulären Extrasystolen während der Katheterablation zu gewährleisten, sollte bei diesen Personen ein Wechsel des Sedativums in Erwägung gezogen werden. Es scheint sich bei den Betroffenen hauptsächlich um Männer zu handeln.

Durch die Ergebnisse dieser Studie kann der Einsatz von „Bispectral Index Monitoring“ als Hilfsmittel zur Überwachung der Sedierungstiefe bei der Katheterablation von Herzrhythmusstörungen empfohlen werden. Die neuen Erkenntnisse aus dieser Arbeit rechtfertigen den Nutzen der genauen Steuerung der Sedierung und die Eignung von „Bispectral Index Monitoring“ hierfür. In weiteren Studien wäre dann nachzuweisen, dass sich bei der Orientierung an den Empfehlungen dieser Arbeit eine Verkürzung der Prozedurdauer und eine Erhöhung der Erfolgsquote erreichen lässt.

The present study evaluates the depth of sedation during catheter ablation of premature ventricular contractions by bispectral index monitoring. Spontaneous occurrence of arrhythmia during the procedure is essential for the success of the ablation. The primary objective was to find out, if arrhythmia is suppressed by sedation. The benefit of controlled sedation by bispectral index monitoring was assessed. In addition, the influence of propofol on the inhibition of cardiac arrhythmia was evaluated. Between August 2015 and August 2016 data from 32 patients undergoing catheter ablation for premature ventricular contractions were collected. The depth of sedation, propofol rate and frequency of intraprocedural arrhythmia were analyzed.

This study showed a good correlation between the bispectral index and the level of sedation. While both methods are suitable for evaluating the depth of sedation, bispectral index monitoring appears more objective and differentiated, thereby controlling the sedation more precisely. The concentration of the target-controlled infusion of propofol correlated well with the bispectral index during the induction of anesthesia.

A correlation between the bispectral index and intraprocedural prevalence of premature ventricular contractions was observed. With an increase in sedation depth, frequency of arrhythmia decreased. At bispectral index values below 60 – 65, a strong decline in premature ventricular contraction burden was found. Furthermore, the risk of complete suppression of arrhythmia increased when the bispectral index fell below these values. Therefore, the further sedation should only be enhanced very carefully. In general, a low sedation should be recommended. However, an adequate anesthesia is required to guarantee that patients remain in a stable position throughout the procedure. The bispectral index should not fall below 45. A deeper sedation is associated with a higher risk of complete suppression of the arrhythmia.

The results of this study showed an indirect impact of propofol on the frequency of premature ventricular contractions due to its sedative effects. However, propofol also has direct, antiarrhythmic effects in some patients. At the beginning of the propofol administration, affected patients presented with a drastic decline of premature ventricular contractions or even a total inhibition of the arrhythmia. It can be assumed, that these patients are at much higher risk for a suppression of the arrhythmia during the course of the procedure. In order to ensure frequent premature ventricular contractions during catheter ablation, a change of

the sedative should be taken into consideration for these patients. This observation seems to affect particularly men.

This study proved that bispectral index monitoring can be recommended as a device to monitor the sedation of patients undergoing catheter ablation for arrhythmias. The new findings of this study demonstrate the benefit of exact sedation regulation and the suitability of bispectral index monitoring. Further investigations are required to validate a reduction of the procedure duration and a raise in the success rate of catheter ablation when following the recommendations of this study.

## 7 Literaturverzeichnis

- AGARWAL, S. K., HEISS, G., RAUTAHARJU, P. M., SHAHAR, E., MASSING, M. W. & SIMPSON, R. J., JR. 2010. Premature ventricular complexes and the risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Stroke*, 41, 588-93.
- ATAKLTE, F., ERQOU, S., LAUKKANEN, J. & KAPTOGE, S. 2013. Meta-analysis of ventricular premature complexes and their relation to cardiac mortality in general populations. *Am J Cardiol*, 112, 1263-70.
- AZEGAMI, K., WILBER, D. J., ARRUDA, M., LIN, A. C. & DENMAN, R. A. 2005. Spatial resolution of pacemapping and activation mapping in patients with idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 16, 823-9.
- BANDSCHAPP, O., FILITZ, J., IHMSEN, H., BERSET, A., URWYLER, A., KOPPERT, W. & RUPPEN, W. 2010. Analgesic and antihyperalgesic properties of propofol in a human pain model. *Anesthesiology*, 113, 421-8.
- BARBATO, M., BARCLAY, G., POTTER, J., YEO, W. & CHUNG, J. 2017. Correlation Between Observational Scales of Sedation and Comfort and Bispectral Index Scores. *J Pain Symptom Manage*, 54, 186-193.
- BASER, K., BAS, H. D., YOKOKAWA, M., LATCHAMSETTY, R., MORADY, F. & BOGUN, F. 2014. Infrequent intraprocedural premature ventricular complexes: implications for ablation outcome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 25, 1088-92.
- BOGUN, F., TAJ, M., TING, M., KIM, H. M., REICH, S., GOOD, E., JONGNARANGSIN, K., CHUGH, A., PELOSI, F., ORAL, H. & MORADY, F. 2008. Spatial resolution of pace mapping of idiopathic ventricular tachycardia/ectopy originating in the right ventricular outflow tract. *Heart Rhythm*, 5, 339-44.
- BRUNCKHORST, C., DELACRETAZ, E., DURU, F., LEMOLA, C., ROSENFELDT, R. & CANDINAS, R. 2002. [Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardias]. *Z Kardiol*, 91, 2-15.
- BURJORJEE, J. E. & MILNE, B. 2002. Propofol for electrical storm; a case report of cardioversion and suppression of ventricular tachycardia by propofol. *Can J Anaesth*, 49, 973-7.
- CAMPAGNA-SLATER, V. & WEAVER, D. F. 2007. Anaesthetic binding sites for etomidate and propofol on a GABAA receptor model. *Neurosci Lett*, 418, 28-33.
- COGGINS, D. L., LEE, R. J., SWEENEY, J., CHEIN, W. W., VAN HARE, G., EPSTEIN, L., GONZALEZ, R., GRIFFIN, J. C., LESH, M. D. & SCHEINMAN, M. M. 1994.

- Radiofrequency catheter ablation as a cure for idiopathic tachycardia of both left and right ventricular origin. *J Am Coll Cardiol*, 23, 1333-41.
- COLEY, M. F. 2012. *Propofol im Atemgas und Target-Controlled-Infusion*. Lübeck.
- DEEGAN, R. J. 1992. Propofol: a review of the pharmacology and applications of an intravenous anesthetic agent. *Am J Med Sci*, 304, 45-9.
- DEUTSCHE-HERZSTIFTUNG 2017. Deutscher Herzbericht 2017. *Sektorenübergreifende Versorgungsanalyse zur Kardiologie, Herzchirurgie und Kinderherzmedizin in Deutschland*. Frankfurt am Main.
- DIXIT, S., GERSTENFELD, E. P., CALLANS, D. J. & MARCHLINSKI, F. E. 2003. Electrocardiographic patterns of superior right ventricular outflow tract tachycardias: distinguishing septal and free-wall sites of origin. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 1-7.
- DIXIT, S., LIN, D. & MARCHLINSKI, F. E. 2011. Ablation of Ventricular Outflow Tract Tachycardias. In: HUANG, S. K. S. & WOOD, M. A. (eds.) *Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias* 2. ed.: Elsevier.
- DU, Y., SHI, H. & YU, J. 2017. Comparison in anesthetic effects of propofol among patients with different ABO blood groups. *Medicine (Baltimore)*, 96, e5616.
- EKMAN, A., LINDHOLM, M. L., LENNMARKEN, C. & SANDIN, R. 2004. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48, 20-6.
- FICHTNER, S. 2015. Sicherheit und Effektivität bei der Ablation von ventrikulären Extrasystolen - Daten aus dem Deutschen Ablationsregister. In: E.V., D. G. F. K.-H.-U. K. (ed.) *Presstext DGK 04/2015*. Düsseldorf.
- FLAISHON, R., WINDSOR, A., SIGL, J. & SEBEL, P. S. 1997. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology*, 86, 613-9.
- GAN, T. J., GLASS, P. S., WINDSOR, A., PAYNE, F., ROSOW, C., SEBEL, P. & MANBERG, P. 1997. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology*, 87, 808-15.
- GLASS, P. S., BLOOM, M., KEARSE, L., ROSOW, C., SEBEL, P. & MANBERG, P. 1997. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 86, 836-47.
- GONSKA, B.-D. & HEINECKER, R. 1999. *EKG in Klinik und Praxis*, Stuttgart, Thieme.



- HAVERKAMP, W. & BREITHARDT, G. 2003. *Moderne Herzrhythmustherapie*. 2003 ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
- HEEGER, C. H., HAYASHI, K., KUCK, K. H. & OUYANG, F. 2016. Catheter Ablation of Idiopathic Ventricular Arrhythmias Arising From the Cardiac Outflow Tracts- Recent Insights and Techniques for the Successful Treatment of Common and Challenging Cases. *Circ J*, 80, 1073-86.
- HELMS, T. M., MADAFFARI, A., GELLER, J. C. & ANTZ, M. 2015. [Localization of the origin of idiopathic ventricular extrasystoles and tachycardia from the outflow tract]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 26, 227-34.
- HSU, N. W., TSAO, H. M., CHEN, H. C., LO, S. S., CHEN, S. A. & CHOU, P. 2016. Different Impacts of Atrial Fibrillation and Cardiac Premature Contractions on the Health-Related Quality of Life in Elderly People: The Yilan Study. *Tohoku J Exp Med*, 238, 75-83.
- KANNAN, S. & SHERWOOD, N. 2002. Termination of supraventricular tachycardia by propofol. *Br J Anaesth*, 88, 874-5.
- KANTO, J. H. 1988. Propofol, the newest induction agent of anesthesia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 26, 41-57.
- KLINKE, R., PAPE, H.-C., KURTZ, A. & SILBERNAGL, S. 2010. *Physiologie*, Stuttgart, Thieme.
- KÖGLER, D. A. 2013. *Erfolgsaussichten der Ablation bei idiopathischen ventrikulären Ausflusstraktarrhythmien im Kurz- und Langzeit-Follow-up an einem tertiären Zentrum: Einfluss der anatomischen Lokalisation*. Technische Universität München.
- KRITTAYAPHONG, R., SRIRATANASATHAVORN, C., BHURIPANYO, K., RAUNGRATANAAMPORN, O., SOONGSAWANG, J., KHAOSA-ARD, B. & KANGKAGATE, C. 2002. One-year outcome after radiofrequency catheter ablation of symptomatic ventricular arrhythmia from right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol*, 89, 1269-74.
- KUCK, K.-H., ERNST, S., DORWARTH, U., HOFFMANN, E., PITSCHNER, H., TEBBENJOHANNIS, J. & KOTTKAMP, H. 2007. Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol*, 96, 833-49.
- LANGLEY, M. S. & HEEL, R. C. 1988. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs*, 35, 334-72.
- LAPLANTE, L. & BENZAQUEN, B. S. 2016. A Review of the Potential Pathogenicity and

- Management Of Frequent Premature Ventricular Contractions. *Pacing Clin Electrophysiol*.
- LAVOIE, J., WALSH, E. P., BURROWS, F. A., LAUSSEN, P., LULU, J. A. & HANSEN, D. D. 1995. Effects of propofol or isoflurane anesthesia on cardiac conduction in children undergoing radiofrequency catheter ablation for tachydysrhythmias. *Anesthesiology*, 82, 884-7.
- LIU, Q., KONG, A. L., CHEN, R., QIAN, C., LIU, S. W., SUN, B. G., WANG, L. X., SONG, L. S. & HONG, J. 2011. Propofol and arrhythmias: two sides of the coin. *Acta Pharmacol Sin*, 32, 817-23.
- MACDONALD, R. L. & OLSEN, R. W. 1994. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci*, 17, 569-602.
- MULPURU, S. K., PATEL, D. V., WILBUR, S. L., VASAVADA, B. C. & FURQAN, T. 2008. Electrical storm and termination with propofol therapy: a case report. *Int J Cardiol*, 128, e6-8.
- MYLES, P. S., LESLIE, K., MCNEIL, J., FORBES, A. & CHAN, M. T. 2004. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*, 363, 1757-63.
- O'CONNOR, B. K., CASE, C. L., SOKOLOSKI, M. C., BLAIR, H., COOPER, K. & GILLETTE, P. C. 1996. Radiofrequency catheter ablation of right ventricular outflow tachycardia in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol*, 27, 869-74.
- PASSOT, S., SERVIN, F., ALLARY, R., PASCAL, J., PRADES, J.-M., AUBOYER, C. & MOLLIEUX, S. 2002. Target-Controlled Versus Manually-Controlled Infusion of Propofol for Direct Laryngoscopy and Bronchoscopy. *Anesthesia & Analgesia*, 94, 1212-1216.
- RAMPIL, I. J. 1998. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*, 89, 980-1002.
- ROMANO, R., CICCAGLIONI, A., FATTORINI, F., QUAGLIONE, R., FAVARO, R., ARCIONI, R., CONTI, G. & GASPARETTO, A. 1994. Effects of propofol on the human heart electrical system: a transesophageal pacing electrophysiologic study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 38, 30-2.
- ROTMAN, B. 2015. Ventrikuläre Extrasystolie bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung. *Journal of Cardiology*, 22, 70-75.
- SAIRAKU, A., YOSHIDA, Y., HIRAYAMA, H., NAKANO, Y., KONDO, N. & KIHARA, Y. 2014. Don't move during ablation of atrial fibrillation! *Int J Cardiol*, 171, 78-81.

- SAKMANN, B., HAMILL, O. P. & BORMANN, J. 1983. Patch-clamp measurements of elementary chloride currents activated by the putative inhibitory transmitter GABA and glycine in mammalian spinal neurons. *J Neural Transm Suppl*, 18, 83-95.
- SALUKHE, T. V., WILLEMS, S., DREWITZ, I., STEVEN, D., HOFFMANN, B. A., HEITMANN, K. & ROSTOCK, T. 2012. Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace*, 14, 325-30.
- SCHRAAG, S., KREUER, S., BRUHN, J., FRENKEL, C. & ALBRECHT, S. 2008. „Target controlled infusion“ (TCI) – ein Konzept mit Zukunft? *Der Anaesthesist*, 57, 223-230.
- SCOTT D. KELLEY, M. D. 2012. Monitoring Consciousness. In: COVIDIEN (ed.) *Using the Bispectral Index™ (BIS™) during Anesthesia*
- SEKIGUCHI, Y., AONUMA, K., TAKAHASHI, A., YAMAUCHI, Y., HACHIYA, H., YOKOYAMA, Y., IESAKA, Y. & ISOBE, M. 2005. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of ventricular tachycardia originating within the pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol*, 45, 887-95.
- SERVATIUS, H., HOFELER, T., HOFFMANN, B. A., SULTAN, A., LUKER, J., SCHAFFER, B., WILLEMS, S. & STEVEN, D. 2016. Propofol sedation administered by cardiologists for patients undergoing catheter ablation for ventricular tachycardia. *Europace*, 18, 1245-51.
- SHARPE, M. D., DOBKOWSKI, W. B., MURKIN, J. M., KLEIN, G. & YEE, R. 1995. Propofol has no direct effect on sinoatrial node function or on normal atrioventricular and accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome during alfentanil/midazolam anesthesia. *Anesthesiology*, 82, 888-95.
- SHPUN, S., GEPSTEIN, L., HAYAM, G. & BEN-HAIM, S. A. 1997. Guidance of radiofrequency endocardial ablation with real-time three-dimensional magnetic navigation system. *Circulation*, 96, 2016-21.
- SOSSALLA, S. & VOLLMANN, D. 2018. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl International*, 115, 335-41.
- TAKEMOTO, M., YOSHIMURA, H., OHBA, Y., MATSUMOTO, Y., YAMAMOTO, U., MOHRI, M., YAMAMOTO, H. & ORIGUCHI, H. 2005. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural

- heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1259-65.
- TOPALOGLU, S., ARAS, D., CAGLI, K., YILDIZ, A., CAGIRCI, G., CAY, S., GUNEL, E. N., BASER, K., BAYSAL, E., BOYACI, A. & KORKMAZ, S. 2007. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. *Heart Vessels*, 22, 328-34.
- WATANABE, H., TANABE, N., MAKIYAMA, Y., CHOPRA, S. S., OKURA, Y., SUZUKI, H., MATSUI, K., WATANABE, T., KURASHINA, Y. & AIZAWA, Y. 2006. ST-segment abnormalities and premature complexes are predictors of new-onset atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J*, 152, 731-5.
- WEINER, M. M., GRECO, M., KEVIN TSAI, W. & MITTNACHT, A. J. 2015. Inhibition of Premature Ventricular Contractions by Desflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 29, 1003-5.
- WEN, M. S., TANIGUCHI, Y., YEH, S. J., WANG, C. C., LIN, F. C. & WU, D. 1998. Determinants of tachycardia recurrences after radiofrequency ablation of idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol*, 81, 500-3.
- WU, M. H., SU, M. J. & SUN, S. S. 1997. Age-related propofol effects on electrophysiological properties of isolated hearts. *Anesth Analg*, 84, 964-71.
- WUTZLER, A., HUEMER, M., BOLDT, L. H., PARWANI, A. S., ATTANASIO, P., TSCHOLL, V. & HAVERKAMP, W. 2013. Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: impact of propofol and ketamine. *Europace*, 15, 1019-24.
- WUTZLER, A., MUELLER, A., LOEHR, L., HUEMER, M., PARWANI, A. S., ATTANASIO, P., BLASCHKE, F., STORM, C., BOLDT, L. H. & HAVERKAMP, W. 2014. Minimal and deep sedation during ablation of ventricular tachycardia. *Int J Cardiol*, 172, 161-4.
- YAMADA, T., MURAKAMI, Y., YOSHIDA, N., OKADA, T., TOYAMA, J., YOSHIDA, Y., TSUBOI, N., MUTO, M., INDEN, Y., HIRAI, M., MUROHARA, T., MCELDERRY, H. T., EPSTEIN, A. E., PLUMB, V. J. & KAY, G. N. 2007. Efficacy of electroanatomic mapping in the catheter ablation of premature ventricular contractions originating from the right ventricular outflow tract. *J Interv Card Electrophysiol*, 19, 187-94.
- ZHANG, J., WANG, Y., REN, X., HAN, Z., WANG, Y., CHEN, F. & HU, D. 2015. [The distribution of frequent premature ventricular contractions originated from left/right ventricular and characteristics of radiofrequency ablation]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*,

54, 607-11.

- ZHONG, L., LEE, Y. H., HUANG, X. M., ASIRVATHAM, S. J., SHEN, W. K., FRIEDMAN, P. A., HODGE, D. O., SLUSSER, J. P., SONG, Z. Y., PACKER, D. L. & CHA, Y. M. 2014. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm*, 11, 187-93.
- ZIPES, D. P., CAMM, A. J., BORGGREFE, M., BUXTON, A. E., CHAITMAN, B., FROMER, M., GREGORATOS, G., KLEIN, G., MOSS, A. J., MYERBURG, R. J., PRIORI, S. G., QUINONES, M. A., RODEN, D. M., SILKA, M. J., TRACY, C., BLANC, J. J., BUDAJ, A., DEAN, V., DECKERS, J. W., DESPRES, C., DICKSTEIN, K., LEKAKIS, J., MCGREGOR, K., METRA, M., MORAIS, J., OSTERESPEY, A., TAMARGO, J. L., ZAMORANO, J. L., SMITH, S. C., JR., JACOBS, A. K., ADAMS, C. D., ANTMAN, E. M., ANDERSON, J. L., HUNT, S. A., HALPERIN, J. L., NISHIMURA, R., ORNATO, J. P., PAGE, R. L. & RIEGEL, B. 2006. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J*, 27, 2099-140.

## **8 Danksagung**

Mein Dank gilt Prof. Dr. med. Stephan Willems, Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie des Universitären Herzzentrum Hamburg, dafür, dass ich an der Klinik unter seiner Leitung meine Dissertation schreiben durfte.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Boris Alexander Hoffmann und meiner Betreuerin Frau Dr. med. Julia Magdalena Moser für ihre freundliche Unterstützung bedanken. Sie waren mir zu jeder Zeit bei offenen Fragen behilflich und haben mich mit sehr viel Engagement bei der Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt.

Bei Frau Dr. Rosemarie Plätke, tätig im Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, bedanke ich mich für ihre ausführliche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung meiner Daten.

Ganz besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Vater für die Unterstützung während meiner gesamten Studienzeit. Ebenso herzlich bedanke ich mich bei meiner Schwester und meiner Mutter, die mir immer zur Seite standen.

## **9 Lebenslauf**

**„Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt“.**

## **10 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich 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.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....