

Aus dem
CharitéCentrum 11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp

Habilitationsschrift

Die Katheterablation von komplexen Herzrhythmusstörungen: Pathophysiologische Auswirkungen von Arrhythmien, Ablation und Sedierung

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Experimentelle Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Alexander Wutzler, M.A.

Eingereicht:	Januar 2014
Dekanin:	Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich
1. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Lars Eckardt
2. Gutachter/in:	Prof. Dr. med. Stephan Willems

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung	5
1.1. Der Stellenwert der Katheterablation in der Therapie komplexer Tachyarrhythmien	5
1.1.1. Vorhofflimmern	6
1.1.2. Ventrikuläre Tachykardien	7
1.2. Kardiale und systemische Auswirkungen von komplexen Ablationsprozeduren	8
1.2.1. Auswirkungen von Arrhythmien	9
1.2.2. Ablationsassoziierte Komplikationen	10
1.2.3. Effekte der Sedierung	10
1.3. Gegenstand und Ziele der Untersuchungen	12
2. Eigene Arbeiten	12
2.1. Untersuchungen zur interventionellen Therapie von Vorhofflimmern	12
2.1.1. Untersuchungen zu Hämodynamik und zerebraler Mikrozirkulation bei Vorhofflimmern	14
2.1.2. Hämodynamische, respiratorische und elektrophysiologische Aspekte der Vorhofflimmerablation unter Sedierung	22
2.1.3. Vorhofflimmerablation unter Sedierung bei älteren Patienten	29
2.1.4. Maßnahmen zur Verhinderung einer Ösophagusperforation	37
2.2. Untersuchungen zur interventionellen Therapie von ventrikulären Tachykardien	46
2.2.1. Hämodynamische, respiratorische und elektrophysiologische Aspekte der Ablation ventrikulärer Tachykardien unter Sedierung	46
2.3. Untersuchungen zur Anästhetikawirkung bei Ablationsprozeduren	58
2.3.1. Elektrophysiologische und hämodynamische Wirkungen von Anästhetika	58
2.3.2. Schmerzwahrnehmung und Patientenzufriedenheit	66
3. Diskussion	79
3.1. Arrhythmien	79
3.2. Katheterablation	80
3.3. Sedierung	82
4. Zusammenfassung	85
5. Literaturverzeichnis	87
Danksagung	96
Erklärung	97

Abkürzungen

AF	atrial fibrillation
ARVC	arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV	atrioventrikular
AVNRT	AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
AVRT	AV-Reentry-Tachykardie
CS	Coronarsinus
CTI	cavotrikuspidaler Isthmus
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ERPA	effektive Refraktärperiode des Atriums
FAT	fokale atriale Tachykardie
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ILVT	idiopathische Verapamil-sensitive linksventrikuläre Tachykardie
K	Kalium
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVOT	linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAD	mittlerer arterieller Druck
mg	Miligramm
Na	Natrium
NaCl	Natriumchlorid
N	Nervus
NIRS	Nahinfrarot-Spektrometrie
nm	Nanometer
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
PVP	Pulmonalvenenpotential
RVOT	rechtsventrikulärer Ausflusstrakt
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
SctO ₂	zerebrale Gewebeoxygenierung
SVT	supraventrikuläre Tachykardie
µg	Mikrogramm
VES	ventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern
VH-Flattern	Vorhofflattern

VT ventrikuläre Tachykardie
W Watt

1. Einleitung

1.1. Der Stellenwert der Katheterablation in der Therapie komplexer Tachyarrhythmien

Kardiale Arrhythmien mit supraventrikulärem oder ventrikulärem Ursprung treten abhängig vom Vorliegen einer kardialen Grunderkrankung in unterschiedlichen Altersgruppen mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Bis in die sechziger Jahre des letzten Jahrhunderts bestanden die Möglichkeiten zur Behandlung in der medikamentösen Therapie oder in der Durchführung vagaler Manöver. Später kamen die externe Kardioversion oder Defibrillation und die Möglichkeit der operativen Versorgung von Herzrhythmusstörungen hinzu. Zeitgleich wurden Techniken zur kathetergeführten elektrischen Stimulation des Herzens mit dem Ziel der Induktion und gezielteren Untersuchung von Tachyarrhythmien entwickelt. Nachdem im Rahmen einer Defibrillation bei liegenden Stimulationskathetern ein Katheter in Nähe des His-Bündels akzidentell durch die Defibrillationsenergie erhitzt und das AV-Knoten-Gewebe dauerhaft geschädigt wurde,¹ rückte seit den achtziger Jahren das Prinzip der gezielten thermischen Läsion von arrhythmogenen Myokardanteilen von endokardial mittels eines Ablationskatheters in den Fokus.

Seit den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts kommt die Katheterablation für nahezu jede Form der Tachyarrhythmie zum Einsatz.²⁻¹² Die Ablation wird dabei in der überwiegenden Zahl der Fälle in kurativer Absicht ausgeführt. Insgesamt hat die Einführung der Katheterablation die Behandlung tachykarder Herzrhythmusstörungen grundlegend verändert und erstmals die Möglichkeit der definitiven kurativen Behandlung von vielen Arrhythmien erschlossen.

Die Einteilung der Herzrhythmusstörungen in komplexe und nicht-komplexe Arrhythmien ist in der wissenschaftlichen Literatur nicht einheitlich und variiert von Studie zu Studie zum Teil erheblich. Dies kann abhängig von der gewählten Fragestellung auch sinnvoll sein. Im klinisch Alltag dagegen werden in der Regel die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) und die AV-Reentry-Tachykardie (AVRT) bei akzessorischer Leitungsbahn, sowie das vom cavotrikuspidalen Isthmus (CTI) abhängige Vorhofflattern als nicht-komplexe Tachykardien bezeichnet.^{2,3} Unter komplexen Arrhythmien werden Vorhofflimmern (VHF) und nicht CTI-abhängige atriale Tachykardien (AT), sowie ventrikuläre Tachykardien (VT) verstanden.^{2,3} Komplexe Ablationen sind entsprechend die Ablation zur Behandlung von VHF, nicht-CTI-abhängigen AT und VT. Ferner werden auch die Ablation im Bereich des Sinusknotens, epikardiale Ablationen und Ablationen bei Patienten mit kongenitalen Herzerkrankungen als komplexe Ablationen bezeichnet.^{2,3}

Im historischen Verlauf wurde in den achtziger und neunziger Jahren die Katheterablation

von AVNRT, akzessorischen Leitungsbahnen und CTI-abhängigem Vorhofflattern optimiert und in der klinischen Routine etabliert.⁴⁻⁶ Seit den neunziger Jahren wurden zunehmend Techniken zur elektrophysiologischen Untersuchung und Katheterablation von komplexen Arrhythmien entwickelt. Spätestens seit dem Beginn des neuen Jahrtausends sind auch Ablationsstrategien zur Behandlung komplexer supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien nicht mehr als experimentell anzusehen, sondern Bestandteil der klinischen Routine in der interventionellen Elektrophysiologie.⁷⁻¹²

Die Ablation komplexer Arrhythmien nimmt in der heutigen Rhythmologie einen sehr hohen Stellenwert ein und wird in ihrer Bedeutung in den nächsten Jahren weiter steigen. Die Gründe hierfür sind zum einen, dass komplexe Arrhythmien vor allem im höheren Lebensalter vorkommen, insbesondere VHF und ischämische VT. Durch die demografische Entwicklung in den nächsten Jahrzehnten ist mit einer Zunahme der Inzidenz von komplexen Arrhythmien zu rechnen. Gleichzeitig zeigen komplexe Arrhythmien eine deutlich höhere Rezidivneigung als nicht-komplexe Arrhythmien. Zweit- und Dritteingriffe sind nicht selten erforderlich und können nicht nur aufgrund eines Rezidivs der ursprünglichen Arrhythmie notwendig werden, sondern auch, weil sich im Bereich von unvollständigen Ablationslinien neue Reentry-Arrhythmien ausgebildet haben.^{9,11,12} Zudem zeigen Daten der letzten Jahre, dass auch Patienten mit relevanten Ko-Morbiditäten und Patienten in höherem Lebensalter von der Katheterablation profitieren. Dies konnte für Patienten mit VHF und Herzinsuffizienz gezeigt werden,^{13,14} sowie für ältere Patienten mit VHF.¹⁵ Die Katheterablation von Vorhofflimmern wird bereits als First-Line-Therapie für bestimmte Patientengruppen vorgeschlagen.¹⁶ Weiterhin sprechen bisherige Daten für sichere und effektive Ablation von VT auch bei älteren Patienten.¹⁷ Vielversprechend sind vor allem Arbeiten, die einen Nutzen der Katheterablation zur Verhinderung von ICD-Schocks bei Patienten mit VT und hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion zeigen.^{18,19}

Es ist zu erwarten, dass aufgrund der oben genannten Studienergebnisse und aufgrund der Entwicklung der interventionellen Techniken, welche z. B. durch Messung des Katheter-Anpressdrucks eine weitere Erhöhung der Sicherheit und Effektivität ermöglichen, die Indikation zur Ablation in Zukunft ausgeweitet und großzügiger gestellt werden kann. Hierzu ist allerdings eine genaue Kenntnis der pathophysiologischen Effekte von (intraprozedural auftretenden) Arrhythmien, Ablation und Sedierung erforderlich. Nur so kann das periinterventionelle Risiko eingeschätzt und die richtige Ablations-, Sedierungs- und Monitoringstrategie gewählt werden.

1.1.1. Vorhofflimmern

In den Industrienationen sind 1,5-2% der Gesamtbevölkerung von VHF betroffen, die

Tendenz ist steigend. Damit ist VHF die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung.¹⁶ Die Prävalenz steigt mit dem Alter auf 5 – 15% in der Altersgruppe der über Achtzigjährigen.¹⁶ Pathophysiologisch werden ektope Erregungszentren verantwortlich gemacht, welche hauptsächlich in den Pulmonalvenen lokalisiert sind und als Auslöser („Trigger“) fungieren. Als korrespondierendes Element auf Vorhofseite wird ein strukturell und funktionell verändertes Vorhofmyokard („Substrat“) postuliert. Das Vorhofmyokard wird durch Faktoren wie Dilatation, Fibrose- und Entzündungsprozesse, aber auch Arrhythmien selbst strukturell so verändert, dass es auf den Arrhythmie-Trigger umso leichter mit VHF reagiert, je länger die genannten Faktoren präsent sind.¹⁶ Das Prinzip der Ablation zur Behandlung des VHF ist die Pulmonalvenenisolation (PVI), also eine elektrische Diskonnektion der Pulmonalvenen vom Vorhofmyokard mittels Läsionslinien im linken Vorhof. Gegebenenfalls wird die PVI ergänzt durch die Ablation von fokalen extrapulmonalvenösen Triggern und durch die Applikation von linearen Läsionen im linken Vorhof, welche die kritische Myokardfläche, die zur Aufrechterhaltung von VHF nötig ist, vermindern sollen.^{11,16}

Das Spektrum der VHF-Patienten und der individuellen Erfolgsaussichten einer Ablation bei VHF ist relativ breit. Es reicht von strukturell herzgesunden Patienten ohne weitere Begleiterkrankungen (sog. „Lone-AF“ Patienten), bei denen lediglich die PV-Trigger eliminiert werden müssen, bis hin zu Patienten mit schwer strukturell geschädigten Herzen und schweren Komorbiditäten. Bei letztgenannten findet sich häufig ein ausgedehntes, biaurales Substrat mit hoher Wahrscheinlichkeit für Trigger außerhalb der PV. Daher fordern die aktuellen Leitlinien vor der Ablation bei VHF für die meisten Fälle einen gescheiterten medikamentösen Therapieversuch.^{11,16} Auch wenn die Leitlinien die Ablation derzeit nicht für alle Patienten als Erstlinien-Therapie ansehen, hat die PVI in der aktuellen Kardiologie eine immense Bedeutung. Zum einen, weil VHF Patienten einen großen Teil des kardiologischen Patientenguts ausmachen mit noch steigender Tendenz in den nächsten Jahren. Zum anderen, weil VHF medikamentös oft nicht oder nur für begrenzte Zeit beherrschbar ist und viele Patienten daher eine Ablation wünschen. Obwohl die Ablationsprozedur mit einer hohen akuten Erfolgsrate assoziiert ist (90%), kommt es im mittel- bis langfristigen Verlauf bei 20 - 40% der Patienten zum Rezidiv und zur Notwendigkeit eines Zweit- gelegentlich auch eines Dritteingriffs.^{9-11,16}

1.1.2. Ventrikuläre Tachykardien

Ventrikuläre Tachykardien (VT) und ventrikuläre Extrasystolen (VES) werden eingeteilt in idiopathische Formen, die ohne Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung auftreten, und in solche, die mit struktureller Herzerkrankung assoziiert sind.^{10,12}

Ähnlich wie bei den supraventrikulären Tachykardien (SVT) ist die Prognose der idiopathischen VT/VES zumeist gut und die Behandlung kann nach den klinischen Symptomen ausgerichtet werden. Diese bestehen in Palpitationen, Schwindel, Dyspnoe und gelegentlich Synkopen. Die Indikation zur Behandlung besteht bei signifikanter Einschränkung der Lebensqualität und bei Tachykardiomyopathie. Ursächlich für die Entstehung idiopathischer VT sind Areale mit gesteigerter Automatie oder getriggelter Aktivität im rechts- oder linksventrikulären Ausflusstrakt (RVOT bzw. LVOT) oder ein Reentry linksventrikulär im Bereich des Purkinje-Systems (Idiopathische Verapamil-sensitive linksventrikuläre Tachykardien, ILVT).^{10,12} Die Ablation der idiopathischen VT ist mit sehr guten Erfolgsraten durchführbar, diese werden mit 85 – 100% für die RVOT, 72 – 100% für die LVOT und >90% für die ILVT angegeben.^{10,12} Die Leitlinien sprechen eine Klasse I B Empfehlung für die primäre Ablation der RVOT/VES und der ILVT, sowie eine Klasse IIa B Empfehlung für die primäre Ablation von LVOT/VES aus.¹⁰

Mit struktureller Herzerkrankung assoziierte Formen der VT sind hauptsächlich die auf einer Myokardinfarkt Narbe beruhende VT, sowie VT, die auf eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), hypertrophe Kardiomyopathie (HCM) oder arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) zurückzuführen sind. Seltenerer Formen beruhen auf M. Chagas oder angeborenen Herzfehlern.^{10,12} Für die mit struktureller Herzerkrankung assoziierten Formen wird ein Ablationserfolg von 50 – 80% angegeben, wobei eine medikamentöse Therapie und eine ICD-Implantation ggf. zusätzlich erfolgen müssen.^{10,12} Nach den Leitlinien besteht eine Klasse I B Ablationsindikation bei unaufhörlichen („incessant“) VT, bei häufigen VT mit ICD-Schocks und bei langsamen VT im Grenzbereich der Detektionszone des ICD, sowie bei Bundle-Branch-Reentry-Tachykardien. Erwogen werden sollte eine Ablation zudem bei stabiler VT in der Postinfarktphase (Klasse IIa) und bei anderen VT-Formen bei struktureller Herzerkrankung (Klasse IIb).¹⁰

1.2. Kardiale und systemische Auswirkungen von komplexen Ablationsprozeduren

Im Rahmen von komplexen Ablationsprozeduren werden Interventionen und Manöver durchgeführt, welche die Physiologie des kardiovaskulären Systems beeinflussen. Hierzu gehört die Untersuchung von laufenden Arrhythmien mittels diagnostischer Katheter und Ablationskatheter (das „Kathetermapping“), die elektrophysiologische Stimulation und Induktion von Arrhythmien, sowie die akute Terminierung mittels Überstimulation oder Kardioversion.

Weiterhin werden während der Prozedur mehr oder weniger ausgedehnte Ablationsläsionen appliziert. Diese gezielte Myokardschädigung ist das eigentliche Ziel des Eingriffs und verändert die kardiale Elektrophysiologie. Die Ablation birgt Komplikationsgefahren, z. B.

durch zu ausgedehnte Läsionen und Verletzung von benachbarten Strukturen. Zudem werden komplexe Ablationen in Analgosedierung durchgeführt, um die technische Durchführbarkeit und die Schmerzfreiheit des Patienten sicherzustellen. Jede Form der Sedierung und Analgesie kann die (kardiovaskuläre) Physiologie auf zellulärer oder vaskulärer Ebene verändern und zu vielfältigen unerwünschten Wirkungen und Komplikationen führen. Im Folgenden werden die genannten Aspekte der komplexen Ablationsprozedur beleuchtet und ihre Auswirkungen untersucht.

1.2.1. Auswirkungen von Arrhythmien

Das Auftreten von Arrhythmien ist Teil nahezu jeder Ablationsprozedur. Hierbei können Arrhythmien sowohl durch gezielte Manöver induziert werden, als auch akzidentell durch Katheterstimulation oder Katheterpositionierung.²⁰⁻²² Zudem kann die Arrhythmie spontan auftreten, z. B. ein VHF oder häufige VES. Eine Sonderform stellen solche Arrhythmien dar, die während der Ablation aus einer bereits laufenden Rhythmusstörung entstehen, z. B. atriale Tachykardien im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation.⁹ Bei den Arrhythmien sind diejenigen, welche Ziel der Ablation sind, von zusätzlichen („Bystander“-)Arrhythmien unklarer Signifikanz zu unterscheiden. So kann zum Beispiel bei einem Patienten im Rahmen der Ablation einer AVNRT das gehäufte Auftreten von VES auffallen. Die Entscheidung, welche Arrhythmie klinisch die führende ist, ist in der Regel unproblematisch, kann in Einzelfällen jedoch schwierig sein. In jedem Fall muss vor einer Ablation eine sorgfältige Anamnese und wenn möglich die EKG-Dokumentation unter der vom Patienten berichteten Symptomatik erfolgen. Die nachteiligen Effekte mehrerer Arrhythmien, die abwechselnd auftreten, können sich natürlich potenzieren.

Weiterhin geht nahezu jede Form der Ablation mit einer elektrischen Stimulation einher.²⁰⁻²² Dies kann – z. B. bei der Ablation von VT oder akzessorischer Leitungsbahnen – auch eine schnelle ventrikuläre Stimulation erfordern, welche über gesamten Prozedurverlauf mit Unterbrechungen immer wieder durchgeführt werden muss.^{12,22} Sowohl die während der Prozedur auftretenden Arrhythmien, als auch die Katheterstimulation verändern den physiologischen Kontraktionsablauf und verändern die Hämodynamik. Dies kann abhängig von Ko-Morbiditäten und vorbestehender kardialer Schädigung drastische Auswirkungen haben. So konnte gezeigt werden, dass Kammerflimmern, aber auch VT und SVT zu Veränderungen der zerebralen Mikrozirkulation führen.²³⁻²⁵ Zudem wurde gezeigt, dass auch stabile, hämodynamisch tolerierte ventrikuläre Tachykardien mit einer signifikanten Mortalität assoziiert sind.²⁶ Einer der Gründe hierfür könnten repetitive Gewebeischämien sein. Zudem ist bekannt, dass auch supraventrikuläre Tachykardien bei Patienten mit bedeutenden Komorbiditäten oder in Stresssituationen, z. B. bei Intensivpatienten, mit einer

Erhöhung der Mortalität einhergehen.²⁷ Die Hauptdeterminanten der hämodynamischen Änderungen während Arrhythmien sind die diastolische Füllung²⁸ und die vorbestehende ventrikuläre Dysfunktion.²⁹ Die diastolische Füllung kann während sehr schneller Herzfrequenzen bei VHF und VT signifikant reduziert sein. Zudem weisen vielen Patienten mit komplexen Arrhythmien eine strukturelle Herzerkrankung und eine linksventrikuläre Dysfunktion auf. Bislang ist unklar, ob komplexe Ablationsprozeduren aufgrund der während der Arrhythmien oder der Arrhythmie-Induktion auftretenden hämodynamischen Änderungen über den gesamten Prozedurverlauf zu signifikanten hämodynamischen Einschränkungen, Oxygenierungsdefiziten und zu Gewebeischämie mit Laktaterhöhung führen.

1.2.2. Ablationsassoziierte Komplikationen

Komplikationen, die direkt auf die Ablation, d. h. auf die thermische Schädigung von Herzmuskelgewebe, zurückzuführen sind, sind die direkte Verletzung des Herzmuskels mit nachfolgendem Perikarderguss oder –tamponade, die akzidentelle Schädigung gesunder Strukturen des Reizleitungssystems (z. B. des AV-Knotens) oder von Nerven in unmittelbarer Nachbarschaft zum Ablationsgebiet (z. B. des N. phrenicus). Weiterhin sind thrombembolische Komplikationen aufgrund von Thrombenbildung an Katheter oder Myokard möglich.

Obwohl das Risiko für Komplikationen während der Ablation als insgesamt gering einzuschätzen ist, ist gerade bei komplexen Prozeduren im linken Vorhof oder im Ventrikel bei Patienten mit vorbestehender kardialer und/oder systemsicher Erkrankung mit einer signifikanten Erhöhung des periinterventionellen Risikos zu rechnen.¹⁰⁻¹² Naturgemäß müssen komplexe und langwierige Eingriffe wie die Ablation von persistierendem VHF oder die Ablation ischämischer VT in einem Patientenkollektiv durchgeführt werden, bei dem bereits eine signifikante Schädigung des Herzmuskels vorliegt. Patienten mit struktureller Herzerkrankung weisen ein entsprechend höheres Risiko für ablationsassoziierte Komplikationen wie eine Perforation oder ein thrombembolisches Ereignis auf. Zudem wird bei längerer Ablationsdauer eine z. T. beträchtliche Menge an Spülflüssigkeit (0,9%ige NaCl-Lösung) verabreicht, da der Ablationskatheter und die linksatrial, bzw. linksventrikulär liegenden Schleusen kontinuierlich gespült werden. Dies kann zu einer erheblichen Volumenbelastung führen und Elektrolytverschiebungen nach sich ziehen.

1.2.3. Effekte der Sedierung

Komplexe Ablationen sind mit langer Prozedurdauer und häufig auch mit Applikation ausgedehnter Ablationsläsionen assoziiert. Gleichzeitig kommen bei nahezu allen

komplexen Ablationen computergestützte Navigationssysteme zum Einsatz. Diese ermöglichen eine dreidimensionale Rekonstruktion der entsprechenden Herzkammer und werden genutzt, um die Strahlenexposition zu minimieren und um kritische Punkte und Ablationslinien zu markieren.^{11,12} Zur verlässlichen Funktion dieser Systeme ist eine Immobilisation des Patienten über die gesamte Prozedurdauer notwendig. Zudem ist bekannt, dass Patientenbewegungen und Atemexkursionen die Katheterstabilität und den Anpressdruck des Katheters am Gewebe verändern.³⁰ Hierdurch kann es einerseits aufgrund eines verminderten Anpressdrucks zu Minderung des Ablationserfolges, andererseits aufgrund eines erhöhten Anpressdrucks zur Verletzung des Myokards und angrenzender Strukturen kommen.

Zur Sedierung und Analgesie stehen verschiedene Anästhesie-Formen zur Verfügung. Nach aktueller Literatur werden weltweit die meisten komplexen Ablationsprozeduren in tiefer Sedierung (*Deep Sedation*)³¹ oder in Generalanästhesie durchgeführt.^{11,12,32,33} In Deutschland werden Prozeduren derzeit vornehmlich in tiefer Sedierung durchgeführt, während in den USA Prozeduren häufig in Allgemeinnarkose durchgeführt werden.

Jede Form der Narkose stellt ein vom Eingriff unabhängiges Risiko für Komplikationen dar. An erster Stelle stehen hierbei Atemwegskomplikationen und hämodynamische Komplikationen. Weitere mögliche Komplikationen ergeben sich aus spezifischen Reaktionen auf die eingesetzten Substanzen, z. B. das Propofol-Infusions-Syndrom nach Propofolsedierung.³⁴ Aufgrund der Altersstruktur und der damit erhöhten Wahrscheinlichkeit für pulmonale, renale und kardiale Komorbiditäten sind Patienten, die sich einer komplexen Ablation unterziehen, besonders gefährdet, eine Sedierungskomplikation zu erleiden. Neben den eigentlichen Komplikationen der Sedierung spielen auch die elektrophysiologischen Wirkungen von Anästhetika eine wichtige Rolle bei der intraprozeduralen Diagnostik und Erfolgskontrolle. Verschiedene Wirkungen auf das Reizleitungssystem und auf die Induktion, bzw. Terminierung von Arrhythmien sind vor allem für Propofol beschrieben.³⁵ Zudem könnte durch die Analgosedierung auch die Diagnostik schwerer Komplikationen verschleiert werden. So ist die klinische Diagnostik von neurologischen Komplikationen unter Sedierung nur sehr eingeschränkt möglich. Daneben könnten auch kardiovaskuläre Komplikationen, wie z. B. ein Myokardinfarkt oder eine Myokardperforation, nur verzögert diagnostiziert werden. Die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigen weiterhin, dass die Sedierungstiefe einen Einfluss auf die Ausprägung der (erwünschten) Ablationsläsion, sowie auf die Ausprägung von unerwünschten Läsionen hat. So wurde berichtet, dass bei PVI unter tiefer Sedierung im Vergleich zur Allgemeinanästhesie die Rezidivrate erhöht ist,³⁶ jedoch weniger Ösophagusläsionen auftreten.³⁷ Diese Ergebnisse legen nahe,

dass die Allgemeinanästhesie einen besseren Katheter-Gewebe-Kontakt zulässt, dies allerdings auf Kosten einer höheren Verletzungsgefahr.

1.3. Gegenstand und Ziele der Untersuchungen

Die Katheterablation ist eine effektive Therapiemaßnahme für eine Vielzahl von kardialen Tachyarrhythmien und ist in den entsprechenden Leitlinien als Erst- oder Zweitlinientherapie etabliert. Während die Ablation von SVT in Abwesenheit einer strukturellen Herzerkrankung im allgemeinen schnell und sicher ohne hohe Komplikationsrate durchführbar ist, stellen komplexe Ablationsprozeduren von VT und VHF hohe Anforderungen an Personal und Technik. In den nachfolgenden Arbeiten wurden pathophysiologische Aspekte von Ablationsprozeduren untersucht. Schwerpunkt lag hierbei einerseits auf den direkten hämodynamischen Auswirkungen von Arrhythmien, zum anderen auf den hämodynamischen und elektrophysiologischen Effekten von verschiedenen Sedierungsregimes. Zudem wurde der Einfluss des Lebensalters auf die genannten Effekte untersucht. Die Schwerpunkte der durchgeführten Arbeiten waren:

I. Untersuchungen zur Sicherheit der Vorhofflimmerablation unter Sedierung

II. Untersuchungen zur Sicherheit der Ablation ventrikulärer Tachykardien unter Sedierung

III. Untersuchungen zu elektrophysiologischen und hämodynamischen Wirkungen und zur periprozeduralen Effektivität von Anästhetika

2. Eigene Arbeiten

2.1. Untersuchungen zur interventionellen Therapie von Vorhofflimmern

Die Katheterablation zur Behandlung des Vorhofflimmerns nimmt in der aktuellen interventionellen Elektrophysiologie aufgrund der hohen Patientenzahl und Eingriffsrate eine herausragende Stellung ein. Alle bisher genannten Aspekte von komplexen Ablationsprozeduren treffen auf die VHF-Ablation zu. Es handelt sich um eine relativ ausgedehnte Ablation. Die Länge der Ablationslinien begünstigt das Auftreten von ablationsassoziierten Arrhythmien, da sich im Bereich inkompletter Läsionen Reentry-Tachykardien ausbilden können. Es ist, vor allem bei Patienten mit persistierendem VHF,

nicht ungewöhnlich, dass sich während der Ablation aus dem VHF eine ablationsassoziierte Tachykardie entwickelt, welche andere Charakteristika aufweist und andere hämodynamische Auswirkungen hat.^{9,11}

Aufgrund des transeptalen Zugangsweges und der Nähe des Ablationsgebiets zu linkem Herzohr, Ösophagus und Nervus phrenicus ist die Ablation neben der grundsätzlichen Gefahr der Myokardperforation und der Perikardtamponade noch mit der besonderen Gefahr der Verletzung der genannten Strukturen und nachfolgend eines Apoplex, einer atrioösophagealen Fistel, bzw. einer Zwerchfelllähmung verbunden. Weiterhin wird die Ablation in tiefer Sedierung mit Verwendung eines Navigationssystems durchgeführt, was Sedierungskomplikationen möglich macht. Das Vorhofflimmern ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters, wodurch relevante Komorbiditäten im Patientenkollektiv wahrscheinlicher werden und zudem Veränderungen der Pharmakokinetik zu beachten sind. Ziel der folgenden Arbeiten war es, die genannten Aspekte der Katheterablation bei VHF zu untersuchen.

2.1.1. Untersuchungen zu Hämodynamik und zerebraler Mikrozirkulation bei Vorhofflimmern

Wutzler A, Nee J, Boldt LH, Kühnle Y, Gräser S, Schröder T, Haverkamp W, Storm C.

Improvement of cerebral oxygen saturation after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation.

Europace. 2013 Jul 31 (doi: 10.1093/europace/eut246)

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der klinischen Routine umfasst das Monitoring von Patienten mit Arrhythmien während Ablationsprozeduren das EKG-Monitoring, die peripher gemessene SaO₂ und die Messung des arteriellen Blutdrucks. Dennoch können Arrhythmien gerade bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung mit einer signifikanten Verschlechterung verschiedener Organfunktion einhergehen und unter Umständen auch zu bleibenden Endorganschäden führen. Die Beeinflussung der zerebralen Funktion spielt hierbei eine besondere Rolle, da in den letzten Jahren gezeigt werden konnte, dass Vorhofflimmern mit kognitiver Einschränkung assoziiert ist.^{38,39}

Ziel der folgenden Untersuchungen war es, zu evaluieren, ob Vorhofflimmern zu zerebralen Mikrozirkulationsstörungen führt, welche mit dem Standardmonitoring nicht erfasst werden. Zur Messung der zerebralen Mikrozirkulation wurde die nicht-invasive Nahinfrarot-Spektrometrie (NIRS) eingesetzt. Die NIRS ist ein in der klinischen Routine etabliertes Verfahren, welches bislang vor allem in der Anästhesie zur Abschätzung der Narkosetiefe und zur Ermittlung von zerebralen Perfusions- und Oxygenierungsdefiziten in der kardiovaskulären Chirurgie eingesetzt wird.⁴⁰ Der Einsatz der NIRS zum Monitoring kardialer Arrhythmien wurde bislang nicht systematisch untersucht. Bei der NIRS werden – ähnlich wie bei der Pulsoxymetrie - unterschiedliche Spektraleigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin genutzt.⁴¹ Eine Lichtquelle sendet dabei Licht im nahen Infrarot-Spektrum (Wellenlänge 700 – 1000 nm) in das zu untersuchende Gewebe. Abhängig vom Oxygenierungsstatus des im Gewebe vorhandenen Hämoglobins wird das ausgesendete Licht absorbiert. An einem Sensor kann dann das resultierende Licht-Spektrum gemessen und zur Bestimmung der Gewebeoxygenierung genutzt werden.⁴¹ Ein Absinken der Gewebeoxygenierung von einem stabilen Basiswert wird auf eine erhöhte Sauerstoffextraktion aufgrund von Perfusionsdefiziten zurückgeführt.⁴² Zur Erfassung der zerebralen Mikrozirkulation werden je ein Sensor auf der rechten und der linken Stirnhälfte des Patienten angebracht, um die SctO₂ beider Hemisphären abzugreifen. Der Wert wird in Prozent Sauerstoffsättigung angegeben.

In die Studie wurden 30 Patienten mit Vorhofflimmern eingeschlossen, bei denen eine elektrische Kardioversion geplant war. Vor, während und nach der Kardioversion erfolgte die kontinuierliche Messung von bifrontaler SctO₂, SaO₂ und arteriellem Blutdruck. Ziel war es, Änderungen in den genannten Parametern nach Herstellung des Sinusrhythmus im Vergleich zu den Werten unter VHF zu ermitteln. Hierzu wurden die Werte von Patienten vor und nach erfolgreicher Kardioversion (n=20, Alter 67,7 + 10,2 Jahre, 50% männlich) erhoben. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, bei denen die Kardioversion frustriert verlaufen war und VHF weiter bestand (n=10, Alter 64,2 + 7,7 Jahre, 80% männlich). Bei den Patienten, bei denen die Kardioversion erfolgreich war, zeigte sich ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikanter Anstieg der SctO₂-Werte (rechtsfrontal 3,25 + 2,5 % versus -0,13 + 0,52 %, p = 0,001; linksfrontal 4,27 + 3,56 versus -0,38 + 2,4%, p = 0,001). Demgegenüber unterschieden sich die Veränderungen der SaO₂- und Blutdruckwerte zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Das NIRS-Monitoring ist in der Lage, Änderungen der SctO₂ nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus zu detektieren, welche mittels Standardmonitoring nicht erfasst werden. Die Ergebnisse weisen auf ein zerebrales Oxygenierungsdefizit unter VHF hin. In der klinischen Anwendung könnte NIRS-Monitoring eingesetzt werden, um bei Patienten im Sinusrhythmus, welche ein hohes Risiko für VHF-Episoden aufweisen, zerebrale Oxygenierungsdefizite unter VHF frühzeitig zu erkennen und diese Information in die Entscheidungsfindung über Art und Zeitpunkt einer rhythmisierenden Therapie einfließen zu lassen. Zudem kann NIRS-Monitoring während Ablationsprozeduren dazu genutzt werden, kritische Änderungen der zerebralen Oxygenierung zu detektieren und zur Entscheidung über die Induktion oder die Terminierung einer Arrhythmie heranzuziehen.

Improvement of cerebral oxygen saturation after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation.

Wutzler A, Nee J, Boldt LH, Kühnle Y, Gräser S, Schröder T, Haverkamp W, Storm C.

Europace. 2014 Feb;16(2):189-94. doi: 10.1093/europace/eut246.

2.1.2. Hämodynamische, respiratorische und elektrophysiologische Aspekte der Vorhofflimmerablation unter Sedierung

Wutzler A, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Boldt LH, Herberger E, Hohenbichler K, Dietz R, Haverkamp W.

Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation. Pacing and Clinical Electrophysiology. 2012 Jan;35(1):38-43.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Eingeschlossen wurden 316 Patienten (Alter 59 + 10 Jahre, 68 % männlich), bei denen insgesamt 424 Katheterablationen zur Behandlung des Vorhofflimmerns unter Sedierung mit Propofol in Kombination mit Midazolam und Piritramid durchgeführt wurden. Ziel der Untersuchung war es, die Inzidenz von ablationsassoziierten Komplikationen und Sedierungskomplikationen unter prolongierter Propofolinfusion zu ermitteln. Dabei wurde auch untersucht, ob die Symptomatik von Komplikationen durch die Sedierung verschleiert und die adäquate Behandlung dadurch verzögert wird. Weiterhin wurde der Effekt von Sedierung und Ablation auf die Blutgas- und Serumelektrolytzusammensetzung untersucht, um ggf. Einflüsse auf die Induzierbarkeit von Arrhythmien abschätzen zu können.

Die Ergebnisse zeigten bei komplikationslos verlaufenen Prozeduren keine anhaltenden schweren Änderungen der Vitalparameter oder der Serumelektrolytzusammensetzung, die eine spezifische Intervention wie erweitertes Atemwegsmanagement, Katecholamintherapie o. ä. notwendig machten. Sedierungskomplikationen traten nicht auf.

Insgesamt traten 8 Komplikationen der Ablation auf (eine koronare Luftembolie, ein Myokardinfarkt, vier Perikardergüsse, zwei Perikardtamponaden). Jede Komplikation äußerte sich durch klinische Symptomatik (Unruhe, Schmerz) und wurde Anhand der Klinik und der Änderung der Vitalparameter diagnostiziert.

Die Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass die prozedurale tiefe Sedierung (Deep Sedation) mit Propofol in Kombination mit Midazolam und Piritramid während der VHF-Ablation sicher durchführbar ist.

Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation.

Wutzler A, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Boldt LH, Herberger E, Hohenbichler K, Dietz R, Haverkamp W.

Pacing Clin Electrophysiol. 2012 Jan;35(1):38-43. doi: 10.1111/j.1540-8159.2011.03260.x.

2.1.3. Vorhofflimmerablation unter Sedierung bei älteren Patienten

Wutzler A, Loehr L, Huemer M, Parwani AS, Steinhagen-Thiessen E, Boldt LH, Haverkamp W.

Deep Sedation during Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Elderly Patients. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology. 2013 Nov;38(2):115-21.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In der Studie sollte ermittelt werden, ob sich die Komplikationsraten bei Katheterablation zur Behandlung des VHF unter propofolbasierter tiefer Sedierung in verschiedenen Altersgruppen unterscheiden. Hierzu wurden 401 Patienten (Alter $61,4 \pm 11,1$ Jahre, 66,3 % männlich) in die Studie eingeschlossen und in drei Altersgruppen unterteilt. Die Patienten in Gruppe A waren ≤ 50 Jahre alt ($n = 73$), die Patienten in Gruppe B waren 51 -74 Jahre alt ($n = 275$) und die Patienten in Gruppe C waren ≥ 75 Jahre alt ($n = 53$).

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Auftreten von intraprozeduralen Komplikationen (Gruppe A: 1,4 %, Gruppe B: 1,1 %, Gruppe C: 3,7 %; $p = 0,336$). Trotz eines signifikant stärkeren Abfalls des systolischen Blutdrucks unter Sedierung in Gruppe C (Gruppe A: $15,5 \pm 9,5$ mmHg, Gruppe B: $18,9 \pm 16,3$ mmHg, Gruppe C: $32,3 \pm 15,5$ mmHg; $p < 0,001$) wurde keine anhaltende Hypotonie beobachtet. Die Rate von sonstigen Komplikationen (Delir, Infektionen der Atemwege, Nierenversagen) war signifikant höher in Gruppe C (9,4 %), im Vergleich zu Gruppe A (keine sonstigen Komplikationen) und Gruppe B (2,2 %, $p = 0,004$). Sämtliche Komplikationen konnten ohne schwere Folgeschäden behandelt werden.

Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Annahme der prozeduralen Sicherheit der Katheterablation unter tiefer Sedierung in den untersuchten Altersgruppen. In der Gruppe der Patienten, welche 75 Jahre und älter waren, traten im weiteren stationären Aufenthalt häufiger ein Delir, Infektionen der Atemwege und ein Nierenversagen auf. Dies spiegelt die insgesamt höhere Inzidenz der genannten Erkrankungen in dieser Altersgruppe wieder. Die Häufigkeit der genannten Erkrankungen in unserem Studienkollektiv war vergleichbar mit den Angaben aus anderen in dieser Altersgruppe durchgeführten Studien.

Deep sedation during catheter ablation for atrial fibrillation in elderly patients.

Wutzler A, Loehr L, Huemer M, Parwani AS, Steinhagen-Thiessen E, Boldt LH, Haverkamp W.

J Interv Card Electrophysiol. 2013 Nov;38(2):115-21. doi: 10.1007/s10840-013-9817-3.

2.1.4. Maßnahmen zur Verhinderung einer Ösophagusperforation

Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, **Wutzler A**, Huemer M, Blaschke D, Herberger E, Haverkamp W.

Findings and outcome of fluoroscopic visualization of the oesophageal course during catheter ablation of atrial fibrillation.

Europace. 2011 Jun;13(6):796-802.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Katheterbehandlung des VHF mittels PVI ist die Applikation von transmuralen, dauerhaften Läsion grundlegende Voraussetzung für einen anhaltenden Therapieerfolg. Allerdings ist die RF Applikation durch die Gefahr der Myokardperforation limitiert. Die penetrierende Läsion der Vorhofwand ist insbesondere im Bereich der direkten Nachbarschaft von Atrium und Ösophagus gefürchtet, da es hier zur Ausbildung einer atrio-ösophagealen Fistel kommen kann. Dieses Krankheitsbild ist durch häufig schleichenden Beginn und zunächst unspezifische Symptome gekennzeichnet, wird häufig verzögert diagnostiziert und ist mit einer hohen Letalität vergesellschaftet.

In dieser Studie sollten die topografischen Beziehungen zwischen Ösophagus und Atrium untersucht werden. Es wurde evaluiert, ob eine Veränderung der Ablationsstrategie aufgrund des Ösophagusverlaufs zu einer Veränderung des Ablationserfolgs führt. Hierzu wurden 214 Patienten untersucht, bei denen eine PVI aufgrund von VHF durchgeführt wurde. Die Darstellung des Ösophagusverlaufs erfolgte intraprozedural mit einer Magensonde. Unter Durchleuchtung wurden Verlauf des Ösophagus und die Position des Ablationskatheters, sowie der Abstand zwischen Katheterspitze und Ösophagus ermittelt. Falls der Ösophagus auf der zirkumferenziellen Ablationslinie vor dem Ostium der rechten oder linken Pulmonalvenen verlief, wurde auf eine volle zirkumferenzielle Ablation in diesem Bereich verzichtet und ein segmentaler Ansatz gewählt, d. h. es wurde am PV-Ostium nur dort ablatiert, wo der in der Pulmonalvene liegende Lasso-Katheter ein Pulmonalvenenpotential (PVP) zeigte. Zudem wurde die Ablationsenergie auf 25-30 W begrenzt.

Es zeigte sich, dass der Abstand zwischen Katheterspitze und Ösophagus an der Hinterwand des linken Vorhofs insgesamt gering ist ($2,9 \pm 1,9$ mm und $2,5 \pm 1,2$ mm für die oberen und unteren PV). Die Modifikation der Ablationsstrategie bei ösophagusnaher Ablation war bei 76,6 % der Patienten notwendig. Eine atrio-ösophageale Fistel trat im untersuchten Kollektiv nicht auf. Die Modifikation der Ablation war mit einer signifikant höheren Rezidivrate nach einer Prozedur (54,9 vs. 72,0 %, $P = 0,03$), bzw. nach 1-3 Prozeduren (85,4 vs. 96,0%, $P = 0,04$) vergesellschaftet. Der Nachverfolgungszeitraum

betrug im Mittel 13 ± 10 Monate.

Die Ergebnisse zeigen, dass der Ösophagus in der Mehrzahl der Fälle nah am Ablationsgebiet verläuft. Modifikationen der Ablation in diesen Bereichen kann zur Prävention von Komplikationen eingesetzt werden, führt allerdings zu einer signifikant höheren Rezidivrate.

Findings and outcome of fluoroscopic visualization of the oesophageal course during catheter ablation of atrial fibrillation.

Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, Wutzler A, Huemer M, Blaschke D, Herberger E, Haverkamp W.

Europace. 2011 Jun;13(6):796-802. doi: 10.1093/europace/eur046.

2.2. Untersuchungen zur Katheterablation von ventrikulären Tachykardien

2.2.1. Hämodynamische, respiratorische und elektrophysiologische Aspekte der Ablation ventrikulärer Tachykardien unter Sedierung

Wutzler A, Mueller A, Leohr L, Huemer M, Parwani AS, Attanasio P, Blaschke F, Storm C, Boldt LH, Haverkamp W.

Minimal and Deep Sedation during Ablation of Ventricular Tachycardia

International Journal of Cardiology. (Manuskript akzeptiert am 31. Dezember 2013)

Zusammenfassung der Ergebnisse

Ventrikuläre Tachykardien (VT) und ventrikuläre Extrasystolen (VES) sind häufig mit einer strukturellen Herzerkrankung und einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion assoziiert. Entsprechend weist das Patientenkollektiv, das einer VT-Ablation unterzogen wird, ein erhöhtes periprozedurales Risiko auf. Andererseits gibt es auch ventrikuläre Arrhythmien, die ohne Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung auftreten und bei jungen, sonst gesunden Patienten vorkommen können. Die Ablation von VT bei Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung ist in der Regel komplexer und weist eine längere Untersuchungsdauer auf. Die Gründe hierfür sind zum einen das ausgedehntere ventrikuläre Substrat bei struktureller Herzerkrankung, zum anderen die Tatsache, dass diese Patienten die VT hämodynamisch schlechter tolerieren und somit nicht immer unter laufender Tachykardie untersucht und ablatiert werden können. In diesen Fällen müssen alternative Mappingstrategien zum Einsatz kommen, wie beispielsweise Voltage-Mapping, Pace-Mapping und Mapping von lokalen abnormen ventrikulären Signalen im Sinusrhythmus. Häufig führt erst die Kombination verschiedener Strategien mit entsprechend längerer Untersuchungsdauer zum Erfolg. Aufgrund der langen und komplexen Prozedur ist eine tiefe Analgosedierung (z. B. mit Propofol) der Patienten zur Immobilisation und Schmerztherapie notwendig. Die Analgosedierung kann allerdings zur weiteren hämodynamischen Instabilität der Patienten führen und einen bedeutenden Risikofaktor darstellen. Zusätzlich verändern viele Anästhetika, u. a. auch Propofol, die elektrischen Leitungseigenschaften des Myokards. Eine erschwerte Auslösbarkeit von VT unter Propofol-basierter tiefer Sedierung könnte Mapping und Erfolgskontrolle der Ablation erschweren.

Ziel der Studie war es, zu evaluieren, ob tiefe Sedierung mit Propofol und Midazolam im Gegensatz zu minimaler Sedierung mit Midazolam bei ventrikulären Tachykardien zum gehäuftem Auftreten von hämodynamischen, respiratorischen oder

ablationsassoziierten Komplikationen führt. Zudem sollte untersucht werden, ob sich die Induzierbarkeit von VT unter beiden Sedierungsstrategien unterscheidet.

Hierzu wurden 120 Patienten untersucht, bei denen eine VT-Ablation in tiefer Sedierung mit Propofol/Midazolam (n=78) oder in minimaler Sedierung mit Midazolam (n=42) durchgeführt wurde. Erwartungsgemäß waren in der Gruppe, welche unter tiefer Sedierung ablatiert wurde, signifikant mehr Patienten mit VT aufgrund einer strukturellen Herzerkrankung (88,1 versus 62,8%, $p=0,011$). Dennoch kam es in dieser Gruppe nicht zu signifikant häufigerem Auftreten von Hypotonie, Hypoxie oder prozeduralen Komplikationen. Die Komplikationsrate im gesamten Kollektiv war gering (3,3 %). Die Induzierbarkeit war zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich: insgesamt traten nur vier Fälle auf, in denen die Zielarrhythmie nicht Induzierbar war. Ein Fall (2,4%) trat in der Gruppe unter minimaler Sedierung auf, 3 Fälle (3,8%) in der Gruppe unter tiefer Sedierung ($p=0,67$).

Die Ergebnisse stützen die Annahme, dass die tiefe Sedierung mit Propofol und Midazolam unter adäquatem Monitoring auch bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung und vorbestehender Einschränkung der LVEF sicher angewendet werden kann. Es zeigt sich keine Häufung von Komplikationen und keine Einschränkung der prozeduralen Effektivität.

Minimal and deep sedation during ablation of ventricular tachycardia.
Wutzler A, Mueller A, Loehr L, Huemer M, Parwani AS, Attanasio P,
Blaschke F, Storm C, Boldt LH, Haverkamp W.
Int J Cardiol. 2014 Mar 1;172(1):161-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.12.175.

2.3. Untersuchungen zur Anästhetikawirkung bei Ablationsprozeduren

2.3.1. Elektrophysiologische und hämodynamische Wirkungen von Anästhetika

Wutzler A, Huemer M, Boldt LH, Parwani AS, Attanasio P, Tscholl V, Haverkamp W.

Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: impact of propofol and ketamine.

Europace. 2013 Jul;15(7):1019-24.

Zusammenfassung der Ergebnisse

Zur Immobilisation des Patienten und zur Verhinderung von Schmerzen werden Ablationsprozeduren unter Sedierung durchgeführt. Propofol ist ein Standardmedikament, welches in Kombination mit Midazolam zur periinterventionellen Sedierung in der interventionellen Elektrophysiologie eingesetzt wird. Allerdings wurden unter Propofol Hypotonie, Bradykardie und die Terminierung von Tachyarrhythmien beschrieben. Demgegenüber ist Ketamin ein Anästhetikum mit sympathomimetischen Eigenschaften, welches ebenfalls in Kombination mit Midazolam zur prozeduralen Sedierung eingesetzt werden kann. Ziel der Studie war es, die Wirkungen von Propofol/Midazolam auf Blutdruck, Herzfrequenz, atriale Leitungszeit, Sinus- und AV-Knotenfunktion im Vergleich zu Ketamin/Midazolam zu ermitteln. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, bei denen die Messung unter Midazolam ohne Kombination mit einem Anästhetikum durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden 31 Patienten untersucht. Zehn Patienten wurden unter tiefer Sedierung mit Propofol/Midazolam untersucht, 9 Patienten erhielten die Kombination aus Ketamin und Midazolam zur Erreichung einer tiefen Sedierung, und 12 Patienten erhielten Midazolam ohne Kombination mit einem Anästhetikum. Es wurde eine elektrophysiologische Untersuchung mit Bestimmung der Herzfrequenz, der Sinusknoten-Erholungszeit, des Wenckebachpunktes, der atrialen Leitungszeit und der Bestimmung der effektiven Refraktärperiode von Atrium und AV-Knoten, sowie der Signalbreite in Vorhof nach Extrastimulus-Testung durchgeführt. Zusätzlich wurde der systolische und diastolische Blutdruck kontinuierlich gemessen. Die elektrophysiologische Untersuchung wurde vor Medikation durchgeführt und anschließend unter Medikation mit Propofol/Midazolam, beziehungsweise Ketamin/Midazolam oder Midazolam ohne Kombination wiederholt. Veränderungen der gemessenen Parameter wurden ermittelt und anschließend zwischen den Gruppen verglichen.

Es zeigte sich eine signifikante Verkürzung der atrialen Leitungszeit, erniedrigte effektive Refraktärperiode des Atriums (ERPA), eine kürzere atriale Signaldauer nach Applikation

eines Extrastimulus, eine erhöhte Herzfrequenz und erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte unter Ketamin/Midazolam im Vergleich zur Messung unter Propofol/Midazolam oder Midazolam ohne Kombination. Es konnte keine signifikante Wirkung auf die Sinusknoten-Erholungszeit oder den Wenckebachpunkt festgestellt werden. Die beobachteten Effekte sind konsistent mit früher publizierten experimentellen Daten an isolierten Kardiomyozyten.

Zusammenfassend kann Ketamin als Anästhetikum vorteilhaft sein bei Patienten mit vorbestehender Hypotonie oder Bradykardie oder bei Patienten, bei denen im Untersuchungsverlauf hämodynamische Instabilität erwartet wird.

Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: impact of propofol and ketamine.

Wutzler A, Huemer M, Boldt LH, Parwani AS, Attanasio P, Tscholl V, Haverkamp W.

Europace. 2013 Jul;15(7):1019-24. doi: 10.1093/europace/eut025.

2.3.2. Schmerz Wahrnehmung und Patientenzufriedenheit

Wutzler A, Loehr L, Attanasio P, Huemer M, Parwani AS, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W.

Perception of pain during cardiac catheter ablation under deep sedation
Experimental and Clinical Cardiology. (Manuskript akzeptiert am 13.12.2013)

Zusammenfassung der Ergebnisse

Komplexe Ablationsprozeduren werden in tiefer Sedierung durchgeführt um eine Immobilisation des Patienten und Schmerzfreiheit zu gewährleisten. Während der Katheterablation von VHF erfolgt die Applikation ausgedehnter endokardialer Läsionen. Zudem sind großlumige Schleusen nötig, um Zugang zu den Gefäßen und zum linken Vorhof zu ermöglichen. Im Anschluss sind die prolongierte Immobilisation über 5 bis 8 Stunden und ein Druckverband in der Leiste erforderlich, um vaskuläre Komplikationen zu verhindern. Ausgedehnte Ablation mit möglicher perikarditischer Reizung, Punktion der Leistengefäße mit Anbringen eines Druckverbands und längerdauernde Immobilisation können unangenehm sein und heftige Schmerzen verursachen. Ziel der Studie war, zu ermitteln ob und in welchem Ausmaß Patienten, bei denen Eingriffe in tiefer Sedierung mit Propofol und Midazolam durchgeführt werden, während und nach der Katheterablation Schmerzen und Unwohlsein empfinden. In früheren Studien zur Patientenzufriedenheit war periprozeduraler Schmerz als Hauptfaktor der Unzufriedenheit mit der Katheterablation ermittelt worden.

Zur Evaluation der Schmerzbelastung und unerwünschter Wirkungen und Nebenwirkungen der Sedierung und der Ablation, sowie der allgemeinen Patientenzufriedenheit wurde bei konsekutiven Patienten, bei denen eine Katheterablation von Vorhofflimmern oder supraventrikulärer Tachykardie in tiefer Sedierung durchgeführt wurde, 24 Stunden nach Ablation ein Fragenbogen-Interview durchgeführt. Hier wurden intra- und postprozeduraler Schmerz, Übelkeit, Vigilanz während und nach der Ablation, sowie Schlafbedürfnis und Leistungsfähigkeit am Tag nach der Ablation erfragt. Zudem wurde die allgemeine Zufriedenheit mit der Sedierung erfragt.

Insgesamt wurden 88 Patienten (Alter $61,3 \pm 11,6$ Jahre; 55,7 % männlich) eingeschlossen. Bei 63,6% wurde eine Vorhofflimmerablation oder eine komplexe linksatriale Ablation durchgeführt, bei 36,4% eine nicht-komplexe Ablation von Vorhofflattern oder supraventrikulärer Tachykardie.

Die Ergebnisse zeigen eine hohe Zufriedenheit mit der tiefen Sedierung (72,7 % beurteilten die Sedierung als „sehr gut“, 27,3 % als „gut“). Intraprozeduraler Schmerz wurde von 3,4 % der Patienten berichtet. Als postprozedurale Beschwerden wurden Kopfschmerzen (5,7 %) und Übelkeit (5,7 %) angegeben. Zwischen der Gruppe von Patienten, welche komplexen

Ablationen unterzogen wurden und der Gruppe von Patienten mit nicht-komplexen Ablationen zeigten sich keine Unterschiede in der Häufigkeit von Schmerzepisoden (1 versus 2, $p = 0,25$) oder postprozeduralem Kopfschmerz/Übelkeit (7 versus 4, $p = 1$). Ebenso zeigten sich keine signifikante Unterschiede zwischen den Patienten welche zusätzlich das Opioid Piritramid erhielten ($n = 47$) und Patienten, welche kein Piritramid erhielten ($n = 41$) in der Häufigkeit von Schmerzepisoden (2 versus 1, $p = 0,4$) oder postprozeduralem Kopfschmerz/Übelkeit (5 versus 6, $p = 0,57$).

Die Ergebnisse zeigen eine hohe Patientenzufriedenheit mit tiefer Sedierung auch bei komplexen linksatrialen Prozeduren. Tiefe Sedierung kann somit zur Verbesserung der Patientenzufriedenheit erwogen werden.

Perception of pain during cardiac catheter ablation under deep sedation

Wutzler A, Loehr L, Attanasio P, Huemer M, Parwani AS, Blaschke F, Boldt LH, Haverkamp W.

Exp Clin Cardiol 2014;20:812-822

http://cardiologyacademicpress.com/soap/pdf/delme_379_53307dfe35bdf4.03000919.pdf

3. Diskussion

Die Katheterablation von kardialen Arrhythmien ist ein Standardverfahren der Rhythmologie. Komplexe Arrhythmien stellen dabei eine besondere Herausforderung für interventionelle Elektrophysiologen dar. Die Komplexität der Ablationsprozeduren wird in Zukunft noch steigen - einerseits aufgrund der Altersstruktur der Bevölkerung mit einem steigenden Anteil an älteren und multimorbiden Patienten, andererseits aber auch, weil bisherige Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit schweren Grunderkrankungen ebenfalls von der Ablation profitieren.^{13,14,17-19}

Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurden verschiedene Aspekte der Katheterablation komplexer Arrhythmien untersucht. Von besonderem Interesse war dabei die Frage, ob während der Prozedur durch die Stimulation mit Arrhythmie-Induktion, durch die Katheterablation oder durch die Verabreichung von Anästhetika pathophysiologische Veränderungen auftreten, welchen den Patienten gefährden oder Ablationserfolg mindern.

3.1. Arrhythmien

Arrhythmien und schnelle Stimulation des Herzens können die Hämodynamik und die Gewebepfusion verändern.^{24,25} Wir konnten erstmals zeigen, dass sich die zerebrale Gewebepfusion nach elektrischer Kardioversion von VHF akut verbessert.⁴³ Diese Befunde weisen auf ein Perfusionsdefizit unter VHF hin und sprechen zudem dafür, dass sich die Veränderungen auch bei „stabilen“ Arrhythmien wie VHF innerhalb weniger Minuten einstellen können. Es ist daher denkbar, dass während der Ablationsprozedur aufgrund von Arrhythmien oder während der wiederholten Katheterstimulation die Perfusion des Gehirns und anderer Gewebe signifikant reduziert wird. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur VHF und VT Ablation zeigen allerdings, dass es über den gesamten Untersuchungsverlauf nicht zu anhaltenden Hypotonien oder zum Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung kommt. Das Serumlaktat als unspezifischer Marker für eine Gewebeischämie^{44,45} zeigte bei den untersuchten Patienten keinen signifikanten Anstieg über die Prozedurdauer. Im Gegenteil fand sich sogar ein Abfall der Serumlaktatwerte während der VHF-Ablation,^{46,47} was sich am ehesten durch die Infusion größerer Flüssigkeitsmengen über die Katheterspülung erklären lässt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verminderung der Mikrozirkulation unter VHF, VT und SVT, welche unsere eigenen Untersuchungen und die Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen zeigen, während komplexer Ablationsprozeduren nicht zu einer messbaren Gewebhypoxie mit kritischem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung oder Laktatanstieg führt. Somit kann gefolgert werden, dass Arrhythmien und Katheterstimulation zumindest im

Rahmen der hier untersuchten Eingriffsarten und Prozedurdauern (kurzfristig) toleriert werden können.

Dennoch zeigen aktuelle Studienergebnisse kognitive Einschränkungen im Langzeitverlauf von VHF,³⁹ die am ehesten auf Perfusionsdefizite zurückzuführen sind.^{38,48} Diese Entwicklung der kognitiven Störung ist vermutlich als chronischer Prozess aufzufassen, wobei Perfusionsunregelmäßigkeiten und Störungen der Mikrozirkulation bei VHF-Patienten dauerhaft relevant zu sein scheinen. Daher sollte das Monitoring von Patienten, die komplexen Ablationen unterzogen werden, neben EKG zusätzlich die Erfassung von Blutdruck und Sauerstoffsättigung, sowie die Blutgasanalyse umfassen. Dieses erweiterte Monitoring erscheint ratsam, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen, da sich bislang weder aus unseren eigenen Daten noch aus den Daten anderer Arbeitsgruppen ein kritischer Cut-off ermitteln lässt, ab dem etwa die Stimulationsdauer oder die Arrhythmiebelastung zu anhaltender Ischämie mit nachfolgendem Gewebeuntergang führen.

3.2. Katheterablation

Als nachteilige Auswirkungen der Katheterablation sind eine durch die Spülflüssigkeit der Katheter- und Schleusenspülung hervorgerufene Volumenbelastung und Elektrolytverschiebung, sowie die Myokardperforation und die direkte Verletzung angrenzender Strukturen zu nennen. Die Verletzung des Ösophagus ist besonders gefürchtet und mit einer hohen Letalität vergesellschaftet. Ein weiterer nachteiliger Ablationseffekt ist die Thrombenbildung an der Katheterspitze mit nachfolgender Embolie. Unklar war bislang auch, ob die Ablation in einem älteren oder multimorbiden Kollektiv zu gehäuftem Auftreten von Komplikationen führt.

Die Verabreichung von 2 Litern 0,9%iger NaCl-Lösung führt bei jungen Gesunden Probanden zu signifikanten Änderungen von Serum-Natrium, Serum-Kalium und Albumin.⁴⁹ Sowohl durch die Änderung der Elektrolyte und des Albumins, als auch durch die reine Flüssigkeitsmenge könnten – insbesondere bei Patienten mit kardialen oder renalen Komorbiditäten – Komplikationen wie Lungenödem oder maligne ventrikuläre Arrhythmien auftreten. In den hierzu durchgeführten Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass es bei langer Prozedurdauer und Applikation von $1,9 \pm 0,8$ Litern Spülflüssigkeit (0,9%ige NaCl-Lösung) während der Prozedur zu signifikanten Elektrolytverschiebungen kommen kann, diese allerdings nicht zum Auftreten akuter respiratorischer Komplikationen oder kardialer Dekompensation führen.^{46,47} Bei genauerer Betrachtung der Elektrolytveränderungen fällt auf, dass lediglich die end-prozeduralen Serumnatriumwerte mit $138,3 \pm 10,1$ mmol/l bzw. $137,9 \pm 9,2$ mmol/l deutliche Veränderungen aufweisen, während alle anderen gemessenen Serumelektrolyte und die Vitalparameter Blutdruck und Sauerstoffsättigung im Normbereich

bleiben oder allenfalls geringfügig den Normbereich verlassen.^{46,47} Eine Hyper- oder Hyponatriämie hat – zumal in den o. a. Größenordnungen – nur eine sehr geringe arrhythmogene Wirkung,⁵⁰ kann jedoch die Ödembildung fördern. Demgegenüber begünstigen pathologische Veränderungen des Serumkaliums das Auftreten vielfältiger supraventrikulärer und ventrikulärer Arrhythmien.^{50,51} Vor allem eine Hypokaliämie ist als arrhythmogener Faktor relevant, da hierdurch eine Akzeleration der Depolarisation, eine erhöhte zelluläre Erregbarkeit und erhöhte Automatie bewirkt werden.^{52,53} Die Serumkaliumwerte blieben in unseren eigenen Studien zur VHF-Ablation normwertig⁴⁷ oder minimal 0,2 mmol/l unter der Normgrenze.⁴⁶ Natürlich können auch niedrignormale, hochnormale oder grenzwertig veränderte Kaliumwerte unter bestimmten Bedingungen zu malignen Arrhythmien führen. Dies spiegelt sich in den Sicherheitsendpunkten der hier zusammengefassten Studien allerdings nicht wieder: in allen untersuchten Kollektiven kam es lediglich zu einem Fall von Kammerflimmern.⁵⁴ Dies trat unter normwertigen Serumelektrolyten, insbesondere einem normwertigen Serumkalium (3,8 mmol/l) auf. Weder bei den untersuchten Patienten mit VHF, noch bei den VT-Patienten trat eine behandlungsbedürftige Bradykardie auf.^{46,47,54}

Zusammenfassend kann aus den vorgelegten Arbeiten gefolgert werden, dass eine lange Ablationdauer nicht mit malignen Arrhythmien aufgrund von Elektrolytverschiebungen oder mit akuter kardialer Dekompensation aufgrund der Volumenbelastung einhergeht. Bezüglich der Vorhofflimmerablation konnte dies auch für ein Kollektiv mit Patienten, die 75 Jahre alt oder älter waren, gezeigt werden. Trotz erhöhter Ko-Morbiditäten und des Risikofaktors *Alter* wurde die Ablation gut toleriert. Zwar wiesen die in den beiden VHF-Studien untersuchten Patienten in der überwiegenden Zahl der Fälle eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion auf^{46,47} - allerdings trat in dem Kollektiv der VT-Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion bei vergleichbarer Untersuchungsdauer ebenfalls kein Fall von akuter kardialer Dekompensation aufgrund von Volumenbelastung auf.⁵⁴ Ob die im Kollektiv der älteren Patienten beobachtete leicht erhöhte Rate an Pneumonien im weiteren stationären Aufenthalt als verzögerte Folge der intraprozeduralen Volumenbelastung aufzufassen ist, kann aus den vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden. Die Rate an Pneumonien im stationären Aufenthalt war vergleichbar mit der Pneumonierate bei älteren Patienten, die aus unterschiedlichen anderen Gründen hospitalisiert waren und spiegelt die Inzidenz von Pneumonien in dieser Altersgruppe wieder.

Direkte ablationsassoziierte Komplikationen wie die Myokardperforation oder auch thrombembolische Komplikationen traten in den untersuchten Kollektiven selten auf.^{46,47,54} Die Rate blieb innerhalb der für solche Eingriffe zu erwartenden Komplikationsraten.¹⁰⁻¹² Die

hier vorgelegten Daten zeigen ebenfalls kein erhöhtes Auftreten von Myokardperforationen oder Thrombembolien in der Gruppe der Patienten, die 75 Jahre oder älter waren.⁴⁷

Da unter den Myokardverletzungen vor allem die Bildung einer atrio-ösophagealen Fistel infolge einer linksatrialen Ablation zur Behandlung des VHF gefürchtet ist, hatte ein Teilprojekt zum Ziel, eine Strategie zur Verhinderung von schweren Ösophagusläsionen zu evaluieren. Hierbei wurde der Ösophagusverlauf intraprozedural dargestellt und die Ablationsenergie im Bereich der Myokardanteile in unmittelbarer Nachbarschaft zum Ösophagus reduziert. Zudem wurde in diesen Gebieten ein segmentaler Ablationsansatz gewählt. Die Ergebnisse zeigten, dass der Ösophagusverlauf sehr häufig die geplante Ablationslinie schneidet und dass die o. g. Modifikation der Ablation mit einer erhöhten Rezidivrate einhergeht.⁵⁵ Allerdings erscheinen aufgrund der Schwere der Komplikation und aufgrund der häufigen räumlichen Nähe von Ablationslinie und Ösophagusverlauf diese und weitere Vorsichtsmaßnahmen (z. B. Monitoring der Ösophagus-Temperatur) geboten. Patienten müssen sowohl über das Komplikationsrisiko, als auch über das Rezidiv-Risiko bei Maßnahmen zur Verhinderung der Komplikation aufgeklärt werden.

3.3. Sedierung

Die prozedurale Analgosedierung hat Auswirkungen auf verschiedenen Ebenen. Zunächst sind – vor allem für die am häufigsten eingesetzte Substanz Propofol – hämodynamische Auswirkungen im Sinne einer (leichten) Kreislaufdepression beschrieben. Insgesamt gilt Propofol als sichere Substanz für die prozedurale Sedierung, was Daten z. B. aus der Gastroenterologie⁵⁶ oder der Notfallmedizin belegen.⁵⁷ In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten VHF-Studien sind die Blutdruckveränderungen am ehesten auf die Propofol-Wirkung zurückzuführen, jedoch nicht exakt zu trennen von den hämodynamischen Auswirkungen der während der Ablation auftretenden Arrhythmien oder der Katheterstimulation. Es lässt sich hier nur eine Aussage über den „Nettoeffekt“ treffen, wobei gesagt werden kann, dass der Blutdruck zwar signifikant abfällt, es dabei jedoch nicht zu kritischen anhaltenden Hypotonien oder sogar zum Schock kommt. In der Studie zur VT-Ablation wurde der Blutdruck-Effekt von Propofol und Midazolam im Vergleich zur alleinigen Gabe von Midazolam (Minimale Sedierung) über den Prozedurverlauf verglichen. Hier zeigte sich zwar ein größerer Abfall des Blutdrucks unter Propofol/Midazolam, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Immerhin kam es bei 3,8 % der Patienten in der Propofol/Midazolam-Gruppe zu einem Blutdruckabfall, der die Gabe eines Sympathomimetikums notwendig machte, während es in der Midazolam-Gruppe zu keinem solchen Blutdruckabfall kam. Jedoch war auch dieser Unterschied nicht signifikant. Hier muss berücksichtigt werden, dass ebenfalls nur der Nettoeffekt über die gesamte Prozedur betrachtet wurde, und nicht isolierte Messzeitpunkte etwa unmittelbar nach der Infusion von

Propofol oder Midazolam. Eine solche genaue Betrachtung der Hämodynamik unter verschiedenen Anästhetika wurde in einer weiteren Studie durchgeführt: hier wurde der Blutdruck unmittelbar nach Infusion im Steady State mit den Ausgangswerten verglichen.⁵⁸ Hier konnte gezeigt werden, dass Propofol/Midazolam zu einem signifikanten Abfall, Ketamin/Midazolam dagegen zu einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks führt, während Midazolam allein keinen signifikanten Effekt hat.

Prozedurale Sedierung kann zudem mit Atemdepression einhergehen.⁵⁹ Dies wurde bei dem im Rahmen dieser Arbeit untersuchten allgemeinen VHF-Kollektiv ebenfalls beobachtet.⁴⁶ Die end-prozeduralen Blutgasanalysen zeigen eine leichte Hyperkapnie und eine respiratorische Azidose. Die Azidose war im Gesamtkollektiv stärker ausgeprägt,⁴⁶ als in der nachfolgenden Studie zu verschiedenen Altersgruppen.⁴⁷ In letzterem Kollektiv war die Azidose, wenn überhaupt vorhanden, nur noch sehr milde ausgeprägt (pH $7,3 \pm 0,03$; pH $7,32 \pm 0,04$; pH $7,33 \pm 0,05$ für die jeweilige Altersgruppe). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Patienten der ersten Studie von 2004 bis 2009 eingeschlossen wurden, während die zweite Studie 2009 bis 2012 durchgeführt wurde. Die Katheterablation von VHF wurde in unserem Zentrum in den Jahren 2003 und 2004 etabliert, so dass in der zweiten Studie (2009 – 2012) eine deutlich größere Erfahrung mit der prozeduralen Sedierung bestand. Kumulativ erhielten die Patienten der ersten Studie 1125 ± 684 mg Propofol,⁴⁶ während in der zweiten Studie die Patienten der älteste Patientengruppe – welche das höchste Risiko für Hypoventilation und Azidose aufweist - mit $884,5 \pm 100,2$ mg deutlich weniger Propofol erhielten.⁴⁷ Größere Erfahrung mit der prozeduralen Sedierung und besser auf einzelne Patienten zugeschnittene Propofoldosierung könnte der Grund für die unterschiedlichen Werte in beiden Studien sein. In jedem Fall sollten unter Analgosedierung regelmäßig Blutgasanalysen erfolgen. Auch wenn das Propofol-Infusions-Syndrom in keiner der Studien auftrat – was der insgesamt niedrigen Inzidenz entspricht - ist das frühzeitige Erkennen einer schweren Azidose essenziell zur Verhinderung dieser und anderer schwerer Komplikationen.

Zusätzlich zu den systemischen Auswirkungen der Sedierung sind auch direkte elektrophysiologische Wirkungen auf das Myokard von Vorhof, Kammer und spezifischem Reizleitungssystem relevant. In der hierzu durchgeführten Arbeit konnte gezeigt werden, dass es unter Propofol in der elektrophysiologischen Standarduntersuchung zu einer Verlängerung der atrialen Leitungszeit und einer längeren Signaldauer kommt, ohne dass eine signifikante Wirkung auf die Sinusknoten-Erholungszeit oder den Wenckebachpunkt zu beobachten ist. Eine relevante QT-Verlängerung wurde nicht beobachtet. In der Studie wurde mit Ketamin erstmals ein vielversprechendes Alternativmedikament für die Sedierung

während Ablationsprozeduren systematisch evaluiert. Es zeigte sich eine Verkürzung der atrialen Leitungszeit, Reduktion der ERPA, ein Anstieg der Herzfrequenz und eine kürzere Signaldauer. Effekte auf Sinusknotenerholungszeit, Wenckenachpunkt oder die QT-Dauer wurden ebenfalls nicht beobachtet.⁵⁸ Damit kommt Ketamin als Anästhetikum für Patienten mit Hypotonien oder mit intermittierenden Bradykardien (z. B. im Rahmen eines Bradykardie-Tachykardie-Syndroms) in Betracht. Es kann aufgrund der sympathomimetischen Wirkung zudem in Erwägung gezogen werden, wenn die Induzierbarkeit von Tachykardien in der Untersuchung erschwert ist.^{58,60}

Neben den oben genannten kardiovaskulären Wirkungen der eingesetzten Medikamente darf der ursprüngliche Sinn der Analgosedierung, nämlich Schmerzfreiheit und Patientenkomfort zu gewährleisten, nicht vernachlässigt werden. In einer kürzlich publizierten Studie aus Großbritannien wurden periprozedurale Schmerzen und postprozedurale Übelkeit als Hauptfaktor für verminderte Patientenzufriedenheit identifiziert.⁶¹ Die für die Studie befragten Patienten wurden zu einem geringeren Anteil in Allgemeinanästhesie (23 % der Fälle) und zum überwiegenden Teil in minimaler Sedierung abladiert. Die minimale Sedierung wurde mit einem relativ restriktiven Protokoll durchgeführt, welches als Höchstdosis 10 mg Midazolam und 100 µg Fentanyl oder 10 mg Diamorphin vorsah. Diese Dosierungsvorgaben galten unabhängig von Gewicht, Alter, Komorbiditäten und der Prozedurdauer.⁶¹ Insgesamt beklagten 67 % der Patienten in der britischen Studie Schmerzen während der Ablation und 49 % gaben Schmerz, Unwohlsein oder Übelkeit unmittelbar nach der Untersuchung an. Dies führte zu negativer Erfahrung mit dem Eingriff. Interessanterweise war bei den Patienten in 32 % der Fälle auch die subjektive Wahrnehmung einer Komplikation des Eingriffs zu beobachten, obwohl es nur in 4,5 % der Fälle tatsächlich zu einer Komplikation gekommen war.⁶¹ Obwohl die Studie von Ezzat et al. auch eine hohe Zufriedenheit mit anderen Teilaspekten des Eingriffs zeigte, sind die Ergebnisse dieser wichtigen Arbeit erstaunlich und sollten zur kritischen Überprüfung der aktuellen Sedierungsstrategien bei Ablationsprozeduren Anlass geben. Zum einen, weil eine adäquate Schmerztherapie, sowie die Behandlung von Angst und Stress zu den Grundsätzen ärztlichen Handelns gehört.⁶² Zum anderen, weil der Patientenzufriedenheit in einem Gesundheitssystem, in dem zunehmend Wettbewerbselemente eine Rolle spielen, eine immer größere Bedeutung zukommt.⁶³ Wir evaluierten daher in einer Studie die Wahrnehmung von Schmerzen und Unwohlsein bei Patienten, die einer Ablation unter tiefer Sedierung unterzogen wurden. Wir konnten zeigen, dass die prozedurale tiefe Sedierung zu einer hohen Patientenzufriedenheit führt.⁶⁴ Schmerz wurde lediglich von 3,4 % der Patienten berichtet. Postprozedural traten Kopfschmerzen (5,7 %) und Übelkeit (5,7 %) auf. Das deutlich geringere Auftreten von Schmerzen im Vergleich zu der Studie von Ezzat et al. ist

durch die Sedierungstiefe in unserer Studie gut erklärbar. Interessant ist zudem, dass die Rate an postprozeduraler Übelkeit unter tiefer Sedierung ebenfalls deutlich geringer war, was vermutlich daran lag, dass Opiate zurückhaltender eingesetzt wurden: das in unserer Studie eingesetzte Opioid Piritramid ist weniger potent und hat weniger unerwünschte Wirkungen als Fentanyl, bzw. Diamorphin.⁶⁵ Piritramid wurde zudem in vergleichsweise geringer Dosis eingesetzt ($2,6 \pm 3$ mg).⁶⁴ Wir legen hier erstmals Daten vor, die zeigen, dass die tiefe Sedierung eingesetzt werden kann, um eine hohe Patientenzufriedenheit zu erreichen und Schmerz, negative Erlebnisse und Unwohlsein zu minimieren.⁶⁴ Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend sind, ist hiermit nur ein Teil der Patienten erfasst – so wurden beispielsweise keine Patienten mit VT untersucht. Außerdem beklagten immer noch 14,3 % der Patienten eine unerwünschte Wirkung der tiefen Sedierung (Übelkeit, Schwindel oder Kopfschmerzen). Daher sind weitere Studien und nachfolgend Anpassungen und Weiterentwicklungen des Sedierungsregimes nötig, um Patientensicherheit und Patientenzufriedenheit bei komplexen Ablationsprozeduren gleichermaßen zu gewährleisten.

4. Zusammenfassung

Ziel der hier vorgelegten Arbeiten war es, pathophysiologische Auswirkungen von komplexen Ablationsprozeduren zu evaluieren, um daraus Konsequenzen für Ablations-, Monitoring- und Sedierungsstrategien ziehen zu können.

Wir konnten erstmals zeigen, dass die Terminierung von VHF die zerebrale Oxygenierung akut verbessert und konnten damit Daten liefern, die zeigen, dass die unter VHF beschriebenen Perfusionsdefizite akut reversibel sein können, wenn der Sinusrhythmus wieder hergestellt ist. In weiteren Studien konnten wir zeigen, dass es trotz beschriebener Perfusionsdefizite unter VHF, SVT und VT während komplexer Ablationsprozeduren nicht zu kritischer Hypotonie, Hypoxie oder schweren Gewebeischämien kommt und dass Arrhythmien oder Stimulationen, wie sie im Rahmen von komplexen Ablationsprozeduren nötig sind, toleriert werden können. Dies konnte nicht nur für ein allgemeines VHF-Kollektiv, sondern insbesondere auch für ältere Patienten und für Patienten mit VT und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion gezeigt werden.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass es bei älteren und multimorbiden Patienten nicht zu einer erhöhten Rate an prozeduralen Komplikationen der Ablation kommt und dass die Volumenbelastung durch die Spülflüssigkeit der gekühlten Ablationskatheter auch bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion toleriert wird. Um eine Strategie zur Verhinderung der Ösophagusperforation zu überprüfen, untersuchten wir

den Ösophagusverlauf und die topografische Beziehung zum Ablationsgebiet bei PVI. Die Evaluation des Ösophagusverlaufs zeigt eine enge räumliche Beziehung zwischen Ösophagus und atrialen Ablationsläsionen. Die von uns untersuchte Modifikation der Ablationsstrategie in linksatrialen Gebieten nahe am Ösophagus umfasste Reduktion der Ablationsenergie und segmentale Ablation. Durch die beschriebenen Schutzmaßnahmen kommt es allerdings zu einer erhöhten VHF-Rezidivrate. Aufgrund der Schwere der Komplikation erscheinen Schutzmaßnahmen des Ösophagus dringend geboten, allerdings müssen diese in Zukunft weiter optimiert und an großen Patientenkollektiven evaluiert werden, da aufgrund der niedrigen Inzidenz der Ösophagusperforation aus unseren Daten keine Aussage über die Risikoreduktion unserer Maßnahme getroffen werden kann.

Wir evaluierten in insgesamt drei Studien die Effektivität und Sicherheit der tiefen Sedierung mit Propofol. Wir konnten zeigen, dass die tiefe Sedierung in einem unselektierten Patientenkollektiv, welches zur Behandlung von VHF ablatiert wurde, sicher und effektiv durchführbar ist. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass es unter tiefer Sedierung bei älteren Patienten im Vergleich mit zwei jüngeren Patientengruppen während der Ablation zur Behandlung des VHF nicht signifikant häufiger zu sedierungsassoziierten Komplikationen wie Atemwegskomplikationen, schwerer Hypoxie oder anhaltender Hypotonie kommt. Somit ist die tiefe Sedierung auch in der Gruppe der älteren VHF Patienten sicher anwendbar. Weiterhin konnten wir erstmals zeigen, dass die tiefe Sedierung auch bei der Ablation von VT eine sichere Alternative darstellt und dass es im Vergleich zu minimaler Sedierung nicht signifikant häufiger zu Komplikationen oder fehlender Induzierbarkeit der Arrhythmie kommt. Zu beachten ist allerdings, dass in einer Studie zur Propofolsedierung unter VHF-Ablation postprozedural eine Hyperkanpie beobachtet wurde, so dass trotz des Fehlens schwerer Sedierungskomplikationen ein erweitertes Monitoring inklusive Blutgasanalyse geboten ist. In einer weiteren Studie zu den elektrophysiologischen Effekten von Propofol und Ketamin zeigte Ketamin eine stimulierende Wirkung auf das atriale Myokard, Herzfrequenz und Blutdruck, ohne dass AV-Knoten oder QT-Dauer relevant beeinflusst wurden. Ketamin kommt somit als Alternative für bestimmte Patientengruppen, z. B. Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, bei denen neben der Tachyarrhythmie auch relevante Bradykardien vorliegen, in Betracht. Die Evaluation der Patientenwahrnehmung zeigt eine hohe Zufriedenheit mit der tiefen Sedierung während der Katheterablation von VHF und SVT.

Unsere Daten zeigen, dass die Katheterablation komplexer Arrhythmien unter Sedierung trotz signifikanter Änderungen der Hämodynamik, der Blutgaszusammensetzung, der Serumelektrolyte und der elektrischen Leitungseigenschaften des Myokards sicher durchführbar ist. Vor dem Hintergrund der fortschreitenden technischen Entwicklung, der demografischen Entwicklung und einer

möglichen Ausweitung der Ablationsindikationen ist eine regelmäßige kritische Überprüfung der aktuellen Strategien zu Ablation, Monitoring und Sedierung allerdings auch in Zukunft geboten.

5. Literaturverzeichnis

1. Vedel J, Frank R, Fontaine G, Fournial JF, Grosogeat Y. Permanent intra-hisian atrioventricular block induced during right intraventricular exploration. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1979;72(1):107-12.
2. Horlitz M, Schley P, Shin DI, Klein RM, Gülker H. Perspektiven für die kurative Therapie komplexer Herzrhythmusstörungen New perspectives for curative treatment of complex arrhythmias. *Dtsch Arztebl* 2006;103(36): A-2319/B-2009/C-1938.
3. British Heart Rhythm Society. Standards for interventional electrophysiology study and catheter ablation in adults. January 2014. <http://heartrhythmuk.org.uk/files/file/Docs/Guidelines/131218-Final-BHRS%20standards%20for%20EP%20%26%20ablation%202014.pdf>. Abgerufen am 09.01.2014.
4. Haissaguerre M, Clementy J, Warin J-F. Catheter ablation of atrioventricular reentrant tachycardias. In: Zipes DP, Jalife J. *Cardiac Electrophysiology. From Cell to bedside*. Second edition. Churchill Livingstone: W.B. Saunders Company 1995:1487–99.
5. Clague JR, Dagues N, Kottkamp H, Breithardt G, Borggrefe M. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients. *Eur Heart J* 2001;22:14–6.
6. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Corò L, Mantovan R, D'Este D, Zerbo F, Pascotto P; Northeastern Italian Study on Atrial Flutter Ablation Investigators. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart* 2004;90:59–63.
7. Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Hocini M, Peng JT, Takahashi A, Garrigue S, Le Métayer P, Clémenty J. Mapping and ablation of left atrial flutters. *Circulation* 2000;101:2928–34.

8. Soejima K, Suzuki M, Maisel WH, Brunckhorst CB, Delacretaz E, Blier L, Tung S, Khan H, Stevenson WG. Catheter ablation in patients with multiple and unstable ventricular tachycardias after myocardial infarction. *Circulation* 2001;104:664–9.
9. Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2539–44.
10. Kuck K-H, Ernst S, Dorwarth U, Hoffmann E, Pitschner H, Tebbenjohanns J, Kottkamp H. Leitlinien zur Katheterablation. *Clin Res Cardiol* 2007;96:833–849.
11. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D; Heart Rhythm Society Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design: a report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. Developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a registered branch of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed by the governing bodies of the American College of Cardiology Foundation, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, the Asia Pacific Heart Rhythm Society, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2012;9(4):632-696.e21.

12. Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, Delacretaz E, Della Bella P, Hindricks G, Jaïs P, Josephson ME, Kautzner J, Kay GN, Kuck KH, Lerman BB, Marchlinski F, Reddy V, Schalij MJ, Schilling R, Soejima K, Wilber D; European Heart Rhythm Association (EHRA); Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC); Heart Rhythm Society (HRS); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA). EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias: developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm* 2009;6(6):886-933.
13. Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004;351(23):2373-83.
14. Nediš S, Sommer P, Dagres N, Kosiuk J, Arya A, Richter S, Gaspar T, Kanagkinis N, Dinov B, Piorkowski C, Bollmann A, Hindricks G, Rolf S. Long-term follow-up after atrial fibrillation ablation in patients with impaired left ventricular systolic function. The importance of rhythm and rate control. *Heart Rhythm* 2013 Dec 26. pii: S1547-5271(13)01479-3. doi: 10.1016/j.hrthm.2013.12.031. [Epub ahead of print]
15. Zado E, Callans DJ, Riley M, Hutchinson M, Garcia F, Bala R, Lin D, Cooper J, Verdino R, Russo AM, Dixit S, Gerstenfeld E, Marchlinski FE. Long-term clinical efficacy and risk of catheter ablation for atrial fibrillation in the elderly. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008 Jun;19(6):621-6.
16. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12(10):1360-420.

17. Inada K, Roberts-Thomson KC, Seiler J, Steven D, Tedrow UB, Koplan BA, Stevenson WG. Mortality and safety of catheter ablation for antiarrhythmic drug-refractory ventricular tachycardia in elderly patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* 2010;7(6):740-4.
18. Reddy VY, Reynolds MR, Neuzil P, Richardson AW, Taborsky M, Jongnarangsin K, Kralovec S, Sediva L, Ruskin JN, Josephson ME. Prophylactic catheter ablation for the prevention of defibrillator therapy. *N Engl J Med* 2007;357(26):2657-65.
19. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, Willems S, Ventura R, Delacrétaz E, Pitschner HF, Kautzner J, Schumacher B, Hansen PS; VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9708):31-40.
20. Nakagawa H, Jackman WM. Catheter Ablation of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Circulation* 2007;116:2465-2478.
21. Josephson ME. *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations*. Fourth edition. Philadelphia, U.S.: Lippincott Williams & Wilkins 2008.
22. Willems S, Eckardt L, Hoffmann E, Klemm H, Pitschner H, Reithmann C, Tebbenjohanns J, Zrenner B. Leitlinien invasive elektrophysiologische Diagnostik. *Clin Res Cardiol* 2007;96: 634-651.
23. Skhirtladze K, Birkenberg B, Mora B, Moritz A, Ince I, Ankersmit HJ, Steinlechner B, Dworschak M. Cerebral desaturation during cardiac arrest: its relation to arrest duration and left ventricular pump function. *Crit Care Med* 2009;37(2):471-5.
24. Miller MA, Dukkupati SR, Mitnacht AJ, Chinitz JS, Belliveau L, Koruth JS, Gomes JA, d'Avila A, Reddy VY. Activation and entrainment mapping of hemodynamically unstable ventricular tachycardia using a percutaneous left ventricular assist device. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(13):1363-71.
25. Hershenson JA, Ro PS, Miao Y, Tobias JD, Olshove V, Naguib AN. Changes in hemodynamic parameters and cerebral saturation during supraventricular tachycardia. *Pediatr Cardiol* 2012;33:286-9.

26. Raitt MH, Renfroe EG, Epstein AE, McAnulty JH, Mounsey P, Steinberg JS, Lancaster SE, Jadonath RL, Hallstrom AP; Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators investigators. "Stable" ventricular tachycardia is not a benign rhythm: insights from the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) registry. *Circulation* 2001;103(2):244-52.
27. Goodman S, Shirov T, Weissman C. Supraventricular arrhythmias in intensive care unit patients: short and long-term consequences. *Anesth Analg* 2007;104(4):880-6.
28. Baron SB, Huang SK, Comess KA. Left ventricular function during stable sustained ventricular tachycardia. Hemodynamic and echo-Doppler analysis. *Chest* 1989;96(2):275-80.
29. Kolettis TM, Psarros E, Kyriakides ZS, Katsouras CS, Michalis LK, Sideris DA. Haemodynamic and catecholamine response to simulated ventricular tachycardia in man: effect of baseline left ventricular function. *Heart* 2003;89(3):306–310.
30. Kumar S, Morton JB, Halloran K, Spence SJ, Lee G, Wong MC, Kistler PM, Kalman JM. Effect of respiration on catheter-tissue contact force during ablation of atrial arrhythmias. *Heart Rhythm* 2012;9(7):1041-1047.e1.
31. American Society of Anesthesiologists (ASA). Standards for basic anesthetic monitoring. Continuum of depth of sedation: definition of general anesthesia and levels of sedation/analgesia. <http://www.asahq.org/For-Members/Standards-Guidelines-and-Statements.aspx> 2009. Abgerufen am 09.01.2014.
32. Salukhe TV, Willems S, Drewitz I, Steven D, Hoffmann BA, Heitmann K, Rostock T. Propofol sedation administered by cardiologists without assisted ventilation for long cardiac interventions: an assessment of 1000 consecutive patients undergoing atrial fibrillation ablation. *Europace* 2012;14(3):325-30.
33. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Müller K, Siedziako A, Koch J, Anastasiou-Nana M, Varounis C, Arya A, Sommer P, Gaspar T, Piorkowski C, Dagues N. Deep sedation for catheter ablation of atrial fibrillation: a prospective study in 650 consecutive patients. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22(12):1339-43.

34. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 2009;75(5):339-44.
35. Miro O, de la Red G, Fontanals J. Cessation of paroxysmal atrial fibrillation during acute intravenous propofol administration. *Anesthesiology* 2000;92:910.
36. Di Biase L, Conti S, Mohanty P, Bai R, Sanchez J, Walton D, John A, Santangeli P, Elayi CS, Beheiry S, Gallinghouse GJ, Mohanty S, Horton R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. General anesthesia reduces the prevalence of pulmonary vein reconnection during repeat ablation when compared with conscious sedation: results from a randomized study. *Heart Rhythm* 2011;8(3):368-72.
37. Di Biase L, Saenz LC, Burkhardt DJ, Vacca M, Elayi CS, Barrett CD, Horton R, Bai R, Siu A, Fahmy TS, Patel D, Armaganijan L, Wu CT, Kai S, Ching CK, Phillips K, Schweikert RA, Cummings JE, Arruda M, Saliba WI, Dodig M, Natale A. Esophageal capsule endoscopy after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: documented higher risk of luminal esophageal damage with general anesthesia as compared with conscious sedation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009;2(2):108-12.
38. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, Launer LJ, Gudnason V. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke* 2013;44:1020–5.
39. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338–46.
40. Heringlake M, Garbers C, Käbler JH, Anderson I, Heinze H, Schön J, Berger KU, Dibbelt L, Sievers HH, Hanke T. Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011;114:58–69.
41. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* 2012;26:279–87.
42. Murkin JM. Cerebral Oximetry: Monitoring the Brain as the Index Organ. *Anesthesiology* 2011;114(1):12-13.

43. Wutzler A, Nee J, Boldt LH, Kühnle Y, Gräser S, Schröder T, Haverkamp W, Storm C. Improvement of cerebral oxygen saturation after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Europace* 2013 Jul 31 (doi: 10.1093/europace/eut246)
44. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 1999;37(11-12):1077-84.
45. Demir IE, Ceyhan GO, Friess H. Beyond lactate: is there a role for serum lactate measurement in diagnosing acute mesenteric ischemia?. *Dig Surg* 2012;29(3):226-35.
46. Wutzler A, Rolf S, Huemer M, Parwani AS, Boldt LH, Herberger E, Hohenbichler K, Dietz R, Haverkamp W. Safety aspects of deep sedation during catheter ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012;35(1):38-43.
47. Wutzler A, Loehr L, Huemer M, Parwani AS, Steinhagen-Thiessen E, Boldt LH, Haverkamp W. Deep Sedation during Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Elderly Patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;38(2):115-21.
48. Porebska A, Nowacki P, Safranow K, Drechsler H. Nonembolic, hemodynamic blood flow disturbances in the middle cerebral arteries in patients with paroxysmal atrial fibrillation without significant carotid stenosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:753–7.
49. Lobo DN, Stanga Z, Simpson JA, Anderson JA, Rowlands BJ, Allison SP. Dilution and redistribution effects of rapid 2-litre infusions of 0.9% (w/v) saline and 5% (w/v) dextrose on haematological parameters and serum biochemistry in normal subjects: a double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)* 2001;101(2):173-9.
50. El-Sherif N, Turitto G. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiol J* 2011;18(3):233-45.
51. Krijthe BP, Heeringa J, Kors JA, Hofman A, Franco OH, Witteman JC, Stricker BH. Serum potassium levels and the risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. *Int J Cardiol* 2013;168(6):5411-5.
52. Fisch C, Knoebel SB, Feigenbaum H, Greenspan K. Potassium and the monophasic action potential, electrocardiogram, conduction and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1966;8:387–418.

53. Macdonald JE, Struthers AD. What is the optimal serum potassium level in cardiovascular patients? *J Am Coll Cardiol* 2004;43:155–161.
54. Wutzler A, Mueller A, Leohr L, Huemer M, Parwani AS, Attanasio P, Blaschke F, Storm C, Boldt LH, Haverkamp W. Minimal and Deep Sedation during Ablation of Ventricular Tachycardia. *Int J Cardiol* (Manuskript akzeptiert am 31. Dezember 2013)
55. Rolf S, Boldt LH, Parwani AS, Wutzler A, Huemer M, Blaschke D, Herberger E, Haverkamp W. Findings and outcome of fluoroscopic visualization of the oesophageal course during catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2011;13(6):796-802.
56. Müller M, Wehrmann T. How best to approach endoscopic sedation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8(9):481-90.
57. Black E, Campbell SG, Magee K, Zed PJ. Propofol for procedural sedation in the emergency department: a qualitative systematic review. *Ann Pharmacother* 2013;47(6):856-68.
58. Wutzler A, Huemer M, Boldt LH, Parwani AS, Attanasio P, Tscholl V, Haverkamp W. Effects of deep sedation on cardiac electrophysiology in patients undergoing radiofrequency ablation of supraventricular tachycardia: impact of propofol and ketamine. *Europace* 2013;15(7):1019-24.
59. Frieling T, Heise J, Kreysel C, Kuhlen R, Schepke M. Sedation-associated complications in endoscopy--prospective multicentre survey of 191142 patients. *Z Gastroenterol* 2013;51(6):568-72.
60. Atiyeh RH, Arthur ME, Berman AE, Castresana MR. The utility of ketamine in facilitating the induction of isoproterenol-refractory idiopathic ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:373–8.
61. Ezzat VA, Chew A, McCready JW, Lambiase PD, Chow AW, Lowe MD, Rowland E, Segal OR. Catheter ablation of atrial fibrillation-patient satisfaction from a single-center UK experience. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;37(3):291-303.

62. Deutsche Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V. Ethik-Charta der DGSS.
http://www.dgss.org/fileadmin/pdf/Ethik-Charta.lang_01.pdf. Abgerufen am
14.01.2014.
63. Lungen M, Siegel M. Determinanten der Patientenzufriedenheit in der ambulanten
Versorgung. Eine empirische Abschätzung für Deutschland. Studien zu Gesundheit,
Medizin und Gesellschaft 2011; Köln: Ausgabe 05/2011 vom 16.11.2011.
64. Wutzler A, Loehr L, Attanasio P, Huemer M, Parwani AS, Blaschke F, Boldt LH,
Haverkamp W. Perception of pain during cardiac catheter ablation under deep
sedation. Exp Clin Cardiol (Manuskript akzeptiert am 13.12.2013)
65. Kumar N, Rowbotham DJ. Piritramide. Br J Anaesth 1999;82(1):3-5.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp für die langjährige wissenschaftliche Förderung und Unterstützung, für die umfassende klinische Ausbildung, sowie für die Möglichkeit, diese Arbeit in seiner Klinik zu verfassen. Sehr danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. Maik Gollasch für die enge und exzellente Kooperation über viele Jahre, sowie für die Möglichkeit, in seiner Arbeitsgruppe zu forschen und zu lernen. Herrn Prof. Dr. med. Georg Juckel gilt mein großer Dank für die Grundlagen meiner wissenschaftlichen Ausbildung, die Möglichkeit der wissenschaftlichen Tätigkeit im Ausland und das langjährige freundliche Mentoring. Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Rainer Dietz für das in mich gesetzte Vertrauen und die Förderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit danken. Mein Dank gilt auch Herrn Dr. rer. nat. Wolf-Hagen Schunck für viele wichtige Anregungen, praktische Hilfe und fruchtbare Diskussionen.

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe. Besonderer Dank gilt Frau Lena Löhr für ihre Genauigkeit und ihre exzellente wissenschaftliche Arbeit, sowie Herrn Marwin Bannehr für sein Engagement und die intelligente Umsetzung vieler Projekte in Labor und Klinik. Ich danke weiterhin allen beteiligten Doktoranden, sowie allen Patienten für ihr Einverständnis zur Studienteilnahme.

Zudem möchte ich allen Mitarbeitern der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Charité Campus Virchow-Klinikum, danken. Insbesondere danke ich dem Rhythmus-Team, Dr. med. Leif-Hendrik Boldt, PD Dr. med. Florian Blaschke, Dr. med. Martin Huemer, Dr. med. Abdul Parwani, Dr. med. Philipp Attanasio, Dr. med. Daniela Blaschke, Dr. med. Hisao Matsuda und natürlich Sybille Liepner, für die gute Zusammenarbeit. Ich möchte ebenso dem Team der kardiologischen Funktionsdiagnostik und der Studienambulanz danken. Herausheben möchte ich hier Katja Hubert, Kathleen Streeck und Sandra Toro, ohne deren Unterstützung und Hilfsbereitschaft viele Projekte nicht realisierbar gewesen wären und deren freundliche Art vieles erleichtert hat. Weiterhin möchte ich PD Dr. med. Christian Storm und dem Team der Intensivstation 43 für gute Zusammenarbeit und fachliche und technische Ratschläge danken. Ich danke auch den Mitarbeitern der AG Gollasch und der AG Özcelik (ECRC, Buch), sowie der AG Schunck und der AG Gotthard (Max-Delbrück-Centrum, Buch).

Für die bedingungslose Unterstützung danke ich meinen Eltern, Renate und Bertram Wutzler, und meinem Bruder Sebastian.

Der wichtigste und größte Dank gebührt meiner Partnerin Yoo-Ri und unserer Tochter Yuna für die Liebe, die Unterstützung, die Geduld und das Verständnis.

Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....
Datum

.....
Unterschrift