

Aus der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Effekt zusätzlicher Spülkanäle am proximalen Ende der  
Ablationselektrode bei der Katheterablation von Patienten mit  
paroxysmalem Vorhofflimmern

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jana Zerbe  
aus Gießen

Datum der Promotion: 09.09.2016

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	5
Tabellenverzeichnis.....	6
Abkürzungsverzeichnis.....	7
Kurzzusammenfassung.....	8
Abstract.....	10
1 Einleitung.....	11
1.1 Definition von Vorhofflimmern.....	11
1.2 Einteilung der Vorhofflimmer-Typen.....	12
1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren der Erkrankung Vorhofflimmern.....	13
1.4 Pathophysiologische Mechanismen der Genese und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern.....	14
1.5 Symptome bei Vorhofflimmern.....	15
1.6 Konzepte der Behandlung von Vorhofflimmern.....	16
1.6.1 Antikoagulation bei Vorhofflimmern.....	16
1.6.2 Konzept der Frequenzkontrolle.....	17
1.6.3 Konzept der Rhythmuskontrolle.....	17
1.6.4 Rhythmus- versus Frequenzkontrolle.....	18
1.7 Die Therapie mittels Radiofrequenz-Katheterablation.....	18
1.7.1 Indikationen zur Radiofrequenz-Katheterablation.....	19
1.7.2 Die zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation.....	19
1.7.3 Erfolgchancen und Rezidive nach Katheterablation.....	21
1.7.4 Potenzielle Komplikationen bei der Radiofrequenz-Katheterablation.....	23
1.7.5 Die Verwendung von gekühlten Ablationselektroden.....	25
1.8 Vorstellung der Ablationskatheter der Studie.....	27
1.9 Fragestellung der Studie.....	29
2 Methoden.....	30
2.1 Rekrutierung der Patientendaten.....	30
2.2 Einschlusskriterien des Studienkollektivs.....	30
2.3 Studienendpunkte.....	30

## Inhaltsverzeichnis

2.4	Methodisches Vorgehen vor der Radiofrequenz-Katheterablation .....	31
2.5	Vorgehen bei der Radiofrequenz-Katheterablation .....	32
2.6	Postinterventionelles Vorgehen und Verlaufsuntersuchung .....	34
2.7	Statistische Auswertung .....	34
3	Ergebnisse .....	36
3.1	Größe des Studienkollektivs .....	36
3.2	Basischarakteristika der Studiengruppen .....	37
3.3	Der Radiofrequenz-Katheterablation vorausgegangene Therapieversuche .....	39
3.4	Der Therapieerfolg nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation .....	40
3.5	Komplikationen nach Radiofrequenz-Katheterablation .....	41
3.6	Die Prozedurparameter der Ablationskatheter im Vergleich .....	42
3.6.1	Ablationszeit .....	42
3.6.2	Prozedurdauer insgesamt .....	43
3.6.3	Ablationsenergie insgesamt .....	44
3.6.4	Durchschnittliche Energie .....	45
3.6.5	Durchschnittliche Temperatur .....	46
3.6.6	Flächendosisprodukt .....	47
3.6.7	Durchleuchtungsdauer .....	48
3.6.8	Rekonnektion nach 30 Minuten .....	49
3.6.9	Komplette Isolation PV .....	49
4	Diskussion .....	50
4.1	Gruppenvergleichbarkeit .....	50
4.2	Studienendpunkt Therapieerfolg .....	52
4.3	Komplette Isolation als Endpunkt der Ablation .....	54
4.4	Rekonnektion der PV nach 30 Minuten .....	54
4.5	Prozedurparameter .....	55
4.6	Komplikationen der ZPVI .....	57
4.7	Studie im internationalen Vergleich .....	59
4.8	Klinische Implikationen .....	59
4.9	Limitationen der Studie .....	60
4.10	Schlussfolgerung .....	62
5	Zusammenfassung .....	63

## Inhaltsverzeichnis

6	Literaturverzeichnis .....	66
7	Eidesstattliche Versicherung.....	75
8	Lebenslauf .....	76
9	Danksagung.....	77

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Extremitätenableitungen eines 12-Kanal-EKGs bei Vorhofflimmern ..... 12

Abbildung 2: Vorhofflimmer-Typen nach Camm et al.<sup>2</sup> ..... 13

Abbildung 3: Darstellung der Foki nach Haissaguerre et al.<sup>44</sup> ..... 20

Abbildung 4: Schematische Darstellung der zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation nach Calkins et al.<sup>1</sup> ..... 21

Abbildung 5: Therapy Cool Path Duo Katheter von St. Jude Medical ..... 27

Abbildung 6: NaviStar ThermoCool Katheter von Biosense Webster ..... 28

Abbildung 7: 3D-Mapping Bild ..... 33

Abbildung 8: Übersicht der Patientenrekrutierung ..... 36

Abbildung 9: Therapieerfolg nach 12 Monaten Verlaufskontrolle ..... 40

Abbildung 10: Diagramm 'Ablationszeit in Minuten' ..... 42

Abbildung 11: Diagramm 'Prozedurdauer insgesamt' ..... 43

Abbildung 12: Boxplot 'Ablationsenergie insgesamt' ..... 44

Abbildung 13: Boxplot 'Durchschnittliche Energie' ..... 45

Abbildung 14: Boxplot 'Durchschnittliche Temperatur' ..... 46

Abbildung 15: Boxplot 'Flächendosisprodukt' ..... 47

Abbildung 16: Diagramm 'Durchleuchtungsdauer in Minuten' ..... 48

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: EHRA-Klassifikation.....	16
Tabelle 2: Gruppencharakteristika.....	38
Tabelle 3: Parameter des transösophagealen Ultraschalls .....	39
Tabelle 4: Antiarrhythmische Medikation vor Katheterablation .....	39
Tabelle 5: Prozedurparameter (Mittelwerte).....	49
Tabelle 6 Prozedurparameter (Median).....	49

**Abkürzungsverzeichnis**

AA	Antiarrhythmika
BMI	Body-Mass-Index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPVI	circumferential pulmonary vein isolation
CVK	Campus Virchow-Klinikum
EHRA	European Heart Rhythm Assosiation
EKG	Elektrokardiografie
ESC	European Society of Cardiology
INR	International Normalized Ratio
J	Joule
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	linkes Atrium
LAD	links atrialer Diameter
LVDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	links ventrikuläre Ejektionsfraktion
ml/min	Milliliter pro Minute
NaCl	Natrium-Chlorid
OAK	Orale Antikoagulation
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
SD	Standardabweichung
TEE	transösophagealer Ultraschall
VHF	Vorhofflimmern
W	Watt
ZPVI	zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation

## Kurzzusammenfassung

**Einleitung** Die zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation (ZPVI) ist eine etablierte Therapieoption zur Behandlung von paroxysmale Vorhofflimmern (VHF)<sup>1-3</sup>. Ziel der vorliegenden Studie war die Evaluierung der Effektivität von zusätzlichen Spülkanälen am proximalen Ende der Ablationselektrode bei der Radiofrequenz-Katheterablation von VHF.

**Methode** Es wurden retrospektiv konsekutive Patienten mit paroxysmale VHF rekrutiert. In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, bei welchen erstmalig eine ZPVI entweder mit Therapy Cool Path Duo Katheter (12 Spülkanäle; Gruppe A) oder mit NaviStar Thermocool Katheter (6 Spülkanäle, Gruppe B) durchgeführt wurde. Primärer Studienendpunkt war die Freiheit von jeglicher dokumentierter atrialer Arrhythmie mit einer Dauer von über 30 Sekunden innerhalb von 12 Monaten nach Ablation (ausgenommen die ersten drei Monate nach Ablation). Sekundäre Studienendpunkte waren Prozedurparameter und Komplikationen.

**Ergebnisse** Im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 30.04.2011 erfüllten 122 Patienten die Einschlusskriterien (Gruppe A: 60 Patienten, Gruppe B: 62 Patienten). Die beiden Gruppen unterschieden sich abgesehen vom Geschlecht (Gruppe A: 55 % männlich, Gruppe B: 79 % männlich,  $p = 0,005$ ) in keinen Gruppencharakteristika. Die Erfolgsrate 12 Monate nach ZPVI war nicht signifikant unterschiedlich (Gruppe A: 75 %, Gruppe B: 63 %,  $p = 0,15$ ). Prozedurdauer und Ablationsdauer waren in Gruppe A kürzer als in Gruppe B (207 Minuten vs. 249 Minuten,  $p < 0,001$ ; 36 Minuten vs. 45 Minuten,  $p = 0,002$ ). In Gruppe A wurde mit signifikant geringerer Durchschnittstemperatur und durchschnittlich höherem Energieniveau und insgesamt geringerer Ablationsenergie ablatiert ( $35^{\circ}\text{C}$  vs.  $37^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,001$ ; 32 W vs. 31 W,  $p = 0,002$ ; 67840 J vs. 75304 J,  $p = 0,02$ ). Die Durchleuchtungsdauer war in Gruppe A signifikant geringer als in Gruppe B, ebenso wie das Flächendosisprodukt (45 Minuten vs. 55 Minuten,  $p = 0,002$ ; 5244 cGycm<sup>2</sup> vs. 8116 cGycm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Die Rekonnektionsrate der Pulmonalvenen (PV) 30 Minuten nach Ablation war in Gruppe A signifikant geringer als in Gruppe B (20 % vs. 40 %  $p = 0,017$ ). Eine komplette Isolation der PV war in Gruppe A in 97 %, in Gruppe B in 90 % der Fälle möglich ( $p = 0,27$ ). In Gruppe A traten in 3 Fällen Perikardtampnaden auf, in Gruppe B bei keinem Patienten ( $p = 0,12$ ).



## Kurzzusammenfassung

**Schlussfolgerung** Die Verwendung eines Ablationskatheters mit zusätzlichen Spülkanälen bei der Radiofrequenzkatheter-Ablation von paroxysmale VHF führte in dieser Studie zu keiner Erhöhung der Erfolgsrate. Eine Optimierung der Prozedurparameter konnte beobachtet werden. Eine Erhöhung des Risikos für Komplikationen, wie Perikardtampnaden, ist nicht auszuschließen.

## Abstract

**Introduction** Circumferential pulmonary vein isolation (CPVI) is an established method in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation<sup>1-3</sup>. Aim of this study was the evaluation of the effect of 6 additional irrigation channels at the proximal tip of the ablation electrode in comparison to a conventional ablation electrode with only 6 irrigation channels.

**Methods** Included were consecutive patients with paroxysmal atrial fibrillation, who never had a radiofrequency ablation before. Either the Therapy Cool Path Duo catheter (12 irrigation channels, Group A) or the NaviStar ThermoCool catheter (6 irrigation channels, Group B) were used for CPVI. Primary endpoint was freedom of any documented atrial arrhythmia lasting longer than 30 seconds within the first 12 months after initial CPVI. Secondary endpoints were procedural parameters and complications.

**Results** From January 2008 to April 2011 122 patients fulfilled the study inclusion criteria (group A: 60 patients, group B: 62 patients). Except for gender, there were no differences in the baseline characteristics of the groups (group A: 55 % men, group B: 79 % men,  $p = 0,005$ ). Success rate 12 months after CPVI was not different between groups (group A: 75 %, group B: 63 %,  $p = 0,15$ ). Procedure duration and ablation duration were shorter in group A (207 minutes vs. 249 minutes,  $p < 0,001$ ; 36 minutes vs. 45 minutes,  $p = 0,002$ ). In group A average ablation electrode tip temperature and overall used ablation energy was lower; average ablation energy was higher (35° C vs. 37° C,  $p < 0,001$ ; 67840 J vs. 75304 J,  $p = 0,02$ ; 32 W vs. 31 W,  $p = 0,002$ ). Fluoroscopy time was lower in group A, as well as the dose area product (45,03 minutes vs. 54,47 minutes,  $p = 0,002$ ; 5244 cGycm<sup>2</sup> vs. 8116 cGycm<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). Reconnection of the pulmonary veins 30 minutes after ablation was more frequent in group B (40 % vs. 20 %,  $p = 0,017$ ). Pulmonary vein isolation was complete in 97 % in group A and 90 % in group B ( $p = 0,27$ ). Three cases of pericardial tamponade occurred, all in group A ( $p = 0,12$ ).

**Conclusion** In this study the use of an ablation catheter with additional irrigation channels did not increase the success rate 12 months after CPVI. Procedural parameters were improved by using the ablation catheter with 12 irrigation channels. The risk of complications, such as pericardial tamponade, may however be increased.

## 1 Einleitung

### 1.1 Definition von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Arrhythmie. Diese ist durch unkoordinierte Erregungen in den Vorhöfen mit einer Frequenz von 350 bis 600 Schlägen pro Minute charakterisiert. Der Sinusknoten ist im Falle des Auftretens von Vorhofflimmern nicht mehr taktgebend. Da der AV-Knoten durch die hohe Frequenz der Erregungen partiell refraktär ist<sup>4</sup>, folgt nicht auf jede Vorhoferregung eine Kammerkontraktion. Es resultiert ein tachykarder, unregelmäßiger Herzrhythmus, die Tachyarrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern. In der Elektrokardiografie (EKG) ist hierbei kein Zusammenhang zwischen P-Welle und QRS-Komplex erkennbar. Die QRS-Komplexe und damit die Kammererregungen erfolgen unrhythmisch und meist mit einer Frequenz von 100-200 Schlägen pro Minute. Da die Kontraktion der Vorhöfe im Moment des Vorhofflimmerns nur ineffektiv erfolgt, kann es zu verminderter Füllung der Ventrikel kommen. Verbunden mit der gleichzeitig auftretenden Kammertachykardie kann dies zu hämodynamischer Instabilität mit Hypotension, Synkopen und Herzinsuffizienz führen<sup>4</sup>. In einigen Fällen, jedoch seltener, resultiert VHF klinisch in eine Bradyarrhythmia absoluta. Hierbei sind die Kammererregungen und somit die QRS-Komplexe im EKG ebenfalls ohne jeglichen Zusammenhang mit einer P-Welle, die Frequenz ist jedoch erniedrigt mit 30-60 Schlägen pro Minute.

Aktuelle Leitlinien definieren Vorhofflimmern vorwiegend auf Grundlage von EKG-Ableitungen. Standardmäßig wird von einem 12-Kanal-EKG mittels Brustwandableitung ausgegangen.

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC) sehen drei Kriterien vor:

1. Das Oberflächen-EKG zeigt absolut irreguläre RR-Abstände (Arrhythmia absoluta).
2. Es sind keine regelmäßigen P-Wellen im EKG erkennbar. In einigen Ableitungen (vor allem V1) können scheinbar regelmäßige P-Wellen zu sehen sein.
3. Der Abstand zwischen zwei möglicherweise sichtbaren P-Wellen ist unregelmäßig und beträgt  $< 200\text{ms}$  ( $> 300$  Schläge/min)<sup>2</sup>.

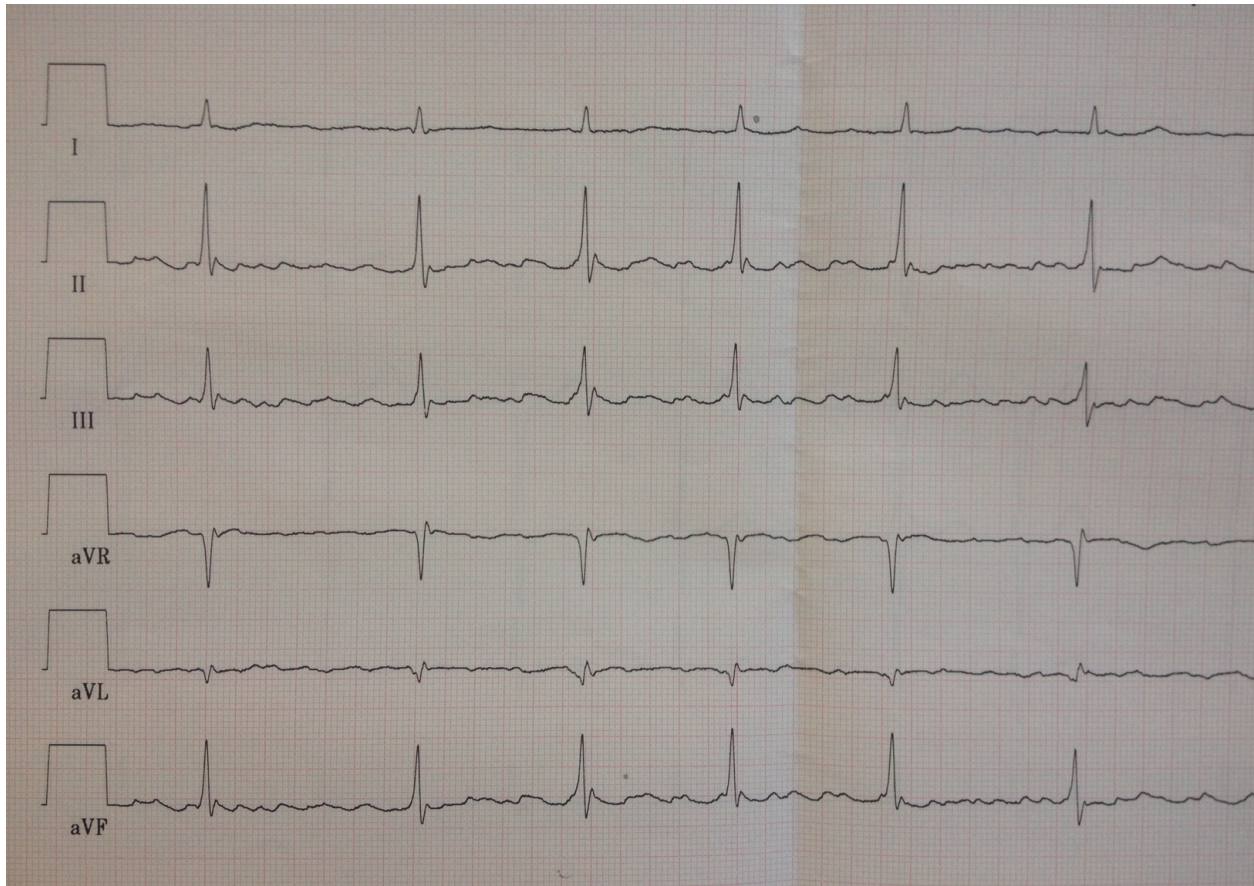


Abbildung 1: Extremitätenableitungen eines 12-Kanal-EKGs bei Vorhofflimmern

### 1.2 Einteilung der Vorhofflimmer-Typen

Nach ESC-Leitlinien werden derzeit vier VHF-Typen unterschieden.

Wird bei einem Patienten VHF diagnostiziert, sei es durch erstmalige Symptomatik und entsprechender Diagnostik oder zufällig durch das Aufzeichnen eines Routine-EKGs, spricht man zunächst von der 'Erstdiagnose von Vorhofflimmern'. 'Paroxysmales Vorhofflimmern' beschreibt Vorhofflimmern, welches meist innerhalb von 48 Stunden selbstlimitierend oder bis zu maximal 7 Tage anhaltend ist. Von 'persistierendem Vorhofflimmern' wird gesprochen, sobald die VHF-Episode länger als 7 Tage anhält oder aber der Patient (unabhängig von der Dauer der VHF-Episode) eine elektrische oder medikamentöse Kardioversion benötigte. Das 'lang-anhaltende Vorhofflimmern' besteht seit über einem Jahr, hierbei ist das erklärte Therapieziel weiterhin die Rhythmuskontrolle. Demgegenüber steht das 'permanente Vorhofflimmern', bei dem keine Rhythmuskontrolle angestrebt wird. Das VHF wird von Arzt und Patient akzeptiert. Die Bezeichnung als 'permanentes VHF' beschreibt am ehesten die Entscheidung von Patient und Arzt bezüglich des Therapieregimes.

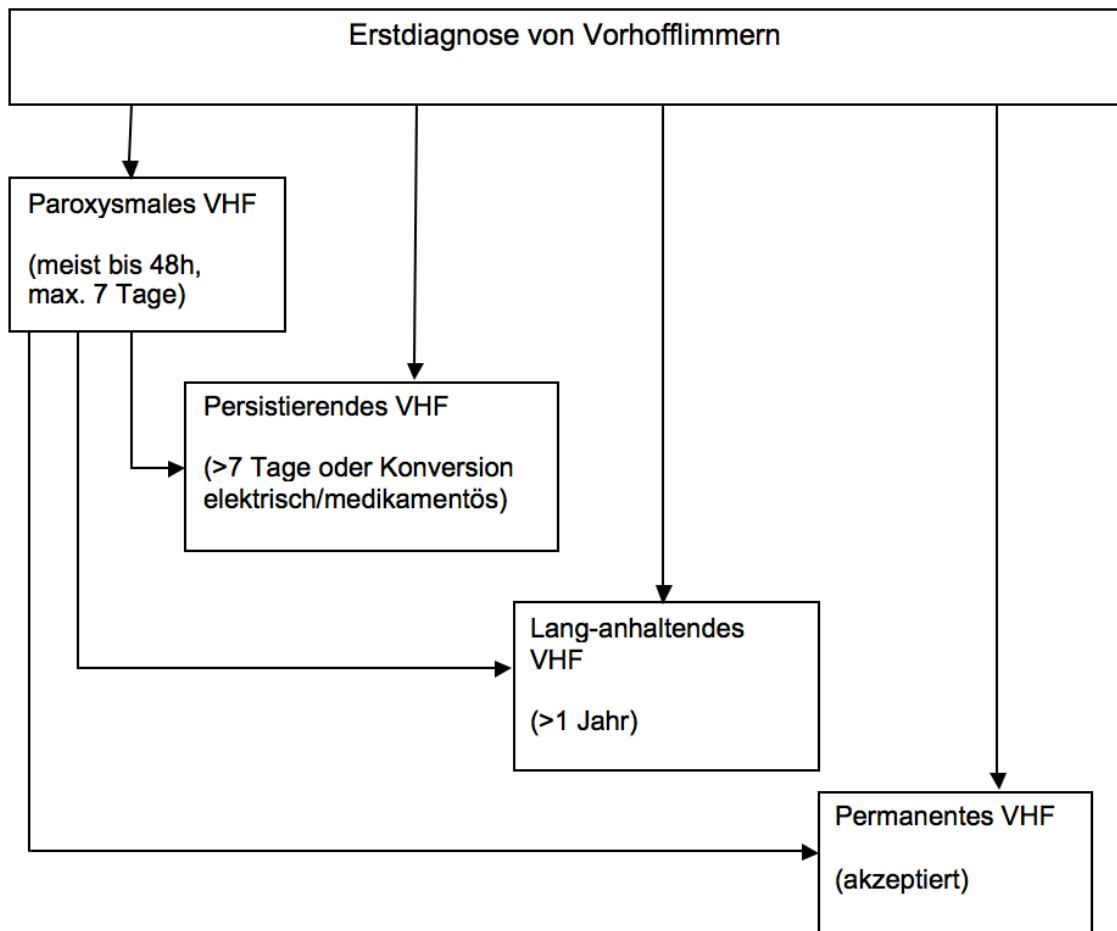


Abbildung 2: Vorhofflimmer-Typen nach Camm et al.<sup>2</sup>

### 1.3 Epidemiologie und Risikofaktoren der Erkrankung Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine der häufigsten tachykarden Herzrhythmusstörungen<sup>5</sup>. In Europa waren 2010 laut Bericht der ESC 6 Millionen Menschen betroffen, dies entspricht 1-2 % der gesamten Bevölkerung<sup>2</sup>. Bei der Framingham Heart Study betrug das Lebenszeitrisko für VHF 25 % der mindestens 40-Jährigen des Studienkollektivs<sup>5</sup>.

Es existieren zahlreiche prädisponierende Faktoren für die Erkrankung VHF, deren kausaler Zusammenhang noch nicht vollständig geklärt ist. Hierzu zählen arterielle Hypertonie<sup>6-10</sup>, Herzklappenfehler<sup>7,9,10</sup> (v.a. Mitralklappenfehler)<sup>6</sup>, Herzinsuffizienz<sup>10</sup>, angeborene Herzfehler<sup>6,7</sup>, koronare Herzerkrankung (KHK)<sup>6</sup>, Hyperthyreose<sup>11,12</sup>, Diabetes mellitus<sup>6,7,9,10</sup>, Schlafapnoe-Syndrom<sup>13</sup>, männliches Geschlecht<sup>7-9,14</sup>, Myokardinfarkte<sup>9</sup>, stattgehabte herzchirurgische Eingriffe<sup>9</sup>, Rauchen<sup>9,10</sup>, vergrößerter rechter Herzvorhof<sup>6,10</sup>, linksventrikuläre Hypertrophie<sup>6,10</sup>, Adipositas<sup>9,15,16</sup>, weiße Hautfarbe<sup>8,9,14</sup> und eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)<sup>17-19</sup>.

## Einleitung

Besondere Bedeutung für die weitere Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von VHF kommt dem Risikofaktor Alter zu<sup>6,9,14,20-22</sup>. So sind derzeit < 0,5% der 40-50-Jährigen betroffen, während 5-15 % der 80-Jährigen an VHF erkrankt sind<sup>2</sup>. Mit der demographischen Entwicklung wird erwartet, dass die Prävalenz an VHF-Patienten stetig zunehmen wird<sup>2,21</sup>, die Inzidenz verdoppelt sich derzeit mit jeder Lebensdekade<sup>9</sup>. Im Zeitraum der Jahre 2010 bis 2050 wird mit einer Verdopplung der Prävalenz von VHF gerechnet<sup>2</sup>.

Während die meisten Patienten einen oder mehrere der oben genannten Risikofaktoren oder Erkrankungen aufweisen, tritt VHF in ca. 30 % der Fälle idiopathisch, also ohne entsprechende Vorerkrankungen auf (auch '*lone atrial fibrillation*' genannt)<sup>23</sup>. Bei einigen Patienten spielt vermutlich auch das autonome Nervensystem eine proarrhythmische Rolle, wobei der exakte Zusammenhang noch nicht eindeutig geklärt ist<sup>6,23</sup>. Des Weiteren existiert familiäres VHF, bei dem genetische Varianten zur Entstehung von VHF beitragen<sup>24-26</sup>.

Abgesehen von erhöhten Kosten für Krankenhausaufenthalte und Therapien<sup>2,9,21,27-29</sup>, sind die individuellen Folgen der Erkrankung von enormer Bedeutung. Patienten mit VHF haben eine deutlich geringere Lebensqualität gegenüber Gesunden<sup>30-32</sup>. Ebenso ist die Morbidität erhöht<sup>21</sup>. Die Mortalität ist ebenfalls erhöht<sup>10,21,33-35</sup>. Patienten mit VHF scheinen außerdem häufiger Myokardinfarkte zu erleiden<sup>36,37</sup>. Vielfach untersucht und belegt ist das erhöhte Risiko von VHF-Patienten einen Schlaganfall zu erleiden<sup>2,9,22,35</sup>. Je nach zugrunde liegendem Risikoprofil besteht ein bis zu fünffach erhöhtes Risiko<sup>2,9</sup>. Das stark erhöhte Risiko einen Apoplex zu erleiden, lässt sich mit dem vermehrten Auftreten von intraatrialen Thromben bei VHF erklären<sup>38,39</sup>. Patienten mit VHF erleiden meist schwerwiegendere Schlaganfälle und leiden nach einem Apoplex häufiger an bleibenden Behinderungen als Schlaganfall-Patienten ohne VHF<sup>2,9,40-42</sup>. Auch transitorische ischämische Attacken treten bei Patienten mit VHF häufiger auf<sup>43</sup>.

### **1.4 Pathophysiologische Mechanismen der Genese und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern**

Die Entstehungsmechanismen von VHF sind bis heute nicht eindeutig geklärt, es handelt sich um ein multifaktorielles Geschehen. Bei der überwiegenden Zahl von Patienten wird das Vorhofflimmern durch ektope elektrische Erregung ausgelöst

## Einleitung

('Trigger'). Die ektope Erregungszentren liegen dabei sehr häufig in den PV<sup>44</sup>. Darüber hinaus tragen elektrische und strukturelle Veränderungen der Vorhöfe ('elektrisches und strukturelles remodeling') zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns bei<sup>45-48</sup>.

Das Zustandekommen von mehreren chaotischen Erregungswellen (sog. Re-entry Wellen) innerhalb der Vorhöfe beschreibt ein Erklärungsmodell der Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF. Demzufolge wird die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF wahrscheinlicher, wenn Veränderungen auf zellulärer Ebene (u.a. Veränderungen des Aktionspotentials, der Refraktärzeit und der Leitungsgeschwindigkeit) sowie anatomische Veränderungen aufeinander treffen<sup>45,46,49</sup>. Als anatomische Veränderungen wurde die atriale Dilatation beschrieben (häufig infolge von kardialen Erkrankungen, wie Mitralklappeninsuffizienz) aber auch die myokardiale Fibrose<sup>50</sup>.

Vor allem in Bezug auf paroxysmales VHF, welches Gegenstand dieser Studie ist, rückt der Begriff 'fokales VHF' in den Vordergrund. Hierbei sind fokale ektope Erregungszentren als Quellen für VHF von Bedeutung. Einen Durchbruch stellten diesbezüglich Arbeiten der Arbeitsgruppe von Haissaguerre et al. dar. Haissaguerre et al. konnten bei Patienten mit VHF fokale Ursprünge für die Arrhythmie nachweisen und diese mittels Radiofrequenz-Katheterablation kurieren<sup>51</sup>. Auch Jais aus derselben Arbeitsgruppe beobachtete mit Einsatz eines Mapping-Systems 1997 bei neun Patienten mit paroxysmalem VHF fokale Ursprünge und konnte diese erfolgreich mittels Radiofrequenz-Katheterablation behandeln<sup>52</sup>. Insbesondere wurde der Bereich der Pulmonalvenen (PV) als Quelle ektope Erregungszentren bei Patienten mit paroxysmalem VHF identifiziert.<sup>44</sup> Diese Beobachtung stellte die Grundlage zur späteren Entwicklung der Pulmonalvenenisolation (PVI) dar.

### **1.5 Symptome bei Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern kann einerseits komplett asymptomatisch sein und nur zufällig im Rahmen einer klinischen Untersuchung oder bei einer EKG-Aufzeichnung festgestellt werden. Andererseits kann es durch die verminderte Füllung der Herzkammern vor allem bei Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz zu hämodynamischer Instabilität kommen.

Angina pectoris Beschwerden, Leistungsschwäche, Dyspnoe und Synkopen können auftreten. Palpitationen werden ebenfalls häufig beschrieben und können zu

## Einleitung

Angstzuständen führen. Weitere mögliche Symptome sind Übelkeit und Erbrechen oder auch Schweißausbrüche, allgemeine Schwäche oder Unruhe. Eine Möglichkeit, um diesen wichtigen, auch für Therapieoptionen entscheidenden Faktor zu erfassen, stellt die EHRA (European Heart Rhythm Assosiation)- Klassifikation dar.

Tabelle 1: EHRA-Klassifikation

EHRA Klasse	Erläuterungen
<b>EHRA I</b>	Keine Beschwerden
<b>EHRA II</b>	Milde Beschwerden, Alltagsaktivitäten nicht beeinträchtigt
<b>EHRA III</b>	Starke Beschwerden, Alltagsaktivitäten eingeschränkt
<b>EHRA IV</b>	Massiv behindernde Beschwerden, Alltagsaktivitäten müssen aufgegeben werden

Etwa ein Drittel aller Vorhofflimmerpatienten sind asymptomatisch<sup>2</sup>. Diese klinisch unauffälligen Patienten mit VHF zu identifizieren ist schwierig. Die Problematik hierbei ist, dass auch asymptomatische Patienten einer Behandlung zugeführt werden müssten, so beispielsweise einer oralen Antikoagulation (OAK) zur Minimierung des Schlaganfallrisikos.

### 1.6 Konzepte der Behandlung von Vorhofflimmern

Die Therapiemöglichkeiten für Patienten mit Vorhofflimmern gliedern sich im Wesentlichen in Rhythmuskontrolle und Frequenzkontrolle. Zur Verfügung stehen Medikamente, die Kardioversion und invasive Verfahren, wie die Radiofrequenz-Katheterablation. Letztere wird besonders bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern empfohlen<sup>3</sup>.

Um das bei VHF erhöhte Schlaganfallrisiko zu minimieren, spielt bei der Behandlung außerdem die orale Antikoagulation eine Rolle.

#### 1.6.1 Antikoagulation bei Vorhofflimmern

Patienten mit VHF haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von intraatrialen Thromben<sup>38,39</sup>. Die OAK bei VHF dient der Prävention thromboembolischer Ereignisse. Hierzu stehen orale Vitamin-K-Antagonisten (Warfarin, Phenprocoumon) zur Verfügung. Neben den Vitamin-K-Antagonisten existieren direkte orale Antikoagulantien, wie der orale Thrombininhibitor Dabigatran und orale Faktor-Xa-Inhibitoren (z.B. Rivaroxaban oder Apixaban).



## Einleitung

Zur Ermittlung des individuellen Risikos für thromboembolische Ereignisse bei Patienten mit VHF ist der CHADS<sub>2</sub>-Score (Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Alter > 75 Jahre, Diabetes mellitus und stattgehabter Schlaganfall oder TIA) anerkannt<sup>2,53</sup>. Heute wird die Weiterentwicklung, der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC-Score (Alter und Schlaganfall/transitorisch ischämische Attacke doppelt bewertet, zusätzlich: linksventrikuläre Dysfunktion, Gefäßerkrankungen, Alter 65-74 Jahre, weibliches Geschlecht) favorisiert<sup>3,40</sup>. Beide Scores teilen Patienten in Risikogruppen ein (0 = geringes Risiko, 1 = mittleres Risiko, ≥ 2 = erhöhtes Risiko). Patienten mit besonders geringem Risikoprofil sollten keine OAK erhalten. Bei Patienten mit einem oder mehr Punkten im CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC-Score sollte über eine OAK nachgedacht werden, wobei ein CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC-Score von zwei oder mehr Punkten stark für eine OAK spricht. Gleichzeitig sollte das Blutungsrisiko mit bedacht werden. Zur Ermittlung des Blutungsrisikos wird der HAS-BLED score (arterielle Hypertonie, gestörte Nieren- oder Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungen in der Vorgeschichte oder Disposition hierfür, labile *International Normalized Ratio*, Alter > 65 Jahre, Alkohol- oder Drogenkonsum) empfohlen<sup>54</sup>.

Die Entscheidung für oder gegen eine orale Antikoagulation sollte durch die Abwägung der Risiken unter Bezugnahme dieser beiden Scores getroffen werden.

### 1.6.2 Konzept der Frequenzkontrolle

Die Frequenzkontrolle beschreibt die Therapie von VHF, bei der die Normalisierung der Kammerfrequenz im Vordergrund steht und das Vorhandensein von VHF akzeptiert wird. Die Frequenzkontrolle wird als primäre Behandlungsstrategie empfohlen<sup>2</sup>.

Bei Patienten ohne Herzinsuffizienz werden vor allem Antiarrhythmika der Klasse IV (Kalziumkanalblocker, vor allem Verapamil)<sup>2</sup> oder der Klasse II (Betablocker)<sup>55,56,2</sup> eingesetzt.

Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, können mit Digitalis therapiert werden<sup>55,56</sup>, wobei die Nebenwirkungen von Digitalis beachtet werden müssen und Digitalis für die Akutbehandlung weniger geeignet ist<sup>56</sup>.

### 1.6.3 Konzept der Rhythmuskontrolle

Bei der Rhythmuskontrolle ist das Ziel der Therapie die Etablierung des physiologischen Sinusrhythmus und die Rezidivprophylaxe. Diese Therapie wird bei Patienten empfohlen, die unter einer frequenzkontrollierenden Therapie symptomatisch bleiben.

## Einleitung

Hierzu werden ebenfalls Antiarrhythmika (AA) eingesetzt oder aber auch elektrisch kardiovertiert. Ein Versuch der Rhythmuskontrolle wird außerdem vor allem bei strukturell Herzgesunden mit paroxysmale VHF oder erstmaligem VHF vorgenommen.<sup>56</sup> Die Auswahl der medikamentösen Rhythmuskontrolle richtet sich wiederum danach, ob der Patient kardiale Grunderkrankungen aufweist und an Herzinsuffizienz leidet. Ist dies nicht der Fall, werden Klasse I-Antiarrhythmika (Flecainid, Propafenon) oder auch Amiodaron oder Dronedaron (Klasse III) eingesetzt<sup>55</sup>.

Die Radiofrequenz-Katheterablation, welche im Folgenden noch ausführlich beschrieben wird, ist ebenfalls dem Konzept der Rhythmuskontrolle zugeordnet. Die Ablation stellt einen kurativen Therapieansatz dar und hat die Etablierung eines Sinusrhythmus zum Ziel.

### 1.6.4 Rhythmus- versus Frequenzkontrolle

Da es bei VHF zu elektrischem und atrialem Remodeling kommt und VHF durch das Fortbestehen der Arrhythmie immer stabiler wird<sup>45,46</sup>, ging man ursprünglich davon aus, dass die Rhythmuskontrolle dem Prinzip der Frequenzkontrolle überlegen sein müsse. Demgegenüber steht, dass AA, welche zur Rhythmuskontrolle eingesetzt werden deutlich nebenwirkungsreicher sind, als AA der Frequenzkontrolle. Vor allem AA der Klasse IC und Klasse III, welche zur Rhythmuskontrolle eingesetzt werden, weisen ein eigenes proarrhythmisches Potential auf<sup>55,57</sup>.

Randomisierte Studien, die beide Therapieoptionen miteinander verglichen (u.a. die AFFIRM-Studie<sup>58</sup>), konnten keinen Unterschied der Therapieregime bezüglich der Überlebensrate feststellen. Dies scheint auch für Patienten mit Herzinsuffizienz und einer links-ventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von  $\leq 35$  zuzutreffen<sup>59</sup>.

## 1.7 Die Therapie mittels Radiofrequenz-Katheterablation

Eine wichtige Therapieoption zur Rhythmuskontrolle stellt die Katheterablation dar. Selbstverständlich birgt die Radiofrequenz-Katheterablation auch Risiken und ist nicht für jeden Patienten geeignet. So sind die Erfolgsraten bei Patienten mit persistierendem VHF geringer<sup>60</sup>. Dies hängt möglicherweise mit dem hier schon ausgeprägter stattgefundenen atrialem und elektrischem Remodeling zusammen.

## Einleitung

Weltweit wird die Radiofrequenz-Katheterablation zur Therapie von VHF an großen kardiologischen Zentren durchgeführt. Es handelt sich um ein elektrophysiologisches Verfahren, bei dem mit Hilfe einer Ablationselektrode intrakardiale Läsionen gesetzt werden. Dies geschieht durch hochfrequenten Wechselstrom, indem es durch Widerstandserwärmung zur Erwärmung des Gewebes kommt. Die Hitze bewirkt eine Nekrose definierter Areale innerhalb des Vorhofs und zur Entstehung einer elektrisch nicht mehr leitfähigen Narbe. Hierdurch werden pathologische Erregungskreisläufe innerhalb der Vorhöfe unterbrochen.

### **1.7.1 Indikationen zur Radiofrequenz-Katheterablation**

Oben genannte Komplikationen müssen bei der Entscheidung für eine Ablation bedacht werden und sind in ein Verhältnis zu möglichem Profit durch die Ablation zu setzen. Die Leitlinien der ESC von 2010 mit Aktualisierung im Jahre 2012 sehen für die Katheterablation von VHF folgende Indikationen vor:

- stark symptomatisches paroxysmales VHF bei geringem Risikoprofil bezüglich Ablationsverfahren
- initial bei Patienten mit paroxysmalem VHF und minimaler/keiner Herzerkrankung
- medikamentöse Therapie ausgeschöpft

Diese Empfehlung beschränkt sich jedoch auf hoch erfahrene Zentren, angemessene Selektion der Patienten, Patientenwunsch und gewissenhafte Evaluation der Therapiealternativen. Ausdrücklich nicht empfohlen wurde die Katheterablation für Patienten ohne jegliche Symptome.

### **1.7.2 Die zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation**

Die zirkumferenzielle Pulmonalvenenisolation (ZPVI) ist weiterhin die Basis der interventionellen Behandlung von VHF. Ein Meilenstein war hier eine Studie von Haissaguerre et al. aus dem Jahre 1998. Haissaguerre et al. untersuchten 45 Patienten mit paroxysmalem VHF, bei denen die medikamentöse Therapie versagte. Bei diesen Patienten nahmen sie eine Ablation vor. Dabei untersuchten sie, ob es bestimmte Areale ('Foki') gibt, die den Ursprung für die unregelmäßigen Erregungswellen darstellen. Bei der Ablation wurde ein Mapping-System verwendet. Bei 41 der 45

## Einleitung

Patienten (94 %) konnten Haissaguerre et al. den Sitz von ektope Erregungszentren innerhalb der PV nachweisen (insgesamt 65 Foki, davon 31 in der links-superioren PV, 17 in der rechts superioren PV, 11 in der links-inferioren PV, 6 in der rechts-inferioren PV)<sup>44</sup>.

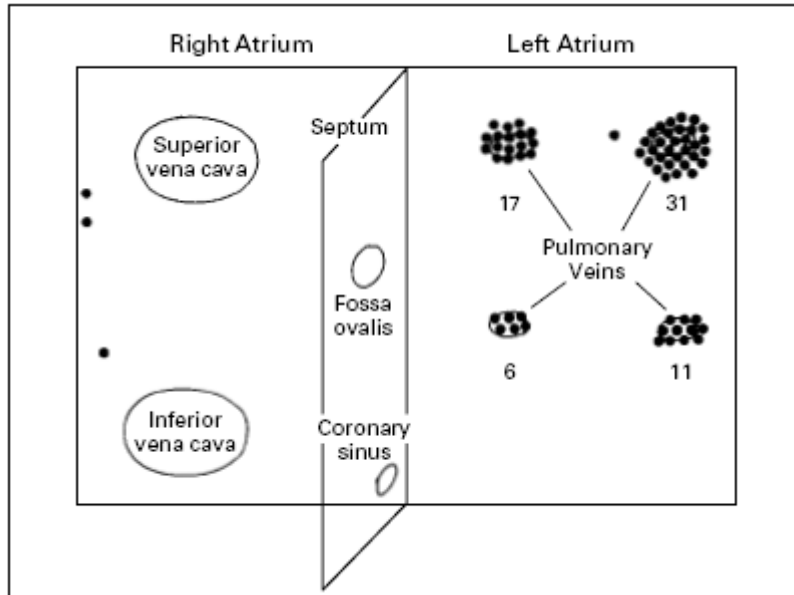


Abbildung 3: Darstellung der Foki nach Haissaguerre et al.<sup>44</sup>

Weitere Studien von Haissaguerre et al. und Pappone et al. folgten, welche die ZPVI als effektive therapeutische Maßnahme bei Patienten mit VHF bestätigte<sup>61-64</sup>. Besonders geeignet ist die ZPVI für Patienten mit paroxysmalem VHF, da fokale Ursprünge des VHF hier meist im Bereich der PV liegen<sup>65</sup>, wohingegen bei Patienten mit persistierendem VHF häufig fokale Erregungsquellen auch außerhalb der PV zu finden sind<sup>66</sup>.

Heute wird in den meisten Zentren nicht mehr jede PV einzeln umfahren, sondern jeweils zwei ipsilaterale PV wurden zusammen isoliert. Hierzu werden Punkt für Punkt Läsionen gesetzt, die insgesamt eine komplette zirkumferente Linie um die jeweiligen Pulmonalvenenostien bilden (Abbildung 4). Für Rezidive nach einer ZPVI ist häufig eine Rekonnektion der Pulmonalvenen verantwortlich<sup>67,68</sup>.

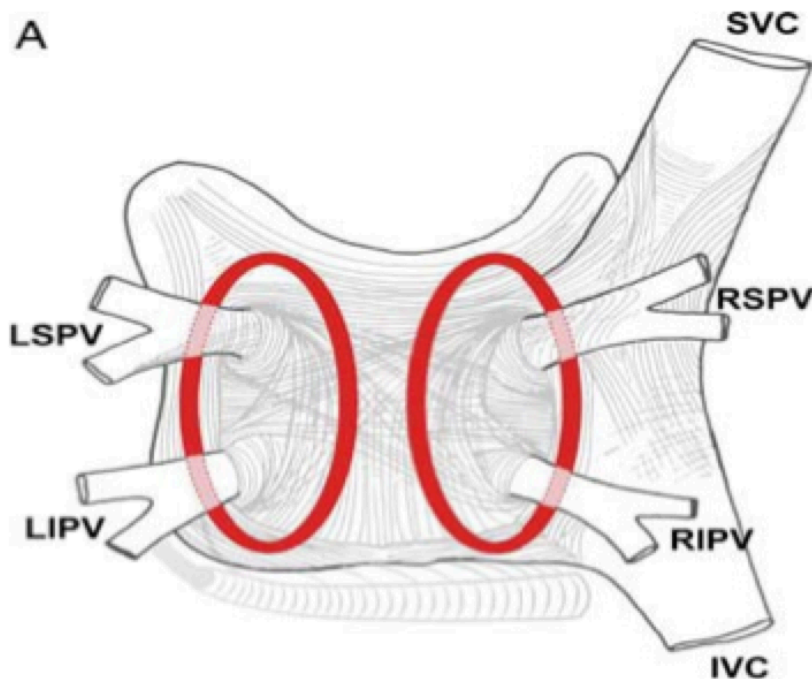


Abbildung 4: Schematische Darstellung der zirkumferenziellen Pulmonalvenenisolation nach Calkins et al.<sup>1</sup>

(LSPV = Pulmonalvene links superior, LIPV = Pulmonalvene links inferior, RSPV = Pulmonalvene rechts superior, RIPV = Pulmonalvene rechts inferior, SVC = Vena cava superior, IVC = Vena cava inferior)

### 1.7.3 Erfolgchancen und Rezidive nach Katheterablation

Die Radiofrequenz-Katheterablation ist eine erfolgsversprechende Option der Behandlung eines bestimmten VHF-Kollektivs<sup>1-3</sup>. Zwischen den verschiedenen VHF-Typen muss dabei unterschieden werden. Erfolgversprechend ist die Ablation insbesondere bei Patienten mit paroxysmalem VHF. Eine präzise Aussage bezüglich der Erfolgsrate ist schwer zu treffen. Studien, welche sich mit dieser Fragestellung beschäftigen, liefern unterschiedliche Ergebnisse. Dies liegt zum Teil an den unterschiedlichen Studienkollektiven, da Patienten mit vielerlei atrialen Arrhythmien ablatiert werden, und zum anderen an der Vielzahl möglicher Ablationsverfahren und den unterschiedlichen Studienendpunkten (Definitionen von Erfolg). Die Japanische Herzrhythmus Gesellschaft lieferte mit einer Studie ihres landesweiten Registers zur Katheterablation von VHF (J-CARAF) Erfolgsraten von 1208 VHF-Patienten 1 Jahr nach erfolgter Katheterablation. Patienten mit paroxysmalem VHF wiesen dieser Studie

## Einleitung

zufolge eine Erfolgsrate von 70,9% auf, Patienten mit persistierendem VHF erreichten eine Erfolgsrate von 61,4% und Patienten mit lang anhaltendem VHF wiesen eine Erfolgsrate von 56,2% auf. Reablationen waren bei 11,3% der Patienten mit paroxysmalem VHF, bei 16,3% der Patienten mit persistierendem VHF und bei 17,3% der Patienten mit lang-anhaltendem VHF nötig. Der 'Erfolg' 1 Jahr postinterventionell wurde hier als Freiheit von Rezidiven oder aber klinischem/partiellem Erfolg gewertet<sup>69</sup>. Das klinische Ergebnis nach Radiofrequenz-Katheterablation ist von multiplen Faktoren abhängig. Primär liefern die individuellen Voraussetzungen des Patienten wichtige Informationen bezüglich der Erfolgchancen. Die Identifizierung neuer Prognosefaktoren und die Betrachtung der Erfolgchancen sind immer noch Gegenstand aktueller Studien. Die Studie von Wei et al. im April 2014 bestätigte nicht nur die atriale Dilatation<sup>60,70</sup>, ein langes Fortbestehen der Erkrankung und permanentes VHF (bzw. persistierendes VHF)<sup>71</sup> als ungünstige Faktoren für den Erfolg einer Katheterablation, sondern identifizierte auch die Vergrößerung der superioren PV als unabhängigen Prädiktor für geringere Erfolgchancen<sup>72</sup>. Des Weiteren ist bekannt, dass die Katheterablation von Patienten mit valvulärem VHF aufgrund des anatomischen Substrats geringere Erfolgchancen verspricht<sup>60</sup>. Erhöhtes Alter<sup>71</sup> und das Vorhandensein von arterieller Hypertonie<sup>70</sup> stellen ebenfalls ungünstige Prognosefaktoren dar.

Neben den individuellen Faktoren, welche der Patient aufweist, ist selbstverständlich die Radiofrequenz-Katheterablation per se entscheidend für den Therapieerfolg. So empfehlen die aktuellen Leitlinien der ESC die Katheterablation nur dann, wenn diese in großen Zentren mit einem hohen Erfahrungsschatz in diesem Gebiet der Elektrophysiologie aufweist<sup>3</sup>.

Eine erfolgreiche Katheterablation muss zu möglichst lückenloser, transmuraler Ablation der Vorhofwand und somit zur kompletten Isolation der PV führen<sup>73,74</sup>. Doch selbst wenn initial eine komplette Isolation der PV möglich war, beziehungsweise beobachtet und dokumentiert wurde, kommt es nicht selten zu einer elektrischen Rekonnektion der PV<sup>67,68</sup>.

Nach Oral et al. erleiden ca. 30% der Patienten nach PVI ein Frührezidiv<sup>68</sup>. Ein Erklärungsmodell zum Vorkommen von Frührezidiven ist das Zustandekommen von Gewebeödemen, welche während der Katheterablation in der Vorhofwand entstehen<sup>75</sup>. Die elektrische Isolationsfähigkeit der Gewebeödeme kann eine möglicherweise inadäquate transmurale Gewebeablation maskieren. In diesem Fall ist die elektrische

## Einleitung

Leitfähigkeit nicht, wie beabsichtigt, durch eine komplette, irreversible, transmurale Ablation der Vorhofwand unterbrochen, sondern unterliegt lediglich der reversiblen elektrischen Isolation aufgrund eines Zellödems. Nach einem Erholungszeitraum kommt es dann zur Rekonnektion der PV und zum Wiederauftreten atrialer Arrhythmien. Aus diesem Grund wird auch oftmals eine mögliche Rekonnektion der PV 30 Minuten nach Isolation noch während der Prozedur überprüft und in entsprechendem Fall behoben. Rekonnektionen nach Beendigung der Katheterablation sind einer solchen Überprüfung selbstverständlich zunächst nicht zugänglich.

Die Aussagekraft eines Frührezidivs bezüglich der Langzeitprognose für Rezidivfreiheit ist umstritten. Oral et al. beobachtete 2002 eine weitaus höhere Rezidivfreiheit nach Katheterablation ohne Frührezidiv als nach Katheterablation mit vorhandenem Frührezidiv (31 % versus 85 %) <sup>68</sup> und auch D'Ascenzo et al. belegte 2012 eine schlechtere Prognose bei Auftreten eines Frührezidivs innerhalb der ersten 30 postinterventionellen Tage <sup>60</sup>. Andere Studien wie zum Beispiel Joshi et al. 2009 berichten hingegen über keinerlei Aussagekraft von Frührezidiven für Rezidivfreiheit <sup>76</sup>. Sehr späte Rezidive (> 1Jahr nach Ablation) treten in ca. 5-10% der Fälle auf. Bei der Genese der Rezidive scheinen nach wie vor Foki des LA (insbesondere im Bereich der PV) eine Rolle zu spielen, häufiger sind jedoch zusätzlich rechtsatriale Foki zu identifizieren <sup>77</sup>.

### 1.7.4 Potenzielle Komplikationen bei der Radiofrequenz-Katheterablation

Wie jedes invasive Verfahren birgt auch die Radiofrequenz-Katheterablation gewisse Risiken. So kann es durch die Prozedur per se zur Bildung von intraatrialen Thromben kommen <sup>78</sup>. Durch die hohen Temperaturen bei der Katheterablation können auch sogenannte '*Proteinclots*', oder '*soft thrombus*' entstehen. Ihnen liegt keine Aggregation von Thrombozyten zugrunde, sondern die Denaturierung und Aggregation von Proteinen <sup>79</sup>. Die Proteingerinnsel entstehen durch die Ablation und die hiermit verbundene Erhitzung des an der Elektrode und an der Gewebeoberfläche vorbei fließenden Blutes (auch im Serum) bereits bei Temperaturen < 100 °C <sup>79</sup>. Sie können an der Ablationselektrode selbst oder auch auf der Endotheloberfläche haften <sup>79,80</sup>.

Die Radiofrequenz-Katheterablation erhöht somit das Risiko für Apoplex oder auch transitorisch ischämische Attacken. Große multizentrische Studien zur Sicherheit und Effektivität von Katheterablation bei Patienten mit VHF von Cappato et al. wiesen nach,

## Einleitung

dass Schlaganfälle in 0,23% bis 0,28% der Patienten auftraten, transitorisch ischämische Attacken traten in 0,66 bis 0,71% der Fälle auf<sup>81,82</sup>. Bertaglia et al. nannten in ihrer Studie von 2007 eine Häufigkeit von 0,5% der Patienten, welche nach Radiofrequenz-Katheterablation einen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke erlitten<sup>83</sup>.

'*Steam pops*' gehören ebenfalls zu den temperaturassoziierten Komplikationen und beschreiben ein akustisch wahrnehmbares Phänomen während der Katheterablation. Diesem liegt ein Temperaturanstieg des Flüssigkeitsanteils innerhalb der Zelle über den Siedepunkt hinaus zugrunde, der zum Platzen der Zelle führt. Dies kann zur Perforation des Gewebes und zur Entwicklung einer Perikardtamponade führen. Eine zuverlässige Methode zur Verhinderung von steam pops ist bisher noch nicht etabliert. Auch der intrakardiale Ultraschall stellt hier keine ausreichend sensitive Methode dar<sup>84</sup>.

Weitere schwerwiegende Komplikationen sind außerdem Perikardperforation und -tamponade<sup>81,83</sup>. Eine Perikardperforation führt meist unmittelbar zur hämodynamischen Instabilität, bedarf dann einer unmittelbaren Intervention und kann letal enden. Perikardtamponaden treten möglicherweise auch erst im weiteren klinischen Verlauf auf und können bestenfalls mittels Punktion kuriert werden. Cappato et al. nennen in ihrer bereits erwähnten Studie von 2005 und einem Update der Studie von 2010 Raten von 1,22 %<sup>81</sup> bis 1,31%<sup>82</sup> bezüglich der Häufigkeit von Tamponaden.

Durch die unmittelbare Nähe des Nervus phrenicus zum linken Vorhof des Herzens kann es zur Schädigung desselben kommen<sup>81,85</sup>. Eine einseitige Schädigung des Nervus phrenicus führt zu einseitigem Zwerchfellhochstand und kann zu Atembeschwerden führen. Klinisch auffällig wird eine Schädigung oftmals durch Dyspnoe, Husten oder Schluckauf. Bei der Mehrzahl der Patienten ist eine Schädigung des Nervus phrenicus jedoch partiell oder komplett reversibel<sup>85</sup>. Eine dauerhafte Schädigung des Nervus phrenicus mit diaphragmaler Parese tritt in 0,17% der Fälle auf<sup>82</sup>.

Artio-ösophageale Fisteln können durch Beschädigung des Ösophagus bei der Ablation entstehen<sup>81,86,87</sup> und verlaufen meist schwerwiegend bis letal<sup>86,87</sup>. Daher werden in einigen Ablationszentren zur Überwachung Ösophagussonden mit Temperaturmessfunktion verwendet. In der Studie von Cappato et. al. von 2010 traten atrio-ösophagealen Fisteln bei 0,04 % des Studienkollektivs auf<sup>82</sup>.

Pulmonalvenenstenosen stellen eine mögliche Komplikation der PVI dar<sup>81,88,89</sup>, welche früher häufiger beobachtet wurde. Es kam zu Vernarbungen innerhalb der PV durch die



## Einleitung

unmittelbare Ablation der Foki. Daher wird heute nicht mehr innerhalb der PV ablatiert, sondern in einem gewissen Abstand um die Ostien herum. Dies begründet sich auch in einem höheren Ablationserfolg, da die direkte Ablation der Foki schwer zu verwirklichen ist und eine zirkumferente Ablation hier erfolgreicher zur kompletten Isolation führt. Pulmonalvenenstenosen treten auch heute noch auf, verlaufen jedoch häufig klinisch stumm<sup>88</sup>. Die Pulmonalvenenstenose kann verschiedene Ausmaße annehmen, von milder, moderater bis zu schwerer Stenose. Dementsprechend kommt es bei Auftreten einer Pulmonalvenenstenose gegebenenfalls zu keinerlei Symptomatik oder aber zu pulmonaler Hypertonie mit chronischen Bronchitiden oder Leistungsminderung. Schwere Stenosen, welche einer Intervention bedürfen, sind selten (0,29% bis 0,74%)<sup>81,82</sup>.

Durch das Einbringen der zur Ablation nötigen Katheter in der Leiste kann ein Leistenhämatom oder ein Aneurysma spurium entstehen. Eine chirurgische Intervention ist selten erforderlich.

Wie bei allen operativen Eingriffen kann es auch bei der Radiofrequenz-Katheterablation zu Ereignissen wie Anaphylaxie, Asphyxie mit Pneumonie und Infektionen bis hin zur Sepsis kommen.

### 1.7.5 Die Verwendung von gekühlten Ablationselektroden

Bei der Radiofrequenz-Katheterablation kommt es durch den abgegebenen hochfrequenten Wechselstrom zu einer Widerstandserwärmung des Gewebes und sekundär zur Erwärmung des Katheters. Hohe Energien und somit hohe Temperaturen im Gewebe sind einerseits für die Effektivität der Methode zur Erzeugung der Gewebenarbe erwünscht, andererseits sollte der Temperaturanstieg nicht zu hoch werden, da hierdurch das Risiko temperaturassoziierter Komplikationen, wie *Proteinclots*<sup>79</sup>, *steam pops* und Perforation, steigt.

Die technische Entwicklung von Ablationselektroden mit externen Spülkanälen dient der Reduktion der Komplikationen und dem Erreichen von hoher Rezidivfreiheit durch komplette transmurale Isolation der PV und hiermit kompletter und bleibender Ausschaltung der elektrischen Leitfähigkeit im entsprechenden Bereich. Richtungsweisend war eine Studie von Nakagawa et al. aus dem Jahre 1995 am Hundemuskel. Nakagawa et al. untersuchten am Muskel von anästhesierten Hunden

## Einleitung

den Effekt von Spülkanälen bei der Radiofrequenz Ablation in Bezug auf das Temperaturprofil und die Läsionstiefe und –geometrie. Sie konnten im Rahmen dieser Studie nachweisen, dass die Ablation des Hundemuskel durch die Verwendung von Spülkanälen an der Elektrode mit höherem Energieniveau und über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden konnte im Vergleich zu temperaturkontrollierten Ablation ohne Spülkanäle. Die Verwendung von höheren Energieniveaus führte zu größeren und tieferen Läsionen am Muskel, ohne den Läsionsdiameter an der Oberfläche des Muskels zu vergrößern. Sie folgerten, dass mit Verwendung von Ablationskathetern mit Spülkanälen eine Ablation effektiver erfolgen könnte. Nakagawa et al. bezogen sich bei ihrer Studie auf die Ablation bei ventrikulären Tachykardien<sup>90</sup>.

Bei Ablationselektroden mit externer Kühlung existieren Kanäle an der Ablationselektrode, welche den Austritt von Kühlflüssigkeit nach außen gestatten und somit auch das umgebende Gewebe und/oder Blut in den Kontakt mit kühlender Flüssigkeit kommt. In Folge dessen kommt es zwar zu einer gewissen Verzerrung des Temperaturfeedbacks, denn nach wie vor umspült die Kühlflüssigkeit die Ablationselektrode und auch die Temperatursonde von intern, hinzu kommt allerdings eine Kühlung der Umgebung<sup>91</sup>.

Über die externen Spülkanäle der heutigen gekühlten Ablationskatheter kann während der Ablation isotonische Kochsalzlösung 0,9% Natrium-Chlorid (NaCl) mit Raumtemperatur über die Elektrode direkt an den Ort der Ablation gebracht werden. Hierbei ist das Ziel, ein zu starkes Erhitzen des umgebenden Gewebes und Blutes zu vermeiden. Zur Ablation im linken Vorhof wird in Europa größtenteils ein gekühlter Ablationskatheter eingesetzt. Themistoclakis et al. konnten in ihrer Studie aus dem Jahre 2014 zeigen, dass in 68% der Radiofrequenz-Katheterablationen Ablationskatheter mit Spülkanälen verwendet wurden. Sie untersuchten dies anhand von 35 Zentren in 12 verschiedenen Ländern<sup>92</sup>.

### 1.8 Vorstellung der Ablationskatheter der Studie

Zur ZPVI wurden in dieser Studie zwei unterschiedliche Katheter verwendet und miteinander verglichen. Es wurde der Katheter NaviStar ThermoCool von Biosense-Webster, Diamond Bar, CA, USA angewendet. Der NaviStar ThermoCool Katheter verfügt über 6 Spülkanäle am distalen Ende der Ablationselektrode. Die Länge der Ablationselektrode beträgt 3,5 mm. Der zweite verwendete Katheter war der Therapy Cool Path Duo von IBI/St Jude Medical MN, USA mit insgesamt 12 Spülkanälen, 6 zirkumferent verteilt um das distale Ende der Ablationselektrode sowie 6 weitere Spülkanälen am proximalen Ende der Ablationselektrode. Die Ablationselektrode des Therapy Cool Path Duo Katheter ist mit 4 mm Länge etwas größer als die des NaviStar ThermoCool Katheters. Abbildung 5 und Abbildung 6 veranschaulichen den Aufbau des jeweiligen Katheters.



Abbildung 5: Therapy Cool Path Duo Katheter von St. Jude Medical, MN, USA nach <https://professional-intl.sjm.com> (eingesehen am 20.11.2015)

## Einleitung



Abbildung 6: NaviStar ThermoCool Katheter von Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA nach <http://www.ecomed.ua> (eingesehen am 20.11.2015)

### 1.9 Fragestellung der Studie

Die Verwendung von gekühlten Ablationselektroden bei der Radiofrequenz-Katheterablation bei VHF ist etabliert. Dabei reduziert die Verwendung von Kathetern mit Spülkanälen durch den Kühlungseffekt das Risiko temperaturassoziierter Komplikationen, insbesondere die Entstehung von *Proteinclots*. Gleichzeitig ist die Effektivität der Ablation durch die Möglichkeit von potentiell höheren Energieniveaus verbessert<sup>90,93,94</sup>.

Der konventionelle Ablationskatheter verfügt über 6 Spülkanäle am distalen Ende. Über diese Kanäle werden die Elektrode und das umliegende Gewebe bzw. Blut während der Ablation gekühlt. Die Spülflüssigkeit NaCl wird bei Ablationsimpulsabgabe mit einer Flussrate von 20 Milliliter pro Minute (ml/min) appliziert. Da bei der ZPVI vor allem mit der Spitze des Katheters ablatiert wird, kann durch den Kontakt des Katheters mit dem umgebenden Gewebe der Kühlungseffekt der Ablationselektrode signifikant beeinflusst werden<sup>95</sup>. Bei Gewebekontakt und Blockierung der Spülkanäle kann es durch die ineffektive Kühlung zu höheren Temperaturen und bei Überschreiten der voreingestellten Temperatur zur Herabsetzung der Ablationsenergie kommen. Eine solche Blockierung erscheint bei allein distal positionierten Spülkanälen wesentlich wahrscheinlicher als bei gleichzeitigem Vorhandensein von Spülkanälen am proximalen Ende der Ablationselektrode. Des Weiteren beschreiben McRury et al. 1997 das Auftreten von Temperaturmaxima im Übergangsbereich der Ablationselektrode zum Katheter<sup>96</sup> (proximaler Bereich der Ablationselektrode). Diesem sogenannten '*edge effect*' könnte die Entwicklung eines Katheters mit seinen zusätzlichen Spülkanälen am proximalen Ende der Ablationselektrode entgegen wirken.

Primäres Studienziel war die Betrachtung der Erfolgsrate im Sinne von Rezidivfreiheit 12 Monate nach Radiofrequenz-Katheterablation.

Sekundäre Studienendpunkte stellten Prozedurparameter, wie Ablationsdauer und Prozedurdauer, durchschnittlich aufgewendete Energie und Temperatur, insgesamt aufgewendete Ablationsenergie, Durchleuchtungsdauer, Flächendosisprodukt, komplette Rekonnektion der PV und Rekonnektionsraten 30 Minuten nach ZPVI, sowie auf das Auftreten von Komplikationen dar.

## **2 Methoden**

### **2.1 Rekrutierung der Patientendaten**

Für diese retrospektive Studie wurden die Daten aller Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 01.01.2008 und 30.04.2011 eine erste Katheterablation bei paroxysmalem VHF an der Charité–Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow–Klinikum (CVK), Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie durchgeführt wurde, analysiert.

### **2.2 Einschlusskriterien des Studienkollektivs**

In diese Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, welche als Erstablation eine ZPVI ohne zusätzliche Ablationen erhalten hatten (keine Isthmusablation, Ablation extrapulmonaler Foki oder zusätzlicher linearer Läsionen). Darüber hinaus musste die Ablation entweder mit einem NaviStar ThermoCool Katheter oder einem Cool Path Duo Katheter durchgeführt worden sein. Die Auswahl des Ablationskatheters blieb dem Operateur überlassen und unterlag keiner Randomisierung. Entsprechend dem gewählten Ablationskatheter wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten, welche mit dem Cool Path Duo Katheter ablatiert worden waren, wurden der Gruppe A zugeteilt. Gruppe B bildeten alle Patienten, welche eine Ablation mit dem NaviStar ThermoCool Katheter erhalten hatten.

Außerdem musste eine Verlaufsuntersuchung über 12 Monate möglich sein, um die Patienten in die Studie einzuschließen. Die Nachsorge war im Rahmen der in der Klinik üblichen klinischen Routine erfolgt.

Die Durchführung der Analyse wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (Antragsnummer EA2/039/13).

### **2.3 Studienendpunkte**

Den primären Studienendpunkt stellte die Freiheit von Rezidiven innerhalb der ersten 12 Monate nach Ablation dar. Im Falle von Rezidivfreiheit wurde der Ablationserfolg als positiv bewertet. Ein Rezidiv wurde definiert als das Auftreten jeglicher atrialer Arrhythmie mit einer Dauer von über 30 Sekunden, welche mittels EKG dokumentiert wurde. Atriale Arrhythmien, welche in den ersten 3 Monaten nach Katheterablation

## Methoden

auftraten, wurden als Frührezidiv kategorisiert und nicht in die Bewertung der Erfolgsrate mit eingeschlossen (*'blinking Periode'*). Erfolgte eine Reablation (ob innerhalb der ersten 3 Monate nach Ablation oder später) wurde der Therapieerfolg als negativ bewertet.

Neben dem primären Studienendpunkt der Rezidivfreiheit erfolgte die Evaluation von interventionsbedingten Komplikationen. Diese beinhalten unter anderem das Auftreten eines ischämischen Apoplex als Folge von Thrombusproduktion oder -ablösung mit Verschleppung in die hirnversorgenden Arterien in engem zeitlichem Zusammenhang mit der Katheterablation.

Auch das klinische Vorkommen von schwerwiegenden Komplikationen wie Ösophagusfistel, Nervus-phrenicus-Schädigung, Perikardtamponade und symptomatische Pulmonalvenenstenose wurde ermittelt.

Weitere Studienendpunkte waren Prozedurparameter während der Radiofrequenz-Katheterablation. Untersucht wurden hierbei die Ablationsdauer, die Prozedurdauer von Einschleusung bis Ausschleusung der Patienten, die durchschnittliche abgegebene Ablationsleistung in Watt (W), die insgesamt aufgewendete Ablationsenergie in Joule (J), die durchschnittliche an dem Ablationskatheter gemessene Temperatur und Parameter der Durchleuchtung, wie Durchleuchtungsdauer insgesamt, das Flächendosisprodukt in  $\text{cGycm}^2$  insgesamt und die elektrophysiologische Messung einer möglichen Erholung der PV 30 Minuten nach erfolgter Isolation.

### **2.4 Methodisches Vorgehen vor der Radiofrequenz-Katheterablation**

Alle Patienten wurden am Tag vor der geplanten Katheterablation stationär aufgenommen. Es erfolgte eine Anamnese und eine körperliche Untersuchung mit Dokumentation der Untersuchungsergebnisse. Präoperativ wurden alle Patienten mittels transösophagealem Ultraschall (TEE) untersucht. Hierbei wurden Parameter zu Herzgröße, insbesondere des linken Atriums (LA) erhoben, Klappenvitien identifiziert, die LVEF gemessen und das Vorhandensein von Thromben innerhalb der Vorhöfe ausgeschlossen. Die Patienten wurden nur im Falle der Abwesenheit von atrialen Thromben zur Ablation zugelassen. Sofern die Patienten AA einnahmen, wurden diese bis drei Monate nach der Ablation eingenommen und im weiteren Verlauf bei Rezidivfreiheit abgesetzt.

## Methoden

Eine mögliche OAK wurde präinterventionell bereits im ambulanten Bereich abgesetzt und die Patienten stattdessen mit niedermolekularem Heparin antikoaguliert.

### **2.5 Vorgehen bei der Radiofrequenz-Katheterablation**

Während der Ablation wurden alle Patienten mittels einer Kombination aus Midazolam und Propofol sediert, sodass die Spontanatmung erhalten blieb. Während der gesamten Prozedur wurden die Patienten mittels EKG, peripherer Pulsoxymetrie und peripherer Blutdruckmessung überwacht. Zur Überwachung der Temperatur innerhalb des Ösophagus wurde jeder Patient mit einer Ösophagussonde (SensiTherm, St. Jude Medical, MN, USA) mit Temperaturmesselektroden versorgt.

Der Operationsbereich wurde steril abgedeckt unter Freilassung beider Leisten. Insgesamt wurden 3 Katheter über Punktion der Vena femoralis links- oder rechtsseitig (einseitig jeweils 2 Katheter und 1 Katheter auf der jeweils anderen Seite) über Seldinger-Technik eingebracht. Ein Katheter wurde im Koronarsinus platziert. Anschließend erfolgte eine doppelte transseptale Punktion. Nach dem Einbringen der Katheter wurde zunächst eine Angiografie des LA angefertigt ('Pulmonalvenen-Venografie'). Mittels intravenöser Injektion von Adenosin wurde hierzu ein temporärer AV-Block erzeugt. Unter Durchleuchtung in Rechts-Anterior-Oblique 30° Position und Links-Anterior-Oblique 60° Position wurde Kontrastmittel in den linken Vorhof appliziert. Der temporäre AV-Block sorgte hierbei für eine bessere Darstellung, da das Kontrastmittel weniger rasch über die Mitralklappe in den linken Ventrikel entwich. Das so gewonnene Angiografiebild der PV und des LA diente der weiteren Orientierung und zur Verbesserung der anatomischen Vorstellung für den Operateur über den individuellen linken Vorhof und über die genaue Lage der PV des Patienten.

Im Anschluss wurde eine virtuelle Darstellung des linken Vorhofs mittels eines Elektroanatomischen Mapping-Systems (CARTO XP, Biosense–Webster Diamond Bar, CA, USA oder Ensite NavX, St. Jude Medical, MN, USA) erstellt (Abbildung 7).

Der Ablationskatheter wurde bei allen Patienten in einer steuerbaren Schleuse (Agilis NxT, St. Jude Medical) im linken Vorhof platziert.

Nun wurde die eigentliche Katheterablation vorgenommen. Mit dem Ablationskatheter wurden punktförmige Läsionen zirkumferenziell um jeweils zwei ipsilaterale Ostien der PV gesetzt (Abbildung 4). Zuerst wurden die rechtsseitigen PV isoliert, danach die linksseitigen PV. Dabei hielt der Untersucher einen Abstand von 1-2 cm zu den Ostien



## Methoden

der PV ein. Die Ablation wurde mit maximal 35 W und einer maximalen Temperatur, gemessen an der Spitze des Ablationskatheters, von 43° Celsius durchgeführt. Die Spülflüssigkeit (NaCl) wurde während Ablation mit einer Rate von 20 ml/min. abgegeben. Um Atrio-Ösophageale Fisteln zu verhindern, erfolgte während der Ablation die Überwachung der intraösophagealen Temperatur über Temperaturelektroden der Ösophagussonde. Stieg die Temperatur im Ösophagus auf über 39° C an, wurde der aktuelle Ablationsimpuls durch den Operateur abgebrochen.

Der spiralförmige Diagnostikkatheter befand sich während der Ablation in der jeweils zu isolierenden PV. Hiermit konnte überprüft werden, ob die elektrische Isolation der jeweiligen PV erfolgreich und vollständig war. So erfolgte auch die Überprüfung des Endpunktes der Ablation, wenn um alle 4 PV Läsionen gesetzt wurden und diese vollständig isoliert waren.

Die Überprüfung einer möglichen Erholung der PVI ca. 30 Minuten nach Isolation durch elektrische Rekonnektion wurde während der Prozedur vorgenommen. Wurde eine elektrische Erholung der PV während der Wartezeit festgestellt, wurden an entsprechender Stelle zusätzliche Ablationsläsionen gesetzt. Eine erneute vollständige Isolation war dabei das Ziel.

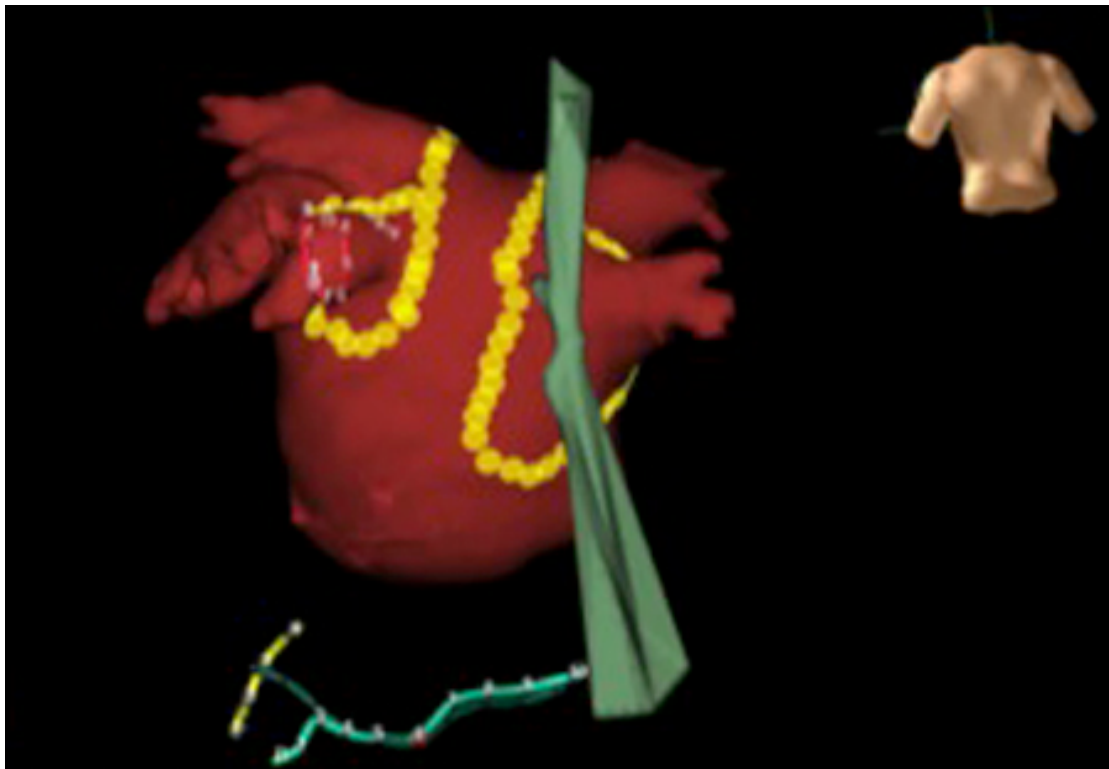


Abbildung 7: 3D-Mapping Bild mit Blick auf den linken Vorhof von dorsal. Die gelben Punkte um alle 4 Pulmonalvenen markieren Ablationspunkte. Der dem Vorhof anliegende Ösophagus ist grün abgebildet

## 2.6 Postinterventionelles Vorgehen und Verlaufsuntersuchung

Nach der Radiofrequenz-Katheterablation wurden alle Patienten für 3 Monate oral mittels Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert und eine *International Normalized Ratio* (INR) von 2-3 angestrebt. Nach Ablauf der 3 Monate wurde die Entscheidung bezüglich der Fortführung der OAK getroffen. Hierbei wurde der CHADS<sub>2</sub>-Score herangezogen. Eine Medikation mit AA wurde entsprechend der jeweiligen Medikation vor der Radiofrequenz-Katheterablation für weitere 3 Monate postinterventionell fortgesetzt. Bei Beschwerdefreiheit wurde die Medikation mit AA nach Ablauf dieser 3 Monate abgesetzt.

Die Patienten wurden nach erfolgter Katheterablation entweder durch die Rhythmusambulanz des CVK weiter betreut oder durch ihren Kardiologen. Langzeit-EKG-Untersuchungen sollten zur Überprüfung des Therapieerfolges in regelmäßigen zeitlichen Abständen erfolgen. Die Langzeit-EKGs wurden entweder in der Rhythmusambulanz des CVK oder beim weiterbehandelnden Kardiologen des Patienten aufgezeichnet, der die Ergebnisse an die Rhythmusambulanz weiterleiten sollte. Alle Patienten wurden aufgefordert, bei Verspüren von Symptomen auch außerhalb der Kontrollabstände die Rhythmusambulanz der Kardiologie CVK, ihren Kardiologen oder weiterbehandelnden Hausarzt zur EKG-Aufzeichnung aufzusuchen. Nach einer Beobachtung der Studienkollektivs über 12 Monate wurde so eine Aussage bezüglich des Therapieerfolgs getroffen.

## 2.7 Statistische Auswertung

Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert ausgewertet. Hierzu wurde das Programm SPSS für Windows Version 19.0. (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) genutzt.

Eine Überprüfung auf Normalverteilung der Variablen erfolgte mittels Kolmogoroff-Smirnov-Test.

Bei nominalen Variablen, welche normalverteilt waren, wurde der t-Test angewandt. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) angegeben. Bei nominalen Variablen, welche nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, der Medianwert und jeweils die 25. und die 75. Perzentile angegeben. Dichotom verteilte Variablen wurden als Kreuztabelle dargestellt und der  $\chi^2$ -Test oder

## Methoden

ggf. der exakte Test nach Fischer angewandt. Häufigkeiten wurden in Prozent oder ggf. mit der Anzahl angegeben. Bei allen Ergebnissen wurde ggf. der Minimal- und Maximalwert genannt.

Ein p-Wert von  $\leq 0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

Zur Überprüfung der statistischen Auswertung erfolgte eine Statistische Beratung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Größe des Studienkollektivs

Im Zeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 30.04.2011 wurden insgesamt 528 Patienten am CVK in der Abteilung Kardiologie aufgrund von Vorhofflimmern ablatiert. Hiervon wurden 181 Ablationen mit dem NaviStar ThermoCool Katheter und 213 Ablationen mit dem Therapy Cool Path Duo Katheter durchgeführt. Von diesen 394 Patienten erfüllten insgesamt 141 konsekutive Patienten die im Methodenteil aufgeführten Kriterien. Eine Verlaufsbeobachtung über 12 Monate war bei 122 Patienten möglich. Die Gruppe A bildet sich aus 60 konsekutiven Patienten, welche mit dem Therapy Cool Path Duo Katheter ablatiert wurden. Die Gruppe B besteht aus 62 konsekutiven Patienten, welche mit dem Katheter NaviStar ThermoCool ablatiert wurden.

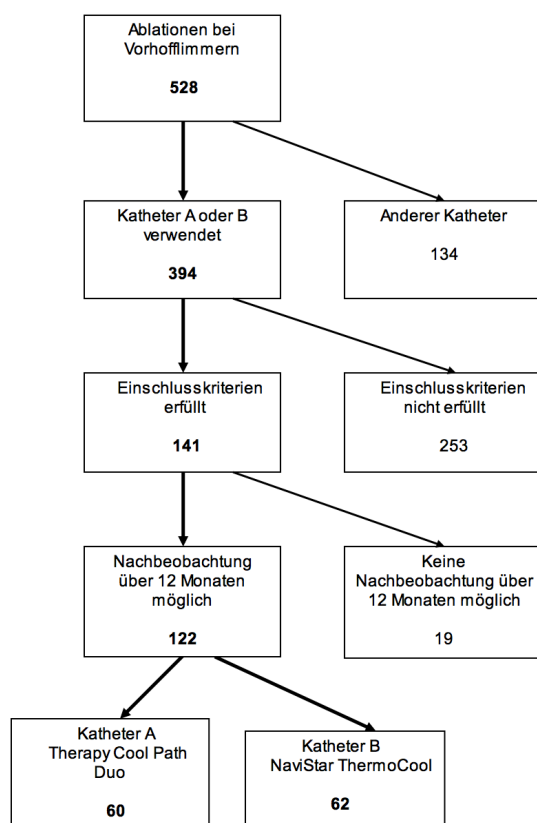


Abbildung 8: Übersicht der Patientenrekrutierung

### 3.2 Basischarakteristika der Studiengruppen

Patienten der Gruppe A waren durchschnittlich 62 Jahre alt  $\pm$  11 Jahre (SD), der jüngste Patient war 27 Jahre alt, die zwei ältesten Patienten waren 82 Jahre alt. Die Gruppe B unterschied sich kaum im Altersprofil ( $p = 0,12$ ). Im Durchschnitt waren die Patienten hier 59 Jahre alt  $\pm$  9 Jahre SD. Der jüngste Patient der Gruppe B war 42 Jahre alt, der älteste 78 Jahre alt. Hinsichtlich des Geschlechts unterschieden sich die Gruppen signifikant. Während die Geschlechter in Gruppe A noch relativ gleich verteilt waren mit einem Anteil von 55 % männlicher Patienten, überwogen die männlichen Patienten in Gruppe B mit 79 % ( $p = 0,005$ ).

Vorerkrankungen, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern eine Rolle spielen können, wurden ermittelt. Hierbei zeigte sich bezüglich arterieller Hypertonie (behandelt oder nicht behandelt) kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,61$ ). In beiden Gruppen war die Mehrzahl der Patienten an arterieller Hypertonie erkrankt, in Gruppe A mit 62 % und 66 % in Gruppe B. Unter struktureller Herzerkrankung litten 45 % der Patienten in Gruppe A und 51 % in Gruppe B. Auch hier unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,52$ ). Eine diagnostizierte Hypo- oder Hyperthyreose wiesen 16 % der Patienten in Gruppe B und 26 % der Patienten in Gruppe A ( $p = 0,19$ ) auf. 17 % der in Gruppe A zusammen gefassten Patienten litten unter KHK, während in Gruppe B 23 % betroffen waren ( $p = 0,41$ ). In beiden Gruppen waren jeweils 5 Patienten an Diabetes mellitus erkrankt. Dies stellte in Gruppe A 8,3 % und in Gruppe B 8 % der Gruppe dar ( $p = 0,96$ ). Auch der Body-Mass-Index (BMI) unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,22$ ) mit durchschnittlich  $28 \text{ kg/m}^2$  in Gruppe A  $\pm 4 \text{ kg/m}^2$  SD und  $29 \text{ kg/m}^2$  in Gruppe B  $\pm 5 \text{ kg/m}^2$  SD. An COPD waren 2 Patienten der Gruppe A und 3 Patienten der Gruppe B erkrankt (3,3 % respektive 4,8 %;  $p = 1,0$ ). Zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos wurden alle Patienten hinsichtlich des CHADS<sub>2</sub>-Scores eingeteilt. Hierbei zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ( $p = 0,55$ ). In beiden Gruppen ergab sich ein Median von einem Punkt. In Gruppe A lag die 25. Perzentile bei 0 Punkten und die 75. Perzentile bei einem Punkt. In Gruppe B lag die 25. Perzentile ebenfalls bei 0 Punkten und die 75. Perzentile bei 2 Punkten.

Die Gruppencharakteristika im Sinne von Vorerkrankungen (arterieller Hypertonus, COPD, Hyper/Hypothyreose, KHK, Diabetes mellitus) und Voraussetzungen wie Geschlecht, Alter und BMI sind in Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt.

## Ergebnisse

Tabelle 2: Gruppencharakteristika

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Alter in Jahren Mittelwert ( $\pm$ SD)	62 ( $\pm$ 11)	59 ( $\pm$ 9)	0,12
Geschlecht m/w (männlich in %)	33/27 (55)	49/13 (79)	0,005
Strukturelle Herzerkrankung n (%)	27 (45)	31 (51)	0,52
Arterieller Hypertonus n (%)	37 (62)	41 (66)	0,61
COPD n (%)	2 (3,3)	3 (4,8)	1,0
CHADS <sub>2</sub> Score (Median)	1	1	0,55
Hyper-/Hypothyreose n (%)	15 (26)	10 (16)	0,19
KHK n (%)	10 (17)	14 (23)	0,41
BMI in kg/m <sup>2</sup> Mittelwert ( $\pm$ SD)	28 ( $\pm$ 4)	29 ( $\pm$ 5)	0,22
Diabetes mellitus n (%)	5 (8,3)	5 (8)	0,96

m = männlich; w = weiblich; n = Anzahl; SD = Standardabweichung; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK = koronare Herzerkrankung; BMI = Body-Mass-Index

In beiden Gruppen wurden echokardiographische Parameter verglichen. Die Parameter wurden durch TEE vor der Ablation gemessen. Es zeigte sich keine signifikante Differenz der beiden Gruppen bezüglich LVEF, links atrialem Diameter (LAD) und linksventrikulärem enddiastolischem Diameter (LVEDD).

Bei den Patienten der Gruppe A lag der Median der LVEF bei 55 % (25. Und 75. Perzentile: 55 %), rangierend von 40 % bis 66 %. Die Gruppe B wies ebenfalls einen Median von 55 % auf (25. Und 75. Perzentile: 55 %). Hier variierte der Bereich von 40 % bis 60 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,12$ ).

Der LAD betrug in Gruppe A durchschnittlich 41,9 mm  $\pm$  7,2 mm SD und in Gruppe B durchschnittlich 43,1 mm  $\pm$  5,5 mm SD ( $p = 0,33$ ). Die Größe des LA betrug in Gruppe A mindestens 16 mm bis maximal 58 mm. In Gruppe B war der linke Vorhof aller Patienten zwischen 26 mm und 53 mm groß.

Auch der LVEDD unterschied sich in den beiden Gruppen nur minimal. In Gruppe A 47,1 mm  $\pm$  6,1 mm SD gegenüber Gruppe B mit einem LVEDD von 47,9 mm  $\pm$  6,2 mm SD ( $p = 0,52$ ). Die Größe des linken Ventrikels in der Enddiastole variierte in Gruppe A von mindestens 30 mm bis maximal 59 mm und in Gruppe B von 36 mm bis 60 mm.

Bezüglich des Vorhandenseins von Klappenvitien  $\geq$  II° unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,09$ ). Während in Gruppe B 12 % der Patienten Klappenvitien  $\geq$  II° aufwiesen, hatten 23 % der Gruppe A Klappenvitien  $\geq$  II°.

## Ergebnisse

Die erhobenen echokardiographischen Parameter sind in Tabelle 3 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3: Parameter des transösophagealen Ultraschalls

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
LVEF Median in %	55	55	0,12
LAD Mittelwert in mm	41,9	43,1	0,33
LVEDD Mittelwert in mm	47,1	47,9	0,52
Klappenvitien $\geq$ II° n (%)	14 (23)	7 (12)	0,09

n = Anzahl; LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LAD = links atrialer Diameter; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

### 3.3 Der Radiofrequenz-Katheterablation vorausgegangene Therapieversuche

Da auch vorangegangene Kardioversionen und die medikamentöse Vorbehandlung eine Rolle beim Therapieerfolg von VHF spielen können, wurde angegeben, wie viele AA die Patienten durchschnittlich vor Ablation einnahmen. Auch hierbei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In Gruppe A nahmen 71,2 % der Patienten mindestens ein AA vor Ablation ein, in Gruppe B 72,9 % ( $p = 0,84$ ).

Flecainid und/oder Propafenon stellte die am häufigsten gewählte Medikamentengruppe dar mit 51 % in Gruppe B und 37 % in Gruppe A ( $p = 0,14$ ). 24 % der Patienten der Gruppe A wurden vor der Ablation mit Amiodaron therapiert und 17 % der Patienten aus Gruppe B ( $p = 0,36$ ).

Tabelle 4: Antiarrhythmische Medikation vor der Katheterablation

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
AA vor Ablation in %	71,2	72,9	0,84
Flecainid/Propafenon in %	37	51	0,14
Amiodaron in %	24	17	0,36

AA = Antiarrhythmika

Mit einem p-Wert von 0,98 unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich der stattgehabten Kardioversion (ein- oder mehrfach) vor der Ablation. 43,3 % der Patienten in Gruppe A wurden vor Ablation mindestens einmal kardiovertiert versus 43,1 % der Patienten aus Gruppe B.

### 3.4 Der Therapieerfolg nach zirkumferenzieller Pulmonalvenenisolation

Der mit 12 Monaten Rezidivfreiheit definierte Therapieerfolg war in 75 % der Patienten in Gruppe A gegeben, welche mit dem Cool Path Duo Katheter ablatiert wurden. Hingegen waren 63 % der Patienten in Gruppe B, welche mit dem NaviStar ThermoCool Katheter eine Ablation erhielten, nach 12 Monaten frei von Rezidiven. Es bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,15$ ).

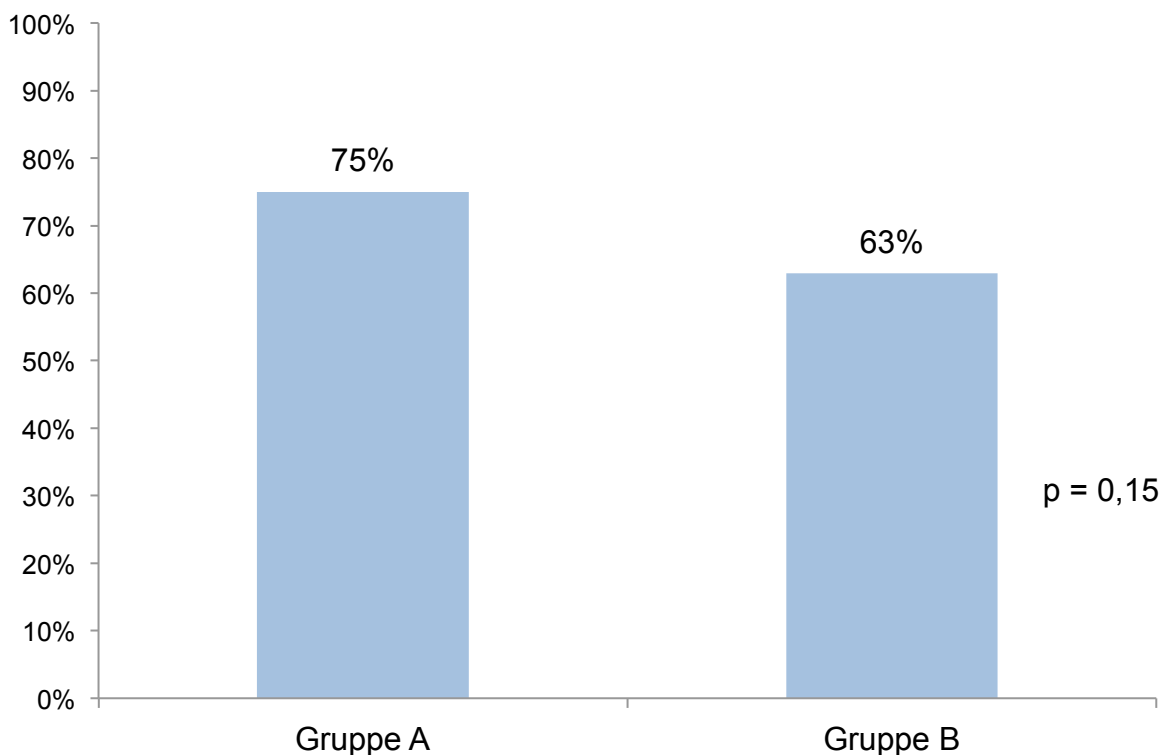


Abbildung 9: Therapieerfolg nach 12 Monaten Verlaufskontrolle



### **3.5 Komplikationen nach Radiofrequenz-Katheterablation**

Bei keinem der Patienten aus beiden Gruppen wurden eine atrio-ösophageale Fistel oder eine Pulmonalvenenstenose beobachtet.

Perikardtamponaden traten in drei Fällen in Gruppe A (= 5 %) auf. In Gruppe B kam es zu keinen Perikardtamponaden. Hier ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,12$ ).

Zu Leistenkomplikationen kam es in Gruppe A in 2 Fällen, in Gruppe B in 4 Fällen. Dies entspricht 3,3 % in Gruppe A und 6,5 % in Gruppe B. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,68$ ).

### 3.6 Die Prozedurparameter der Ablationskatheter im Vergleich

#### 3.6.1 Ablationszeit

Die 'Ablationszeit' beinhaltet den Zeitraum, in dem der Ablationskatheter aktiviert war in Minuten. Hiermit ist der Zeitraum gemeint, in dem tatsächlich Ablationsenergie abgegeben wurde.

Die Ablationszeit war in Gruppe A signifikant kürzer als in Gruppe B (36 Minuten  $\pm$  11 Minuten SD versus 45 Minuten  $\pm$  16 Minuten SD;  $p = 0,002$ ).



Abbildung 10: Diagramm 'Ablationszeit in Minuten' (Mittelwert, Standardabweichung)

### 3.6.2 Prozedurdauer insgesamt

Die 'Prozedurdauer insgesamt' ist als die Zeit vom Beginn des Auflegens auf den Kathetertisch bis zum Anlegen des Druckverbandes definiert.

Insgesamt war in Gruppe A eine signifikant kürzere Prozedurdauer notwendig als in Gruppe B (207 Minuten  $\pm$  43 Minuten SD versus 249 Minuten  $\pm$  56 Minuten SD;  $p < 0,001$ ).

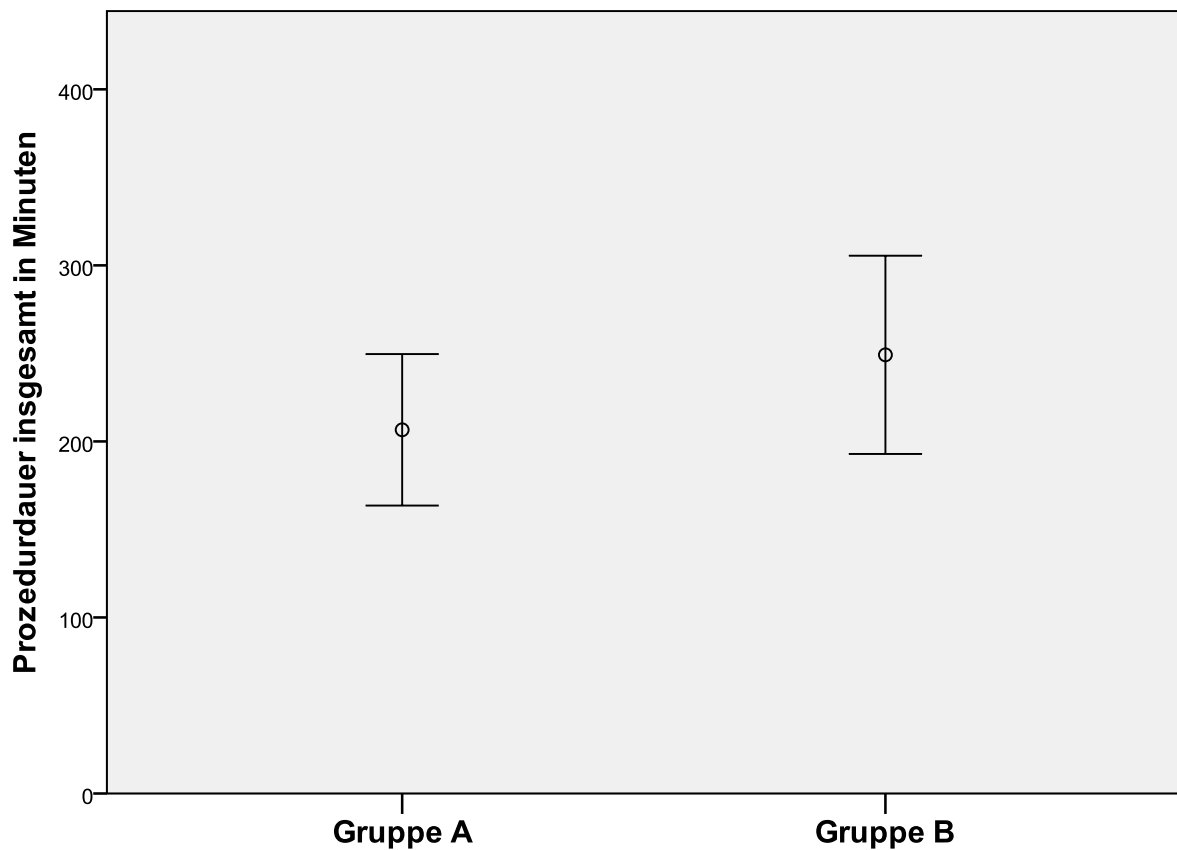


Abbildung 11: Diagramm 'Prozedurdauer insgesamt' (Mittelwert, Standardabweichung)

### 3.6.3 Ablationsenergie insgesamt

Die Ablationsenergie insgesamt ist die während der Ablationsprozedur abgegebene Energie in J.

In Gruppe A lag der Median bei 67840 J (25. Perzentile: 55069 J; 75. Perzentile: 84552 J). In Gruppe B ergab sich ein Medianwert von 75304 J (25. Perzentile: 63650 J; 75. Perzentile: 93591 J) als aufgewendete Energiemenge während einer Ablation. Dieser Unterschied war mit  $p = 0,02$  signifikant unterschiedlich.

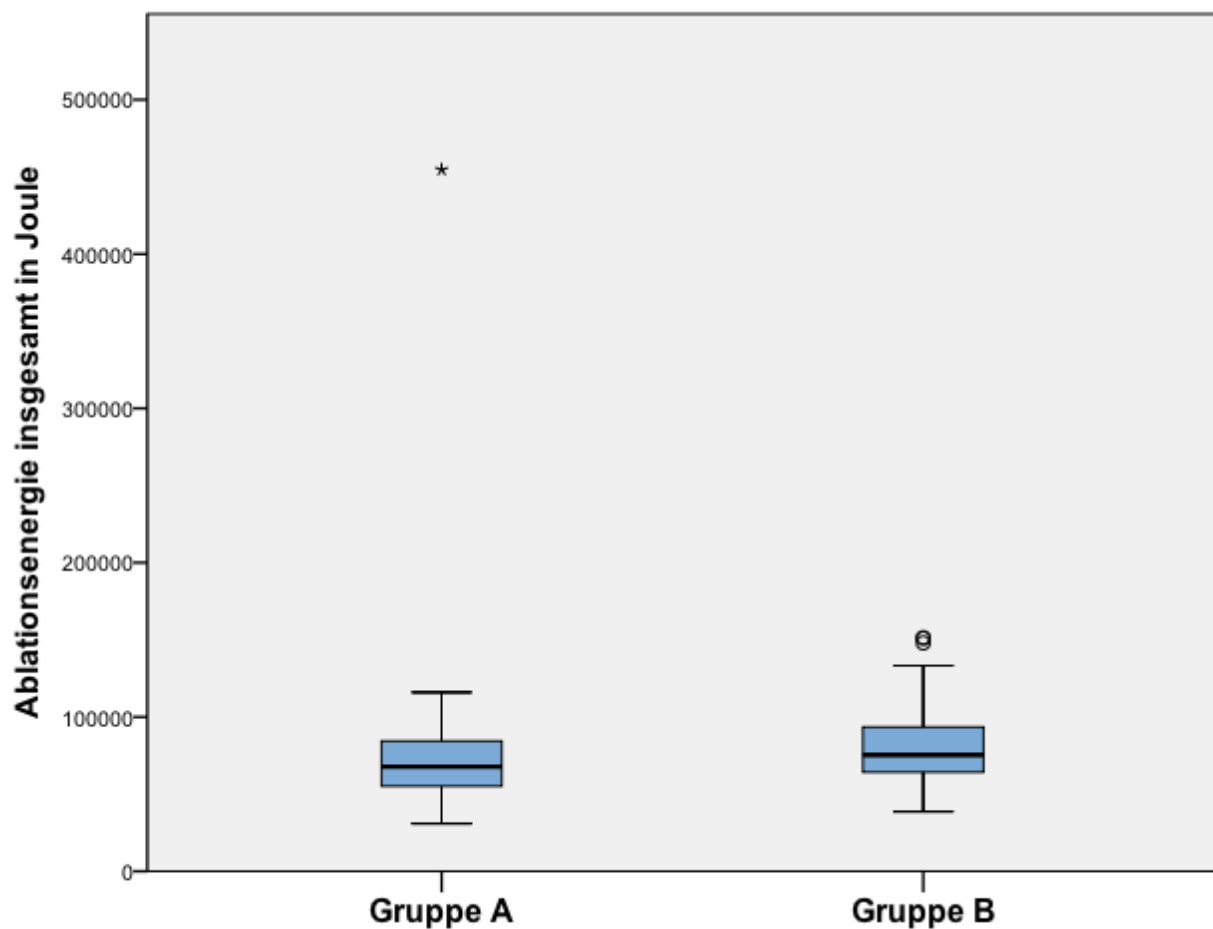


Abbildung 12: Boxplot 'Ablationsenergie insgesamt' (Median, 25. und 75. Perzentile)

### 3.6.4 Durchschnittliche Energie

Die 'durchschnittliche Energie' gibt an, wie viel W durchschnittlich zur Isolation der PV aufgewendet wurden.

In Gruppe A wurde durchschnittlich mit signifikant höherer Wattzahl abladert als in Gruppe B (Median: 32 W, 25. Perzentile: 31 W, 75. Perzentile: 32 W versus Median: 31 W, 25. Perzentile: 27 W, 75. Perzentile: 33 W;  $p = 0,002$ ).

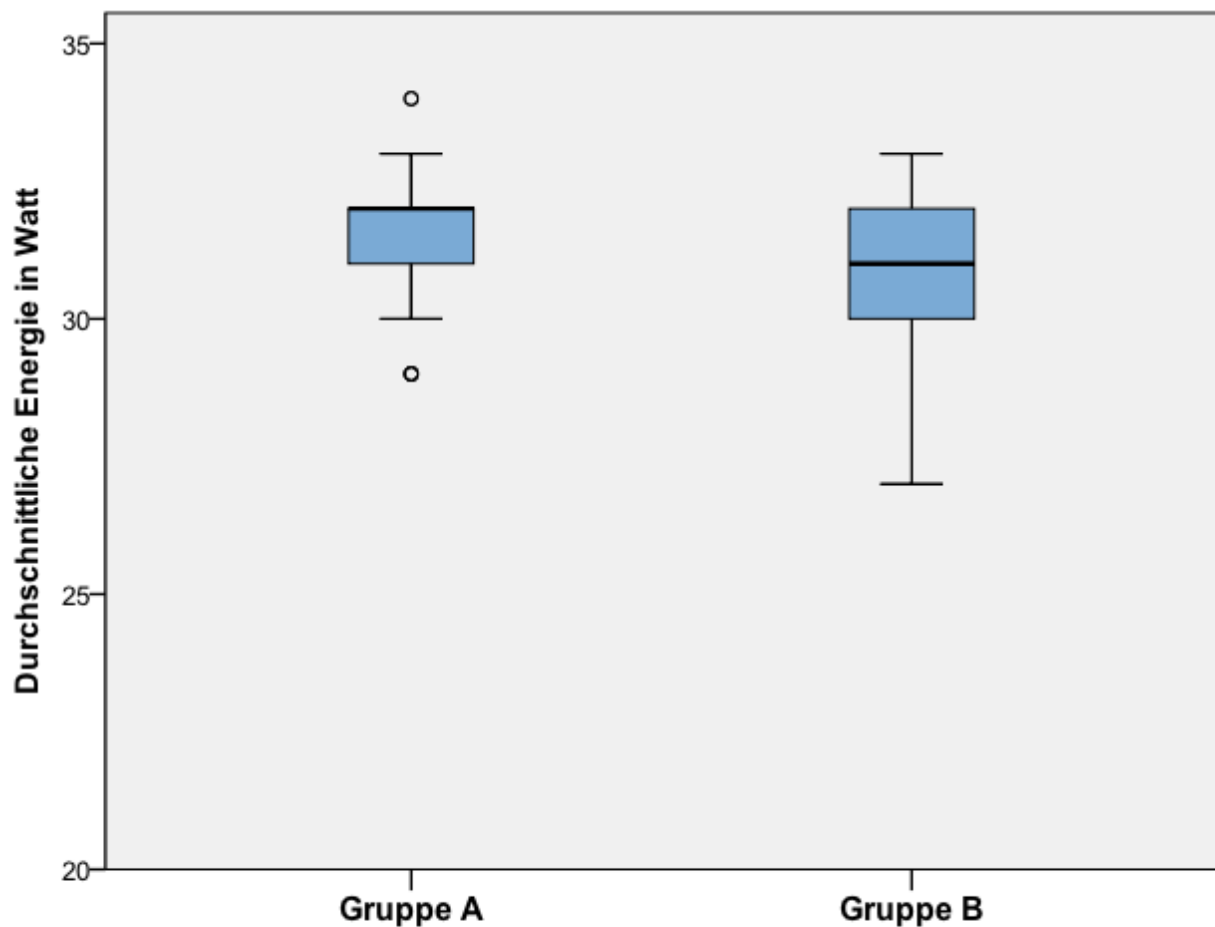


Abbildung 13: Boxplot 'Durchschnittliche Energie' (Median, 25. und 75. Perzentile)

### 3.6.5 Durchschnittliche Temperatur

Die 'durchschnittliche Temperatur' ist die durchschnittlich vom Ablationskatheter während des Ablationsvorganges gemessene Temperatur.

Der Median der durchschnittlich gemessenen Temperatur lag in Gruppe A hochsignifikant niedriger als in Gruppe B (Gruppe A Median: 35 °C, 25. Perzentile: 34,5 °C, 75. Perzentile: 37 °C; Gruppe B Median: 37 °C, 25. Perzentile: 36 °C, 75. Perzentile: 38 °C;  $p < 0,001$ ).

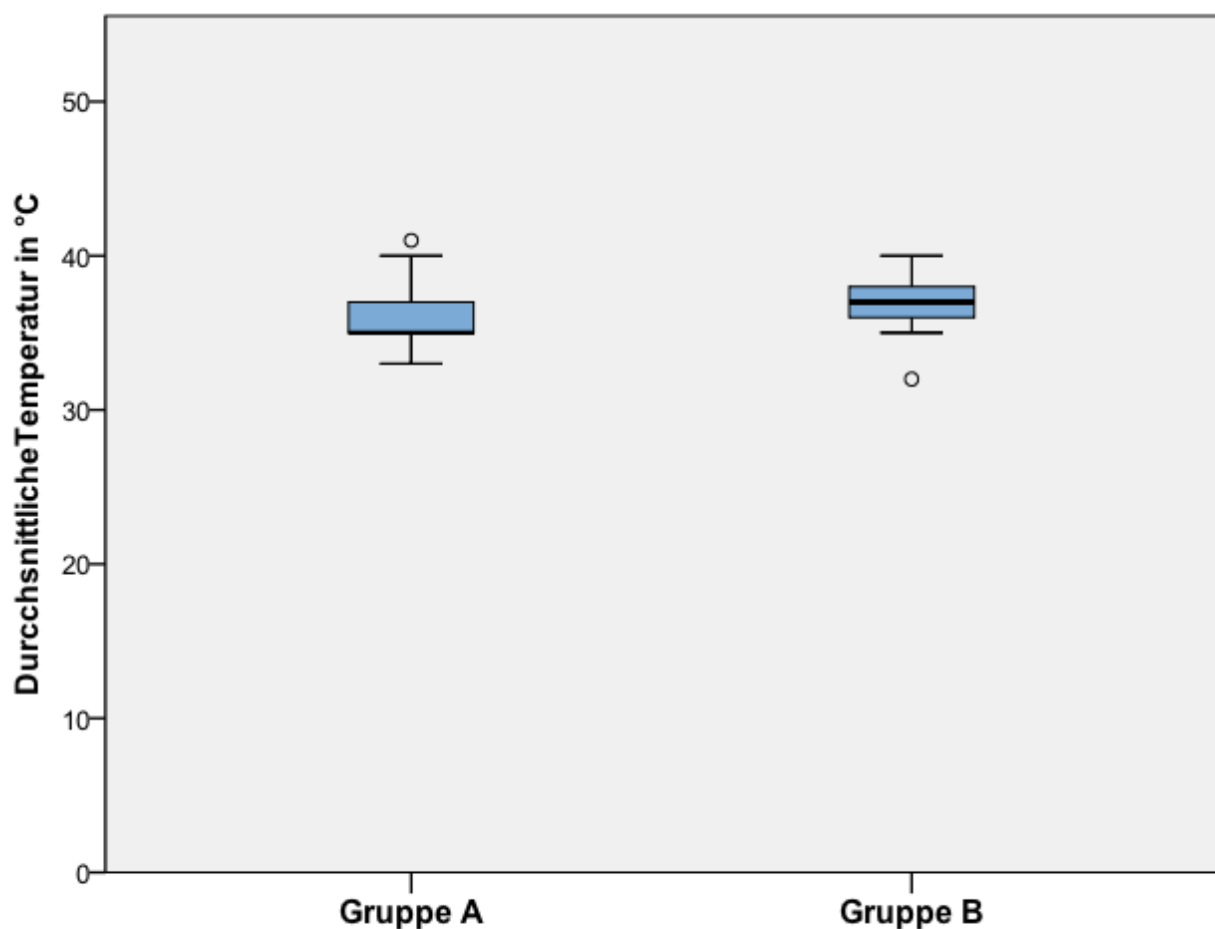


Abbildung 14: Boxplot 'Durchschnittliche Temperatur' (Median, 25. und 75. Perzentile)

### 3.6.6 Flächendosisprodukt

Die Patienten der Gruppe A wurden durchschnittlich einem signifikant niedrigerem Flächendosisprodukt ausgesetzt als Gruppe B (Median: 5244 cGycm<sup>2</sup>, 25. Perzentile: 2717 cGycm<sup>2</sup>, 75. Perzentile: 8519 cGycm<sup>2</sup> versus Median: 8116 cGycm<sup>2</sup>, 25. Perzentile: 5450 cGycm<sup>2</sup>, 75. Perzentile: 12445 cGycm<sup>2</sup>; p < 0,001).

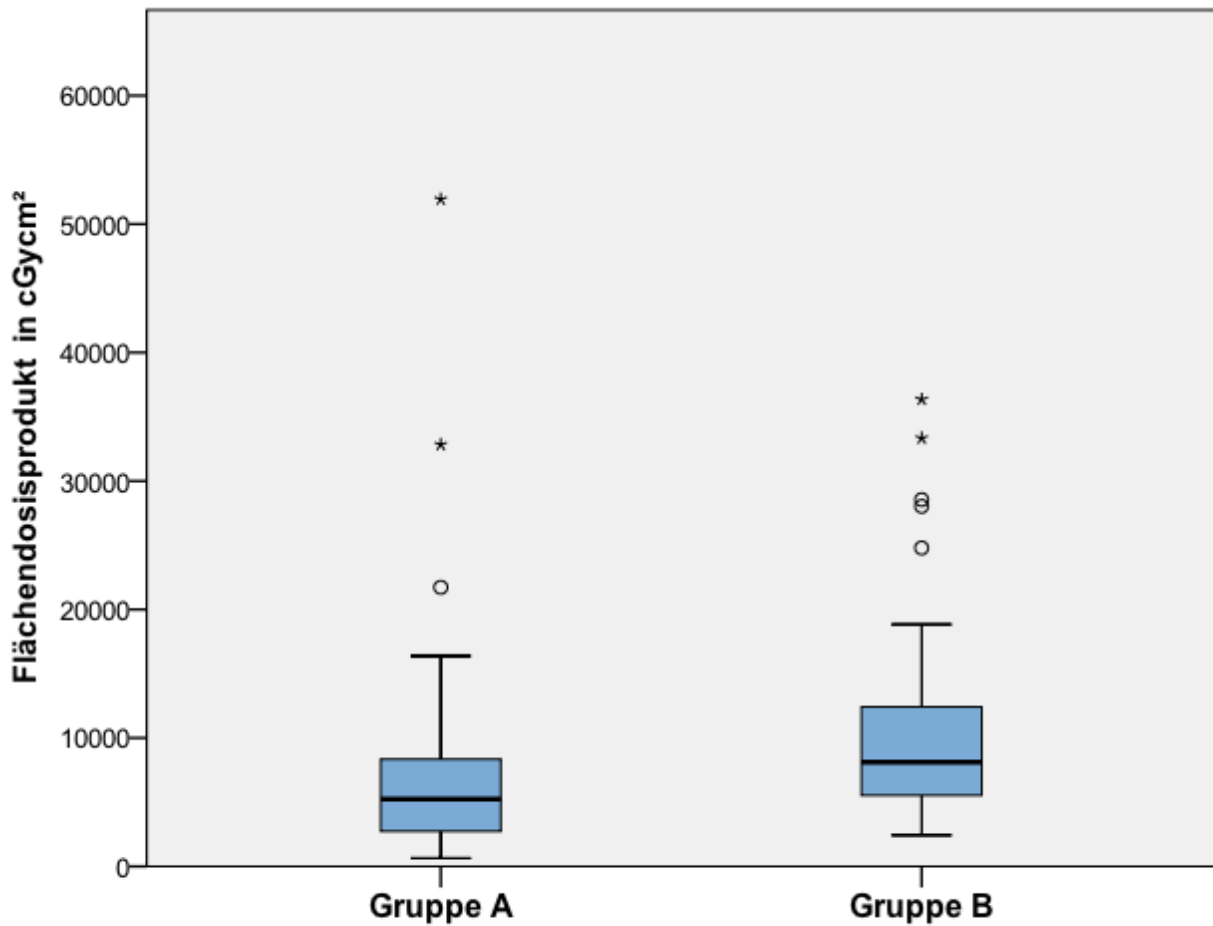


Abbildung 15: Boxplot 'Flächendosisprodukt' (Median, 25. und 75. Perzentile)

### 3.6.7 Durchleuchtungsdauer

Die Durchleuchtungsdauer unterschied sich signifikant ( $p = 0,002$ ). Gruppe A wurde einer kürzeren Durchleuchtungsdauer ausgesetzt, als Gruppe B (45 Minuten  $\pm$  16 Minuten SD versus 55 Minuten  $\pm$  15 Minuten SD).



Abbildung 16: Diagramm 'Durchleuchtungsdauer in Minuten' (Mittelwert, Standardabweichung)



### 3.6.8 Rekonnektion nach 30 Minuten

Nach Isolation der PV wurde vor Beendigung der Ablation noch einmal elektrophysiologisch überprüft, ob alle PV ca. 30 Minuten nach der PVI weiterhin elektrisch isoliert sind. Zu elektrischer Erholung der Leitfähigkeit und somit zur Rekonnektion der PV 30 Minuten nach Isolation kam es bei 20 % der Patienten der Gruppe A und bei 40 % der Patienten aus Gruppe B. Der Unterschied war statistisch signifikant ( $p = 0,017$ ).

### 3.6.9 Komplette Isolation PV

Der Endpunkt einer Ablation sollte die komplette Isolation der PV beinhalten. Eine komplette ZPVI war in 97 % der Fälle in Gruppe A möglich, während in Gruppe B in 90 % der Fälle eine komplette Isolation möglich war. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,27$ ).

Alle Prozedurparameter sind in Tabelle 5 und Tabelle 6 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 5: Prozedurparameter (Mittelwerte)

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Durchleuchtungsdauer in Minuten ( $\pm$ SD)	45 ( $\pm$ 16)	55 ( $\pm$ 15)	0,002
Ablationszeit in Minuten ( $\pm$ SD)	36 ( $\pm$ 11)	45 ( $\pm$ 16)	0,002
Prozedurdauer insgesamt in Minuten ( $\pm$ SD)	207 ( $\pm$ 43)	249 ( $\pm$ 56)	<0,001
Rekonnektion PV nach 30 Min. in %	20	40	0,017
PVI komplett isoliert in %	97	90	0,27

SD = Standardabweichung; PV = Pulmonalvenen

Tabelle 6 Prozedurparameter (Median)

	Gruppe A	Gruppe B	p-Wert
Ablationsenergie insgesamt in J	67840	75304	0,02
Flächendosisprodukt in $\text{cGycm}^2$	5244	8116	< 0,001
Durchschnittliche Energie in W	32	31	0,002
Durchschnittliche Temperatur in °C	35	37	< 0,001

## 4 Diskussion

Dies ist die erste Studie, welche einen Vergleich der Ablationskatheter NaviStar ThermoCool (Biosense Webster) mit dem Ablationskatheter Therapy Cool Path Duo (St. Jude Medical) bei der Radiofrequenz-Katheterablation von paroxysmalem VHF mittels ZPVI vornimmt. Primär sollte die Effektivität der Verwendung von zusätzlichen Spülkanälen hinsichtlich des Therapieerfolges nach 12 Monaten untersucht werden. Sekundär wurden Prozedurparameter sowie Komplikationsraten der beiden Katheter miteinander verglichen.

### 4.1 Gruppenvergleichbarkeit

Da wir eine retrospektive Analyse vornahmen, erfolgte keinerlei Randomisierung der Studiengruppen. Dennoch gehen wir von einer guten Vergleichbarkeit der beiden Studiengruppen aus. Im Kapitel 'Epidemiologie und Risikofaktoren der Erkrankung Vorhofflimmern' wurde bereits erläutert, welche prädisponierenden Faktoren für die Entstehung von VHF verantwortlich sein können. Wir untersuchten einige dieser Risikofaktoren, da wir nicht ausschließen, dass Faktoren, welche zur Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF beitragen, einen Einfluss auf das klinische Ergebnis nach Katheterablation haben können. Wir erfassten in unserer Studie die Vorerkrankungen strukturelle Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, COPD, Schilddrüsenfunktionsstörung, KHK und Diabetes mellitus. Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI und CHADS<sub>2</sub>-Score wurden ebenfalls mit einbezogen. Mit Ausnahme der Geschlechterverteilung wiesen unsere Gruppen keine Unterschiede bezüglich der genannten Faktoren auf. In Gruppe B stellten die Männer 79 % des Studienkollektivs dar (versus 55 % in Gruppe A;  $p = 0,005$ ). Das Zustandekommen des Geschlechterunterschiedes der beiden Gruppen bleibt ungeklärt. Einige Studien wiesen ein schlechteres Ergebnis bei weiblichen Patienten nach elektrophysiologischer Intervention bei supraventrikulären Tachykardien nach<sup>97,98</sup>. Takigawa et al. untersuchte 2013 den Geschlechterunterschied bei Patienten mit paroxysmalem VHF und Katheterablation. In dieser Studie stellten die Untersucher keinen Unterschied hinsichtlich des Therapieerfolges bei Männern gegenüber Frauen fest<sup>99</sup>. Die Frage, ob der vermehrte Anteil männlicher Patienten in Gruppe B einen Einfluss auf das Studienergebnis haben könnte, bleibt somit unbeantwortet.

## Diskussion

Der CHADS<sub>2</sub>-Score dient der Einschätzung des Risikos für Thrombosen und Embolien. Die Katheterablation per se erhöht das Thrombose- bzw. Embolierisiko<sup>78</sup>. Da wir die postoperative Komplikation eines zerebralen Infarktes untersuchten, stellte auch die Erhebung des CHADS<sub>2</sub>-Scores eine wichtige Einschätzung möglicher Unterschiede der Komplikationsrate dar.

Anatomische Voraussetzungen des Herzens, insbesondere des LA, können ebenso den Therapieerfolg einer ZPVI bei paroxysmalem VHF beeinflussen. Wir untersuchten die Patienten mittels TEE und ermittelten den LAD, die LVEF, den LVEDD und das Vorhandensein von Klappenitien  $\geq$  II°. Die Evaluation der Größe des LA ist sinnvoll, da die Größe des LA bei den pathophysiologischen Prozessen, welche zur Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF beitragen, eine Rolle spielt<sup>46</sup> und somit einen entscheidenden Einfluss auf das rezidivfreie Überleben unserer Patienten haben könnte<sup>60</sup>. Wenngleich die Bedeutung der Atriumgröße bei länger anhaltendem VHF größer sein mag, scheint die Betrachtung desgleichen bei paroxysmalem VHF ebenso sinnvoll. Die LVEF liefert Informationen über die Herzleistung, wie der LVEDD Hinweise auf eine Herzinsuffizienz geben kann. Klappenitien erschweren den Erfolg einer Katheterablation bei VHF erwiesenermaßen, da hier das Substrat des Klappenitiums die erfolgreiche Eliminierung der Entstehungskreisläufe für VHF behindert<sup>60</sup>. In allen Untersuchungsergebnissen der TEE unterschieden sich die Patientengruppen nicht voneinander.

Es wurde erhoben, wie viele unserer Studienteilnehmer vor Katheterablation AA einnahmen. Die Gruppen unterschieden sich, was dies betraf, nicht. Wir schlossen zusätzlich stattgehabte Kardioversionen, ob medikamentös oder elektrisch, in unsere Untersuchung mit ein. Die Erhebung dieser Informationen diene ebenfalls dem Nachweis der Vergleichbarkeit beider Gruppen.

Der Geschlechterunterschied war unterschiedlich. Da es jedoch keine eindeutige Studienlage bezüglich des Einflusses von Geschlecht auf Rezidivfreiheit nach Ablation gibt, vernachlässigten wir diesen Unterschied der Studiengruppen in unserer weiteren Betrachtung der Studienergebnisse. In allen anderen untersuchten Gruppencharakteristika unterschieden sich die Gruppen nicht, daher gehen wir von einer guten Vergleichbarkeit der Studiengruppen aus.

## 4.2 Studienendpunkt Therapieerfolg

Das primäre Studienergebnis, die Erfolgsrate nach 12 Monaten Verlaufsbeobachtung, war nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,15$ ). Mit 75 % Erfolgsrate bei Verwendung des Therapy Cool Path Duo Katheters gegenüber 63% bei Verwendung des NaviStar ThermoCool Katheters ist ein Trend erkennbar.

Zur besseren Einschätzung unseres Studienergebnisses lohnt sich die Betrachtung weiterer internationaler Studien, welche ebenfalls einen Vergleich von Ablationselektroden mit unterschiedlicher Anzahl und Lokalisation an Spülkanälen bei der Radiofrequenz-Katheterablation von atrialen Arrhythmien vornehmen. Park et al. verglichen einen 6-Spülkanalkatheter mit einem Ablationskatheter mit 56 homogen über die Katheterspitze verteilten Spülkanälen. Sie randomisierten 160 Patienten mit symptomatischem VHF, die eine ZPVI erhielten und führten eine Verlaufsuntersuchung über 20,5 Monate  $\pm$  7,5 Monate durch. Ergebnis dieser Studie war, dass bei Verwendung des Katheters mit 56 Spülkanälen die Prozedurdauer, die Ablationsdauer, die Durchleuchtungszeit und –dosis signifikant kürzer bzw. niedriger waren. Hinsichtlich der Komplikationsrate stellten sie keinen Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen fest. Zudem zeigte sich in ihrer Studie kein höherer Therapieerfolg bei der Verwendung eines 56-Spülkanal-Katheters versus 6-Spülkanal-Katheter<sup>100</sup>. Lakkireddy et al. verglichen in ihrer Studie von 2013 ähnliche Ablationskatheter, die Gegenstand unserer Studie sind. Sie untersuchten die Ablationsergebnisse von 188 Patienten an 22 Zentren in den USA und Canada, welche mit dem Cool Path Duo Katheter (12 Spülkanäle) aufgrund von Vorhofflattern abladiert wurden. Sie verglichen diese Ergebnisse mit bereits existierenden Daten von Patienten, welche bei Vorhofflattern mit einem 6-Spülkanäl-Katheter abladiert wurden. Bei der Ablation mit dem Cool Path Duo Katheter waren in ihrer Studie höhere Energieniveaus bei durchschnittlich niedrigeren Ablationstemperaturen möglich. Sie beobachteten keine höhere Erfolgsrate 3 Monate nach Ablation bei Verwendung eines 12-Kanal-Katheters versus 6-Kanal-Katheter<sup>101</sup>.

Mit 12 Monaten wählten wir einen geringeren Zeitraum der Verlaufsuntersuchung als Park et al., da sehr späte Rezidive ('very late recurrence') 12 Monate nach initialer Katheterablation selten vorkommen und dabei meist rechtsatriale Foki die Ursache zu sein scheinen, während Rezidive innerhalb der ersten 12 Monate eher aufgrund von

## Diskussion

Foki der PV ausgehen und damit eher eine Aussage bezüglich der Effektivität der PVI liefern<sup>77</sup>.

Ein Rezidiv innerhalb der ersten 3 Monate nach Ablation wurde als Frührezidiv definiert. Diesen Zeitraum wurde nicht in die Betrachtung bezüglich der Erfolgsrate einbezogen, da bereits den Langzeiterfolg nach 1 Jahr betrachtet wurde und die Aussagekraft von Frührezidiven für die Langzeitprognose nicht Gegenstand dieser Studie war. Wie im Methodenteil beschrieben, wurde eine erfolgte Reablation innerhalb der ersten 3 Monate als negativer Therapieerfolg gewertet.

Ein Vergleich des beobachteten Therapieerfolges von Lakkireddy et al. und Park et al. mit unserer Studie lässt sich somit nicht unmittelbar anstellen, da neben den Unterschieden der Art der atrialen Arrhythmie und der verwendeten Katheter auch der Zeitraum der Verlaufsuntersuchung different war, welcher relevant für das Studienergebnis ist. Dennoch wiederholt sich in allen drei Studien, dass der Therapieerfolg nach den unterschiedlichen Verlaufsuntersuchungen nicht unterschiedlich war. Es existieren darüber hinaus einige weitere Studien, welche den Effekt von zusätzlichen Spülkanälen bei der Ablation von atrialen Arrhythmien bei unterschiedlichsten Ablationskathetern untersuchten. Die Frage nach einem möglicherweise höheren Therapieerfolg nach einer längeren Verlaufsuntersuchung wird häufig nicht gestellt oder bleibt ebenso wie in unserer Studie unbeantwortet<sup>102,103 104</sup>.

Ein weiteres Studienergebnis in Bezug auf die Beurteilung unserer Studie hinsichtlich des primären Studienendpunktes ist eine Studie von Guerra et al. aus dem Jahre 2013<sup>105</sup>. Guerra et al. untersuchten in einer In-vitro-Studie 6 unterschiedliche Ablationskatheter (darunter ein 6-Spülkanal-Katheter und ein 12-Spülkanal-Katheter) hinsichtlich deren Effekt auf die Läsionsgröße sowie Komplikationen. In ihrem Versuchsaufbau verwendeten sie das Gewebe von Schweineventrikeln und brachten dieses in eine Kammer ein, welche mit fließendem, heparinisiertem, 37°C warmen Schweineblut gefüllt war. Nun wurde ein Teil eines Schweineventrikels jeweils mit den unterschiedlichen Ablationskathetern ablatiert (jeweils mit 20 W für 30 Sekunden und für 60 Sekunden und mit 35 W für 30 Sekunden und für 60 Sekunden). Die Läsionsgeometrie und -tiefe der unterschiedlichen Ablationsmodi und Ablationskatheter unterschieden sich nicht. Als Komplikationen beobachteten sie *steam pops*, welche häufiger bei 60 Sekunden Ablationsdauer, jedoch unabhängig vom verwendeten Ablationskatheter auftraten. Einzig bei der Verwendung des Katheters mit 12 Spülkanälen entstanden Thromben bei der Ablation. Guerra et al. konkludierten hieraus,

## Diskussion

dass die Änderung der Anzahl der Spülkatheter oder eine Änderung der Anordnung der Spülkatheter an der Ablationselektrode keinen Einfluss auf die Effektivität der Ablation habe, da die Läsionsgröße die gleiche bleibe. Hinsichtlich der Sicherheit bei Verwendung unterschiedlicher Spülkanalablationskatheter gingen sie von einem geringen Einfluss auf diese aus. Es handelt sich bei der geschilderten Studie um eine In-vitro-Studie. Die Autoren schränkten ihre Studienergebnisse hinsichtlich ihrer Aussagekraft auf tatsächliche Katheterablationen am Menschen ein. Diese Einschränkungen sind berechtigt. Im Studienaufbau von Guerra et al. wird kontinuierlich mit vorgegebener Wattzahl abladiert. Der anzunehmende Vorteil bei Ablation mit zusätzlichen Spülkanalkathetern ergibt sich jedoch aus der potentiellen Verminderung temperaturassoziierter Komplikationen, sodass eine Ablation mit höheren Energieniveaus möglich wird. Ein Herabsetzen der Ablationsenergie aufgrund des Erreichens zu hoher Ablationstemperaturen soll vermieden werden um möglichst kontinuierlich und transmural zu abladieren. Ob dies durch zusätzliche Spülkanäle erreicht werden kann, beantwortet die Studie von Guerra et al. nicht. Wir beobachteten einen Trend in Richtung einer höheren Erfolgsrate bei Verwendung von einer Ablationselektrode mit zusätzlichen Spülkanälen. Der Trend war statistisch nicht signifikant. Ob ein höherer Therapieerfolg bei Verwendung von Ablationskathetern mit zusätzlichen Spülkanälen zu erwarten ist, kann in unserer Studie nicht beantwortet werden.

### **4.3 Komplette Isolation als Endpunkt der Ablation**

Eine komplette Isolation der PV am Ende der Ablation war in Gruppe A in 97 % der Fälle möglich und in 90 % der Fälle in Gruppe B. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Dieses Ergebnis bestätigt am ehestens, dass die Ablation mit zusätzlichen Spülkanälen nicht zu einer effektiveren Ablation im Sinne des Ablationsendpunktes führt.

### **4.4 Rekonnektion der PV nach 30 Minuten**

Eine Rekonnektion der PV kann bereits unmittelbar nach deren Isolation vorkommen. Daher wurde eine Überprüfung der Isolation der PV vor Beendigung der Ablation ca. 30 Minuten nach jeweiliger ZPVI vorgenommen. Bezüglich der Rekonnektionsrate wies der

## Diskussion

Therapy Cool Path Duo Katheter bessere Ergebnisse auf (Gruppe A: 20 %, Gruppe B: 40 %;  $p = 0,017$ ). Da einem Rezidiv nach PVI oftmals eine Rekonnektion der PV zugrunde liegt<sup>67,68</sup>, stützt dieses Ergebnis unsere Hypothese der verbesserten Effektivität der Katheterablation bei Verwendung des Therapy Cool Path Duo Katheters. Sciarra et al. untersuchten in ihrer Studie von 2014 ebenso die Rekonnektionszeit der PV 30 Minuten nach ZPVI bei 61 konsekutiven Patienten mit paroxysmalem VHF und stellten geringere Rekonnektionsraten bei Verwendung von Ablationskathetern mit zusätzlichen Spülkanälen fest. Sie verglichen den konventionellen 6-Spülkanalkatheter mit dem Smart Flow Katheter, der 56 homogen über die Katheterspitze verteilte Spülkanäle besitzt und dem Smart Touch Katheter, welcher ebenfalls 56 Spülkanäle aufweist und zudem das Maß des Gewebekontaktes und –druckes indentifiziert und misst. Jede Studiengruppe umfasste jeweils 21 Patienten. Die Verwendung des Smart Touch sowie des Smart Flow Katheters reduzierten die Ablationszeit und Durchleuchtungsdauer, ebenso wie die oben erwähnte Rekonnektionsrate 30 Minuten nach Ablation. Bei der Ablation mit dem Smart Touch Katheter reduzierte sich zusätzlich die Prozedurdauer<sup>106</sup>.

Bertaglia et al. verglichen anhand der Ergebnisse nach ZPVI bei 106 randomisierten Patienten mit paroxysmalem VHF den NaviStar ThermoCool Katheter mit dem ThermoCool Surround Flow Katheter mit 56 Spülkanälen. Bei Verwendung des ThermoCool Surround Flow Katheters war die Rekonnektionsrate 30 Minuten nach Ablation geringer wie auch das infundierte Flüssigkeitsvolumen. In ihrer Studie traten keine Unterschiede der Komplikationsraten der beiden Gruppen auf<sup>102</sup>.

Die Studien von Bertaglia et. al. und Sciarra et al. bestätigen unser Studienergebnis der geringeren Rekonnektionsrate 30 Minuten nach Ablation bei Verwendung eines Ablationskatheters mit zusätzlichen Spülkanälen. Sie verglichen jedoch denn von uns verwendeten konventionellen Ablationskatheter mit einem Ablationskatheter mit wesentlich mehr Spülkanälen als der von uns zum Vergleich herangezogene Ablationskatheter.

### **4.5 Prozedurparameter**

Hinsichtlich der Prozedurparameter unterscheiden sich die beiden Gruppen unserer Studie in allen Punkten. In jedem dieser Fälle zeigt der Therapy Cool Path Duo Katheter bessere Ergebnisse als der NaviStar ThermoCool Katheter. Patienten, welche mit

## Diskussion

Therapy Cool Path Duo Katheter ablatiert wurden, wiesen kürzere Behandlungszeiträume auf. Die Ablationszeit unterschied sich durchschnittlich um 9 Minuten bei einer durchschnittlichen Ablationszeit von 36 Minuten bei Ablation mit Therapy Cool Path Duo Katheter und 45 Minuten bei NaviStar ThermoCool Katheter ( $p=0,002$ ). Die Prozedurdauer insgesamt unterschied sich um 42 Minuten bei 207 Minuten und 249 Minuten respektive ( $p<0,001$ ). Es ist anzunehmen, dass die kürzere Ablations- und Prozedurdauer Vorteile für den Patienten bedeuten. Denn hierdurch verkürzt sich ebenso die Sedationszeit, wodurch Risiken derselben gesenkt werden könnten. Die J-CARAF Studie erwies außerdem eine höhere Erfolgsrate 1 Jahr nach Katheterablation, wenn diese innerhalb kürzerer Zeit vorgenommen werden konnte<sup>69</sup>.

Des Weiteren kann eine kürzere Ablationszeit zu wirtschaftlichen Vorteilen führen, da die Kosten für die jeweilige Ablation gesenkt werden können und eine höhere Auslastung des Katheterlabors möglich würde.

Die Katheterablation mit Therapy Cool Path Duo Katheter bedeutete in unserer Studie außerdem kürzere Durchleuchtungszeiten. Dies spiegelt sich auch in einem niedrigeren Flächendosisprodukt der mit dem Cool Path Duo behandelten Patienten wider.

Der von uns erhobene Therapieerfolg unterschied sich nicht signifikant innerhalb der beiden Gruppen. Die Hypothese, dass die Ablation mit zusätzlichen Spülkanälen eine Ablation mit höheren Wattzahlen unter stabilen Temperaturbedingungen ermöglicht, findet sich in unseren Messungen jedoch insoweit bestätigt, als die durchschnittlich gemessene Wattzahl aller Patienten der Gruppe A höher lag als die während der Ablation aufgewendete Wattzahl in Gruppe B. Gleichzeitig verhielt sich die gemessene durchschnittliche Temperatur negativ simultan. Die Temperaturen in Gruppe A waren geringer als in Gruppe B und es wurde insgesamt eine geringe Ablationsenergie benötigt. Unsere Ergebnisse weisen hier auf eine Bestätigung unserer Hypothese hin.

Der Unterschied hinsichtlich Prozedurparametern, insbesondere Ablations- und Prozedurdauer sowie Durchleuchtungsdauer, höhere Energieniveaus, niedrigere Ablationstemperatur, geringere Rekonnektionsraten 30 Minuten nach PVI und geringere Ablationsenergie insgesamt bei Verwendung von Ablationskathetern mit zusätzlichen Spülkanälen findet Bestätigung in den Studien von Sciarra et al.<sup>106</sup>, Lakkireddy et al.<sup>101</sup>, Park et al.<sup>100</sup> und Bertaglia et al.<sup>102</sup>.



#### 4.6 Komplikationen der ZPVI

Die höhere prozedurale Effektivität des Cool Path Duo Katheters ging in unserer Studie mit einem möglicherweise erhöhten Risiko von Perikardtamponaden einher. Obwohl sich beide Gruppen statistisch nicht signifikant in der Häufigkeit des Auftretens von Perikardtamponaden unterschieden, ist der Trend in Richtung höherer Komplikationsrate bei Ablation mit dem Therapy Cool Path Duo Katheter (5% Perikardtamponaden mit dem Therapy Cool Path Duo versus 0% mit dem NaviStar ThermoCool) auffällig und sollte weiter untersucht werden. Ein mögliches Erklärungsmodell für Unterschiede in der Komplikationsrate bei Verwendung unterschiedlicher Ablationskatheter ist die Betrachtung der Größe der Ablationselektrode.

Nakagawa et al. untersuchten 1998 die inverse Beziehung von der Kathetergröße und der Läsionstiefe am Hundemuskel<sup>108</sup>. Dabei beschrieben sie eine größere Läsionstiefe bei Verwendung eines Katheters mit Spülkanälen und 2 mm Durchmesser im Vergleich zu einem Katheter mit Spülkanälen und 5 mm Durchmesser. Dabei traten bei 7 von 42 Ablationssequenzen hörbare *pops* bei Verwendung des 2 mm-Katheters auf und keinerlei *pops* bei Ablation mit dem 5mm-Katheter. Diese Studie belegt, dass die Verwendung von vergleichsweise kleineren Ablationselektroden zu höheren Gewebetemperaturen führt und von einem leicht erhöhten Risiko für *steam pops* und somit für Perikardtamponaden bei der Verwendung von kleineren Elektroden ausgegangen werden kann.

Die von uns verwendeten Katheter unterschieden sich geringfügig in der Größe der Katheterspitze. Der Ablationskatheter NaviStar ThermoCool war mit 3,5 mm Größe um 0,5 mm kleiner als der Therapy Cool Path Duo Katheter mit 4 mm Größe. Unter Bezugnahme auf die Studie von Nakagawa et al. wäre in unserer Studie eher ein vermehrtes Aufkommen von Perikardtamponaden in der Gruppe B zu erwarten gewesen. Unsere Beobachtung hingegen erwies eine nicht signifikant erhöhte Inzidenz an Perikardtamponaden in Gruppe A. Daher gehen wir nicht davon aus, dass der geringe Unterschied bezüglich der Größe der Katheterspitze verantwortlich für das vermehrte Auftreten von Perikardtamponaden in Gruppe A sein kann.

Das erhöhte Risiko für Perforation könnte daher weniger der Kathetergröße, als einem falschen Temperaturfeedback geschuldet sein. Da die Gewebetemperatur bei Ablation mit gekühlten Ablationselektroden während der Katheterablation subendothelial am

## Diskussion

höchsten ist<sup>90</sup>, ist eine direkte Messung der Gewebetemperatur bei der Radiofrequenz-Katheterablation derzeit nicht möglich. Die Temperaturmessung in der Ablationselektrode sowie die Verwendung von Ösophagussonden mit Temperaturmessung sind nur indirekte Parameter für die tatsächliche Gewebetemperatur. Dennoch bleibt die Vermutung bestehen, dass der Therapy Cool Path Duo mit seinen zusätzlichen Spülkanälen zu einer Aggravierung der Problematik des falsch-niedrigen Temperaturfeedbacks des Ablationskatheters führen könnte. Dies könnte ein erhöhtes Risiko für *steam pops* und somit ein erhöhtes Risiko für Perikardtamponaden im Vergleich zur Verwendung des NaviStar ThermoCool Katheters zur Folge haben. In diesem Falle nähme man für die effektivere Ablation durch die Anwendung höherer Energielevel eine erhöhte Komplikationsrate in Kauf. Die Kritik, dass Ablationskatheter mit zusätzlichen Spülkanälen möglicherweise zu verfälschten Temperaturfeedback führten, unterstreichen Knecht et al. in der Diskussion ihrer Studie. Knecht et al. verglichen in ihrer Studie von 2011 den Therapy Cool Path Duo Katheter mit dem NaviStar ThermoCool Katheter bei der Ablation des Cavo-Trikuspidalen-Isthmus aufgrund von Vorhofflattern. Sie stellen ebenfalls die Frage nach einem möglichen Benefit durch die Verwendung von einer Ablationselektrode mit zusätzlichen Spülkanälen. 59 konsekutive randomisierte Patienten, welche an zwei Zentren (Brüssel und Bordeaux) rekrutiert wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Knecht et al. stellten in ihrer Studie keinerlei Überlegenheit des Therapy Cool Path Duo Katheters gegenüber dem NaviStar ThermoCool fest, weder hinsichtlich der Erfolgsrate noch der Prozedur- oder Durchleuchtungsdauer. In ihrer Studie trat jedoch eine erhöhte Inzidenz an *steam pops* bei Verwendung des 12-Spülkanalkatheters auf. Knecht et al. vermuten in ihrer Studie, dass die Verwendung des 12 Spülkanalkatheters bei der Ablation das Risiko für *steam pops* erhöht. Sie erwägen, dass dies möglicherweise auf einer erhöhten Verzerrung des Temperaturfeedback durch die Verwendung von einem Ablationskatheter mit zusätzlichen Spülkanälen zurückzuführen sei. Knecht et al. betonten daher abschließend eine angemessene Vorsicht bei Verwendung neuer Katheterdesigns zu wahren<sup>107</sup>.

Oza et al. betrachteten in ihrer Studie die Daten zweier großer US-amerikanischer Studien hinsichtlich des Sicherheitsprofils bei der Verwendung des Surround Flow Katheters (56 Spülkanäle). Der Surround Flow Katheter konnte in ihrer Studie sicher zur Radiofrequenz-Katheterablation bei Patienten mit paroxysmalem VHF verwendet werden<sup>103</sup>. Im Gegensatz hierzu stellten Theis et al. fest, dass der Surround Flow

## Diskussion

Katheter kein suffizientes Temperaturfeedback lieferte und eine sichere Radiofrequenz-Katheterablation ohne das Auftreten von *steam pops* erschwert möglich gewesen sei. Gegenstand ihrer Studie waren 226 Patienten mit VHF, welche eine Katheterablation mit Surround Flow Katheter erhielten. Bei Verwendung von höheren Energieniveaus (durchschnittlich und maximal) traten häufiger *steam pops* auf<sup>104</sup>.

Unsere Studie liefert keine eindeutige Antwort auf die Frage, ob die Verwendung des Therapy Cool Path Duos das Risiko für temperaturassoziierte Komplikationen erhöht. Es ist ein Trend sichtbar, jedoch kein signifikantes Ergebnis. Auch internationale Studien liefern keine eindeutige Aussage, ob zusätzliche Spülkanäle zur Erhöhung des Komplikationsrisikos führen. Die Aussage von Knecht et al., dass bei der Verwendung neuerer Katheter Vorsicht geboten sei, ist jedoch berechtigt.

### 4.7 Studie im internationalen Vergleich

Zur besseren Einstufung unserer Studienergebnisse wurden internationale Studien zum Vergleich herangezogen. Gemeinsam ist allen diesen Studien die Evaluierung von Ablationskathetern mit zusätzlichen Spülkanälen hinsichtlich Effektivität, Therapieerfolg oder Sicherheitsaspekten bei der Radiofrequenz-Katheterablation von atrialen Arrhythmien.

Unter Einbeziehung internationaler Studien in die Bewertung unserer Studie lässt sich sagen, dass beim Vergleich von Ablationskathetern mit zusätzlichen Spülkanälen die Verbesserung der Prozedurparameter ein reproduzierbares Studienergebnis darstellt, während eine Erhöhung des Risikos für Komplikationen nicht auszuschließen ist. Darüber hinaus konnte eine Erhöhung der Erfolgsrate bei Verwendung von Ablationskathetern mit zusätzlichen Spülkanälen bisher nicht belegt werden.

### 4.8 Klinische Implikationen

Auch wenn die Therapie von paroxysmale VHF mittels Radiofrequenz-Katheterablation eine etablierte Methode ist, sind die Erfolgsraten nach einmaliger Behandlung noch nicht zufriedenstellend. Rezidive sind meist darauf zurückzuführen, dass es nicht gelingt, bleibende transmurale Läsionen entlang der gesamten Ablationslinie um die PV herum zu setzen. Neue Katheter werden entwickelt, um die Effektivität und Sicherheit der Katheterablation zu verbessern<sup>109</sup>. Eine dieser

## Diskussion

Entwicklungen ist die Modifikation im Design bezüglich der Anzahl und Lokalisation der Spülkanäle. Jede dieser Modifikationen im Katheteraufbau könnten einerseits die Erfolgsrate erhöhen, andererseits jedoch zur Erhöhung von ernst zu nehmenden Komplikationen und Risiken führen. Dies sollte bei jeder klinischen Anwendung neuer Ablationskatheter bedacht werden.

### **4.9 Limitationen der Studie**

Unsere Studie weist selbstverständliche ihre Limitationen auf. Erstens unterliegt Sie jeglichen Limitationen, welche ein retrospektives Studiendesign mit sich bringt. So konnten einige Informationen, welche zur Ergänzung der Studie sinnvoll gewesen wären, durch die retrospektive Auswertung nicht mehr erhoben werden und es erfolgte keine Randomisierung. So unterlag die Auswahl des Ablationskatheters dem Operateur selbst. Ebenso unterlag die Wahl, welcher Operateur die Ablation vornimmt, dem Zufallsprinzip. Eine Beeinflussung des Studienergebnisses durch unterschiedliche Operateure kann nicht ausgeschlossen werden. Ein Bias der Studie durch die selektive Wahl der Patienten kann durch den konsekutiven Einschluss aller Patienten und den retrospektiven Studiencharakter ausgeschlossen werden. Die zweite Limitation stellen die technischen Vorraussetzungen dar. Die analysierten Ablationskatheter unterschieden sich nicht nur hinsichtlich der Anzahl und Lokalisation der Spülkanäle. Der Therapy Cool Path Duo Katheter war auch um 0,5mm größer als der NaviStar ThermoCool Katheter. Es wurde jedoch bereits diskutiert, dass eine Beeinflussung des Studienergebnisses durch den Größenunterschied unwahrscheinlich ist.

Die dritte und entscheidende Limitation der Studie ist die nicht signifikante Beantwortung der Haupthypothese. Dies könnte einer zu geringen Fallzahl geschuldet sein. Die geringe Fallzahl ergibt sich aus dem gewählten Beobachtungszeitraum und der Problematik der vollständigen Verlaufsuntersuchung über 12 Monaten. Im gewählten Zeitraum wurden 394 Patienten mit den Kathetern NaviStar ThermoCool oder Therapy Cool Path Duo abladiert. Da wir aussagekräftige Ergebnisse anstrebten, schlossen wir viele dieser Patienten aus unserer Studie aus. Lediglich Patienten, welche paroxysmales VHF aufwiesen, keinerlei zusätzliche Ablation erhielten und zum ersten Mal einer Ablation unterzogen wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Diese Einschränkungen nahmen wir vor, um möglichst definitive Zahlen zu erhalten, denn sowohl VHF-Typ, als auch erfolgte Reablationen beeinflussen bekanntermaßen

## Diskussion

die Erfolgchancen. Von 394 Patienten erfüllten 141 Patienten unsere Anforderungen. Eine Verlaufsuntersuchung über 12 Monate war schlussendlich bei 122 Patienten möglich. Die Schwierigkeit bestand hier bei der Nachverfolgung der Patienten. Nicht alle Patienten, welche in der Klinik abladert wurden, sind ambulant zur Nachkontrolle an die Klinik angebunden. Einige der Patienten ließen sich im Anschluss an die Behandlung von ihrem Hausarzt oder einem niedergelassenen Kardiologen im eigenen Wohngebiet weiter behandeln. Eine Verlaufsbeobachtung über 12 Monaten war daher in 19 Fällen nicht möglich.

Einen wichtigen Parameter bezüglich der Erfolgsrate stellt die persönliche Erfahrung des Elektrophysiologen in Bezug auf Ablationsverfahren dar. Die Katheterablationen erfolgten allesamt am selben Klinikum, welches als erfahrenes Zentrum für elektrophysiologische Verfahren gilt. Es ist davon auszugehen, dass alle Elektrophysiologen, welche eine Katheterablation vornehmen, so erfahren waren, dass wir von keinerlei großen Differenzen bezüglich der Qualität der durchgeführten Ablationen ausgehen. Dennoch ist nicht auszuschließen, dass auch jüngere und weniger erfahrene Elektrophysiologen eine oder mehrere der Ablationen unserer Studie vornahmen. Wir untersuchten nicht, wer im Einzelfall der Operateur war. Ein Vorteil einer Gruppe gegenüber der anderen ist in diesem Punkt nicht auszuschließen und stellt eine vierte Limitation dar.

Fünftens kann nicht ausgeschlossen werden, dass die geringe Anzahl an weiblichen Patienten in Gruppe B das Studienergebnis beeinflusste.

Sechstens erfolgte die Überprüfung der Rekonnektion 30 Minuten nach PVI keinen definitiven Vorgaben. Eine Überprüfung insbesondere der linken PV könnte in einigen Fällen auch nach einem kürzeren Zeitraum erfolgt sein. Hier ist jedoch von keiner Überlegenheit einer Studiengruppe gegenüber der anderen auszugehen.

Zuletzt könnte jeder Patient des Studienkollektivs asymptomatische Rezidive erlitten haben, ohne dass diese detektiert wurden und somit zu falsch positiver Bewertung des Studienerfolges geführt haben.

Die vorliegenden Studienergebnisse sollten daher in einer randomisierten Studie an mehreren Zentren überprüft werden.

#### **4.10 Schlussfolgerung**

Schlussfolgernd kann die Verwendung des Therapy Cool Path Duo Katheter bei der ZPVI zur Therapie von VHF erfolgreich zur Optimierung der Prozedurparameter führen. Eine Verbesserung der Erfolgsrate konnte nicht belegt werden. Hierzu bedarf es weiterer, größerer Studien. Des Weiteren ist dem Sicherheitsaspekt bei der Verwendung von Kathetern mit zusätzlichen Spülkanälen besondere Aufmerksamkeit zu schenken, da es zur Erhöhung schwerwiegender Komplikationen kommen kann.

## 5 Zusammenfassung

Die Radiofrequenz-Katheterablation der PV ist eine etablierte Therapieoption bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern<sup>1-3</sup>. Vor allem bei paroxysmalem Vorhofflimmern werden gute Erfolgsraten verzeichnet<sup>69</sup>. Der Erfolg einer einmaligen Katheterablation ist jedoch vorwiegend limitiert durch das Wiederauftreten der ektopen Leitfähigkeit der PV<sup>67,68</sup>.

Des Weiteren birgt die Behandlung auch ihre Risiken. Im Vordergrund stehen dabei Komplikationen, wie zum Beispiel Perikardtamponaden, Embolien und infolge dessen ein Apoplex<sup>81-83</sup>. Diese folgenreichen Komplikationen stehen im Zusammenhang mit der Ablationsprozedur und den dabei entstehenden Temperaturen innerhalb des LA. Eine vollständige Eliminierung dieser temperaturassoziierten Komplikationen ist derzeit nicht möglich.

Modifikationen der Ablationselektrode sollen zu einer Verbesserung der Effektivität und einer Steigerung des Sicherheitsprofils bei der Radiofrequenz-Katheterablation führen. Diese Studie evaluierte den klinischen Effekt von 6 zusätzlichen Kanälen am proximalen Ende der Ablationselektrode, verglichen mit einem konventionellen Radiofrequenz-Ablationskatheter mit 6 Kanälen am distalen Ende der Ablationselektrode während der ZPVI von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und Erstablation.

Die hier präsentierte Studie ist eine retrospektive Analyse der Daten von Patienten mit paroxysmalem VHF, die eine ZPVI erhielten. Alle konsekutiven Patienten innerhalb eines definierten Zeitraums (01.01.2008 bis 30.04.2011), die eine Erstablation erhielten und mindestens 12 Monate nachverfolgt werden konnten, wurden in diese Analyse eingeschlossen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe A erhielt eine Ablation mit einem Katheter mit 6 zusätzlichen Kanälen am proximalen Ende der Ablationselektrode (Therapy Cool Path Duo Katheter). Gruppe B wurde mit konventionellem Katheter mit 6 Kanälen an der Spitze des Ablationskatheters (NaviStar ThermoCool Katheter) ablatiert. Bei allen Patienten wurde eine ZPVI durchgeführt. Primärer Studienendpunkt war die Freiheit von jeglicher dokumentierter atrialer Arrhythmie länger als 30 Sekunden Dauer während der Verlaufsuntersuchung über 12 Monate nach initialer Ablation. Sekundäre Studienendpunkte waren Komplikationen und Prozedurparameter, wie die Ablationsdauer, die Prozedurdauer, die Ablationsenergie

## Zusammenfassung

insgesamt, die durchschnittliche aufgewendete Wattzahl, die durchschnittlich gemessene Temperatur, die Durchleuchtungsdauer, das Flächendosisprodukt, die komplette Isolation der PV und die Rekonnektionsrate 30 Minuten nach der Ablation.

Insgesamt erfüllten 141 konsekutive Patienten im gewählten Zeitraum die Einschlusskriterien. Eine Verlaufsuntersuchung über 12 Monaten war bei 122 Patienten möglich. Gruppe A bestand aus 60 Patienten, Gruppe B aus 62 Patienten. Patienten der beiden Untersuchungsgruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Vorerkrankungen und Parameter der TEE. Einzig hinsichtlich der Geschlechterverteilung war ein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (79 % männlichen Geschlechts in Gruppe B versus 55 % in Gruppe A).

Die Erfolgsrate 12 Monate nach einmaliger Radiofrequenz-Katheterablation bei paroxysmalem VHF war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,15$ ). Es zeigte sich ein Trend in Richtung einer höheren Erfolgsrate in Gruppe A ab (75 % in Gruppe A versus 63 % in Gruppe B). Die Inzidenz an Perikardtamponaden war in Gruppe A höher als in Gruppe B (3 Fälle in Gruppe A, 0 Fälle in Gruppe B). Auch dieses Ergebnis war statistisch nicht signifikant ( $p = 0,12$ ).

Hinsichtlich der Prozedurparameter wurde eine signifikant kürzere Ablationsdauer und eine kürzere Prozedurdauer insgesamt in Gruppe A gemessen (36 Minuten versus 45 Minuten,  $p = 0,002$ ; 207 Minuten versus 249 Minuten,  $p < 0,001$ ). Die Ablation erfolgte in Gruppe A mit signifikant geringeren Temperaturen bei höherem Energieniveau (durchschnittlich  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  gegenüber  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $p < 0,001$ ; durchschnittlich 32 Watt gegenüber 31 Watt,  $p = 0,001$ ). Die insgesamt aufgewendete Ablationsenergie unterschied sich signifikant (67840 Joule versus 75304 Joule,  $p = 0,02$ ).

Insgesamt unterschied sich die Durchleuchtungsdauer signifikant. In Gruppe A war die Durchleuchtungsdauer kürzer (45 Minuten versus 55 Minuten,  $p = 0,002$ ). Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Flächendosisprodukts mit  $5244\text{ cGycm}^2$  in Gruppe A und  $8116\text{ cGycm}^2$  in Gruppe B ( $p < 0,001$ ).

Eine Rekonnektion der PV 30 Minuten nach Ablation wurde in 20 % der Gruppe A und in 40 % der Gruppe B festgestellt ( $p = 0,017$ ). Eine komplette Isolation der PV am Ablationsende war in 97 % der Fälle in Gruppe A möglich und in 90 % der Fälle in Gruppe B ( $p = 0,27$ ).



## Zusammenfassung

Die Verwendung des Therapy Cool Path Duo Katheters führte in dieser Studie zu keiner signifikanten Erhöhung der Erfolgsrate 12 Monate nach ZPVI im Vergleich zum NaviStar ThermoCool Katheter. Hierzu sind weitere, bestenfalls größere und randomisierte Studien vonnöten. Eine erhöhte Inzidenz an Perikardtamponaden in Gruppe A wurde beobachtet, ohne einen statistisch signifikanten Unterschied aufzuweisen. Diese Studie stützte den Appell von Knecht et al.<sup>107</sup>, welche in ihrer Studie auf die Möglichkeit der Erhöhung der Komplikationsrate bei Verwendung neuer Katheterdesign aufmerksam machten. Eine Verbesserung der Prozedurparameter bei Verwendung des Therapy Cool Path Duo Katheters konnte belegt werden. Die Verbesserung der Prozedurparameter bei Verwendung von Kathetern mit zusätzlichen Spülkanälen bei der Radiofrequenz-Katheterablation stellt ein reproduzierbares Studienergebnis im internationalen Vergleich dar.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 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. *Europace* 2012;14:528-606.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
4. Dietel M, Suttrop N, Zeitz M, et al. *Harrisons Innere Medizin*. 16. Auflage ed. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag; 2005.
5. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;110:1042-6.
6. Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:55-60.
7. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840-4.
8. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501-8.
9. Magnani JW, Rienstra M, Lin H, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and future directions in epidemiology and genomics. *Circulation* 2011;124:1982-93.
10. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N-9N.
11. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:1033-41.

## Literaturverzeichnis

12. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
13. Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364-7.
14. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370-5.
15. Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-7.
16. Dublin S, French B, Glazer NL, et al. Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index. *Arch Intern Med* 2006;166:2322-8.
17. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013;162:237-51.
18. Li J, Agarwal SK, Alonso A, et al. Airflow obstruction, lung function, and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2014;129:971-80.
19. Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, et al. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2011;8:514-22.
20. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739-45.
21. Ball J, Carrington MJ, McMurray JJ, Stewart S. Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167:1807-24.
22. Tsang TS, Petty GW, Barnes ME, et al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:93-100.
23. Lévy S. Factors predisposing to the development of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20:2670-4.
24. Fox CS, Parise H, D'Agostino RB, et al. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004;291:2851-5.
25. Brugada R, Tapscott T, Czernuszewicz GZ, et al. Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1997;336:905-11.

## Literaturverzeichnis

26. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251-4.
27. Ringborg A, Nieuwlaat R, Lindgren P, et al. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:403-11.
28. Pirson M, Di Pierdomenico L, Gusman J, Baré B, Fontaine D, Motte S. Evaluation of the cost of atrial fibrillation during emergency hospitalization. *Acta Cardiol* 2013;68:469-74.
29. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313-20.
30. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448.e1-19.
31. Dorian P, Jung W, Newman D, et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1303-9.
32. Yamamoto M, Watanabe E, Suzuki T, et al. Association between the quality of life and asymptomatic episodes of paroxysmal atrial fibrillation in the J-RHYTHM II study. *J Cardiol* 2013.
33. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-52.
34. Sanoski CA. Clinical, economic, and quality of life impact of atrial fibrillation. *J Manag Care Pharm* 2009;15:S4-9.
35. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359-64.
36. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, et al. Atrial Fibrillation and the Risk of Myocardial Infarction. *JAMA Intern Med* 2013.
37. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Coronary ischemic events after first atrial fibrillation: risk and survival. *Am J Med* 2007;120:357-63.
38. Sohara H, Amitani S, Kurose M, Miyahara K. Atrial fibrillation activates platelets and coagulation in a time-dependent manner: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:106-12.

39. Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-66.
40. Tu HT, Campbell BC, Meretoja A, et al. Pre-stroke CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores are useful in stratifying three-month outcomes in patients with and without atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:273-80.
41. Kimura K, Minematsu K, Yamaguchi T, (J-MUSIC) JMSIC. Atrial fibrillation as a predictive factor for severe stroke and early death in 15,831 patients with acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:679-83.
42. Jørgensen HS, Nakayama H, Reith J, Raaschou HO, Olsen TS. Acute stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1996;27:1765-9.
43. Perry JJ, Sharma M, Sivilotti ML, et al. A Prospective Cohort Study of Patients With Transient Ischemic Attack to Identify High-Risk Clinical Characteristics. *Stroke* 2013.
44. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998;339:659-66.
45. Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995;92:1954-68.
46. Everett TH, Li H, Mangrum JM, et al. Electrical, morphological, and ultrastructural remodeling and reverse remodeling in a canine model of chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:1454-60.
47. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54:230-46.
48. Ausma J, Wijffels M, Thoné F, Wouters L, Allesie M, Borgers M. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. *Circulation* 1997;96:3157-63.
49. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002;415:219-26.
50. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013;34:2731-8.
51. Haïssaguerre M, Marcus FI, Fischer B, Clémenty J. Radiofrequency catheter ablation in unusual mechanisms of atrial fibrillation: report of three cases. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:743-51.
52. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, et al. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 1997;95:572-6.

53. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
54. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-100.
55. Herold, Gerd u. Mitarbeiter: Herold Innere Medizin 2012. Köln, Herold, 2012.
56. Roithinger, Franz Xaver: Vorhofflimmern in der Praxis. Bremen, UNI-MED Verlag AG, 2010.
57. Lafuente-Lafuente C, Mouly S, Longas-Tejero MA, Bergmann JF. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005049.
58. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825-33.
59. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2667-77.
60. D'Ascenzo F, Corleto A, Biondi-Zoccai G, et al. Which are the most reliable predictors of recurrence of atrial fibrillation after transcatheter ablation?: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2012.
61. Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102:2619-28.
62. Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity, and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:185-97.
63. Pappone C, Augello G, Sala S, et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2340-7.
64. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000;101:1409-17.
65. Chen SA, Hsieh MH, Tai CT, et al. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics,

pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 1999;100:1879-86.

66. Sanders P, Berenfeld O, Hocini M, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005;112:789-97.

67. Ouyang F, Antz M, Ernst S, et al. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 2005;111:127-35.

68. Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:100-4.

69. Murakawa Y, Nogami A, Shoda M, et al. Nationwide Survey of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: The Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF). *Circ J* 2014.

70. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836-41.

71. Gerstenfeld EP, Sauer W, Callans DJ, et al. Predictors of success after selective pulmonary vein isolation of arrhythmogenic pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006;3:165-70.

72. Wei W, Ge JB, Zou Y, et al. Anatomical characteristics of pulmonary veins for the prediction of postoperative recurrence after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *PLoS One* 2014;9:e93817.

73. Ouyang F, Ernst S, Chun J, et al. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation* 2005;112:3038-48.

74. Kobza R, Hindricks G, Tanner H, et al. Late recurrent arrhythmias after ablation of atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and treatment. *Heart Rhythm* 2004;1:676-83.

75. Schwartzman D, Ren JF, Devine WA, Callans DJ. Cardiac swelling associated with linear radiofrequency ablation in the atrium. *J Interv Card Electrophysiol* 2001;5:159-66.

76. Joshi S, Choi AD, Kamath GS, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of atrial fibrillation early after pulmonary vein isolation: findings from 3 months of

continuous automatic ECG loop recordings. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1089-94.

77. Hsieh MH, Tai CT, Lee SH, et al. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:231-5.

78. Lee DS, Dorian P, Downar E, et al. Thrombogenicity of radiofrequency ablation procedures: what factors influence thrombin generation? *Europace* 2001;3:195-200.

79. Demolin JM, Eick OJ, Münch K, Koullick E, Nakagawa H, Wittkampf FH. Soft thrombus formation in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:1219-22.

80. Matsudaira K, Nakagawa H, Wittkampf FH, et al. High incidence of thrombus formation without impedance rise during radiofrequency ablation using electrode temperature control. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1227-37.

81. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005;111:1100-5.

82. Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32-8.

83. Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, et al. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm* 2007;4:1265-71.

84. Thompson N, Lustgarten D, Mason B, et al. The relationship between surface temperature, tissue temperature, microbubble formation, and steam pops. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;32:833-41.

85. Sacher F, Monahan KH, Thomas SP, et al. Phrenic nerve injury after atrial fibrillation catheter ablation: characterization and outcome in a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2498-503.

86. Pappone C, Oral H, Santinelli V, et al. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 2004;109:2724-6.

87. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, et al. Brief communication: atrial-esophageal fistulas after radiofrequency ablation. *Ann Intern Med* 2006;144:572-4.

88. Dong J, Vasamreddy CR, Jayam V, et al. Incidence and predictors of pulmonary vein stenosis following catheter ablation of atrial fibrillation using the anatomic



pulmonary vein ablation approach: results from paired magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005;16:845-52.

89. Marrouche NF, Martin DO, Wazni O, et al. Phased-array intracardiac echocardiography monitoring during pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: impact on outcome and complications. *Circulation* 2003;107:2710-6.

90. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995;91:2264-73.

91. Wittkamp FH, Nakagawa H. RF catheter ablation: Lessons on lesions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:1285-97.

92. Themistoclakis S, Raviele A, China P, et al. Prospective European survey on atrial fibrillation ablation: clinical characteristics of patients and ablation strategies used in different countries. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014;25:1074-81.

93. Dorwarth U, Fiek M, Remp T, et al. Radiofrequency catheter ablation: different cooled and noncooled electrode systems induce specific lesion geometries and adverse effects profiles. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:1438-45.

94. Weiss C, Antz M, Eick O, Eshagzaiy K, Meinertz T, Willems S. Radiofrequency catheter ablation using cooled electrodes: impact of irrigation flow rate and catheter contact pressure on lesion dimensions. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002;25:463-9.

95. Wood MA, Goldberg SM, Parvez B, et al. Effect of electrode orientation on lesion sizes produced by irrigated radiofrequency ablation catheters. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1262-8.

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

97. Brembilla-Perrot B, Huttin O, Manenti V, et al. Sex-related differences in peri- and post-ablation clinical data for patients with atrial flutter. *Int J Cardiol* 2013;168:1951-4.

98. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, et al. Outcomes and complications of catheter ablation for atrial fibrillation in females. *Heart Rhythm* 2010;7:167-72.

99. Takigawa M, Kuwahara T, Takahashi A, et al. Differences in catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation between males and females. *Int J Cardiol* 2013;168:1984-91.

100. Park CI, Lehrmann H, Keyl C, et al. Enhanced efficiency of a novel porous tip irrigated RF ablation catheter for pulmonary vein isolation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1328-35.
101. Lakkireddy D, Sangrigoli R, Sloan S, et al. Clinical evaluation of a novel 12-hole irrigated tip catheter ablation system for the treatment of typical atrial flutter-results from the Duo FLAIR clinical study. *J Interv Card Electrophysiol* 2013;37:97-103.
102. Bertaglia E, Fassini G, Anselmino M, et al. Comparison of ThermoCool® Surround Flow catheter versus ThermoCool® catheter in achieving persistent electrical isolation of pulmonary veins: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:269-73.
103. Oza SR, Hunter TD, Biviano AB, et al. Acute Safety of an Open-Irrigated Ablation Catheter with 56-Hole Porous Tip for Radiofrequency Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Analysis from 2 Observational Registry Studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014.
104. Theis C, Rostock T, Mollnau H, et al. The Incidence of Audible Steam Pops Is Increased and Unpredictable With the ThermoCool® Surround Flow Catheter During Left Atrial Catheter Ablation: A Prospective Observational Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015.
105. Guerra JM, Jorge E, Raga S, et al. Effects of open-irrigated radiofrequency ablation catheter design on lesion formation and complications: in vitro comparison of 6 different devices. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1157-62.
106. Sciarra L, Golia P, Natalizia A, et al. Which is the best catheter to perform atrial fibrillation ablation? A comparison between standard ThermoCool, SmartTouch, and Surround Flow catheters. *J Interv Card Electrophysiol* 2014;39:193-200.
107. Knecht S, Sacher F, Forclaz A, et al. Is there a potential benefit to increased irrigation channels during radiofrequency ablation? Results from a two-center prospective randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:516-20.
108. Nakagawa H, Wittkampf FH, Yamanashi WS, et al. Inverse relationship between electrode size and lesion size during radiofrequency ablation with active electrode cooling. *Circulation* 1998;98:458-65.
109. Wright GA, Skanes AC. A new catheter for pulmonary vein isolation: the hole story? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:1336-7.

## 7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jana Zerbe, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Effekt zusätzlicher Spülkanäle am proximalen Ende der Ablationselektrode bei der Katheterablation von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

## **8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **9 Danksagung**

Ich möchte meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. W. Haverkamp sehr danken.

Ein besonderer Dank geht auch an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Leif-Hendrik Boldt für die Doktorarbeitsbetreuung. Von der Findung des Doktorarbeitsthemas bis zur Erstellung meiner Dissertationsschrift stand Herr Priv.-Doz. Boldt mir mit wissenschaftlichem Rat und inhaltlichen Anregungen zur Seite.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an meine Kommilitonen und Freunde Anne, Agata, Oli, Carla und Jana richten. Eure Unterstützung und Motivation waren unbeschreiblich wertvoll.

Große Geduld und viel Verständnis mussten meine Familie und mein Freund aufbringen. Danke an meine Eltern, meine Schwester Tina und an Douglas. Ich bin überglücklich euch an meiner Seite zu haben. Vielen Dank auch an Gesine für das Korrekturlesen der Arbeit.