

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München

1. Medizinische Klinik am Klinikum rechts der Isar

der Technischen Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

VERGLEICH VON CRYO-ENERGIE UND RADIOFREQUENZ-ENERGIE BEI DER KATHETERABLATION VON ATRIOVENTRIKULARKNOTEN-REENTRY-TACHYKARDIEN: REZIDIVFREIHEIT IM 6-MONATS-VERLAUF IN EINER MULTIZENTRISCHEN RANDOMISIERTEN STUDIE

Julia Daniela Hühns

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. I. V. Deisenhofer
2. Univ.-Prof. Dr. A. Schömig (schriftliche Beurteilung)
Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 24.11.2011 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.01.2013 angenommen.

Teile der Doktorarbeit wurden im Jahr 2010 in „Circulation“ publiziert:

Cryo- versus Radiofrequency-Energy for the Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (the CYRANO study): Results from a Large Multicenter Prospective Randomized Trial

Running title: Randomized Comparison of Cryo- vs. RF-ablation for AVNRT

First author: Deisenhofer

Manuscript ID: CIRCULATIONAHA/2010/970350 –final version

Isabel Deisenhofer^{1*}, MD, Bernhard Zrenner^{2*}, MD, Yue-hui Yin³, MD, Heinz-Friedrich Pitschner⁴, MD, Malte Kuniss⁴, MD, Georg Großmann⁵, MD, Sascha Stiller⁵, MD, Armin Luik⁶, MD, Christian Veltmann⁷, MD, Julia Franck¹, MS, Julia Linner¹, MS, Heidi L. Estner¹, MD, Andreas Pflaumer¹, MD, Jinjin Wu¹, MD, Christian von Bary¹, MD, Ekrem Ücer², MD, Tilko Reents¹, MD, Stylianos Tzeis¹, MD, Stephanie Fichtner¹, MD, Susanne Kathan¹, Martin R. Karch¹, MD, Clemens Jilek¹, MD, Sonia Ammar¹, MD, Christof Kolb¹, MD, Zeng-Chang Liu³, MD, Bernhard Haller⁸, Claus Schmitt⁶, MD, and Gabriele Hessling¹, MD

- 1** Deutsches Herzzentrum München & 1. Med. Klinik, Technische Universität München, Munich, Germany
- 2** Krankenhaus Landshut-Achdorf, Landshut, Germany
- 3** Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing, China
- 4** Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim, Germany
- 5** Universitätsklinikum Ulm, II. Med. Klinik, Ulm, Germany
- 6** Städt. Klinikum Karlsruhe, II Med. Klinik, Karlsruhe, Germany
- 7** 1.Med. Universitätsklinik, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Germany
- 8** Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie, Technische Universität München, Munich, Germany

** Authors Deisenhofer I and Zrenner B contributed equally to the work*

VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
AVNRT	Atrioventrikular-Knoten-Reentry-Tachykardie
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
AV-Block	Atrioventrikular-Block, Block des Atrioventrikularknotens
s.	Siehe
bzw.	beziehungsweise
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
EKG	Elektrokardiogramm
KHK	Koronare Herzerkrankung
NYHA	New York Heart Association
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
Ms	Millisekunden
ggf.	gegebenenfalls
ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
etc.	et cetera
PVST	Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie
Sec	Sekunden
PE	Perikarderguss
RF	Radiofrequenz
AVN-Zellen	Zellen des Atrioventrikular-Knotens
AVJ-Zellen	AV-junktionale Zellen
i.v.	intravenös
H	Stunde
IE	Injektionseinheit(en)
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
sog.	so genannte/r/s
Abb.	Abbildung
Tab.	Tabelle
d.h.	das heißt

RA	rechtes Atrium = rechter Vorhof
RV	rechter Ventrikel
AVJRT	AV-junktionale Reentry-Tachykardie
v.a.	vor allem

Vergleich von Cryo-Energie und Radiofrequenzenergie bei der Katheterablation von Atrioventrikular-Knoten-Reentry-Tachykardien: Rezidivfreiheit im 6-Monats-Verlauf in einer multizentrischen randomisierten Studie

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG

1.1 Das Krankheitsbild der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

1.1.1 Anatomie und Physiologie

1.1.1.1 Anatomie des AV-Knotens

1.1.1.2 Erregungsleitung im AV-Knoten

1.1.2 Definition

1.1.3 Epidemiologie

1.1.4 Ätiologie

1.1.5 Pathophysiologie/Mechanismus der AVNRT

1.1.6 Formen der AVNRT

1.1.6.1 Slow/fast-AVNRT

1.1.6.2 Fast/slow-AVNRT

1.1.6.3 Slow/slow-AVNRT

1.1.6.4 Sonderformen der AVNRT und andere EKG-Veränderungen

1.1.7 Klinik

1.1.8 Diagnostik

1.1.8.1 EKG

1.1.8.2 EPU/Stimulation

1.1.8.3 Adenosintriphosphattest

1.1.9 Therapie

1.1.9.1 Mechanische Manöver/Vagusreiz

1.1.9.2 Medikamentöse Therapie

1.1.9.3 Elektrokardioversion

- 1.1.9.4 Die Katheterablation
- 1.1.9.4.1 Prinzip der Ablation mit Radiofrequenzenergie
- 1.1.9.4.2 Prinzip der transvenösen Cryoablation

2 ZIELSETZUNG

Überprüfung der Effektivität des Ablationsergebnisses im Langzeit-Verlauf: Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation

3 PATIENTEN UND METHODIK

3.1 Eingeschlossene Patienten

- 3.1.1 Einschlusskriterien
- 3.1.2 Ausschlusskriterien
- 3.1.3 Einwilligungserklärung

3.2 Studienprotokoll

- 3.2.1 Management der Patienten vor der Ablation
- 3.2.2 Therapie der AVNRT mittels Cryo- bzw. Radiofrequenzablation
 - 3.2.2.1 Randomisation
 - 3.2.2.2 Erfasste Parameter EPU
 - 3.2.2.3 Erfasste Parameter Cryo-Ablation
 - 3.2.2.4 Erfasste Parameter Radiofrequenz-Ablation
- 3.2.3 Management der Patienten unmittelbar nach der Ablation
 - 3.2.3.1 Nachsorge unmittelbar nach dem Eingriff
 - 3.2.3.2 Monitoring auf Station
- 3.2.4 Follow-Up-Untersuchung nach 6 Monaten
 - 3.2.4.1 Anamnese
 - 3.2.4.2 Antiarrhythmische Medikamente
 - 3.2.4.3 EKG-Dokumentation

3.3 Verwendete Materialien/Verwendete Katheter

- 3.3.1 Verwendete Katheter bei Cryo-Ablation
- 3.3.2 Verwendete Katheter bei Radiofrequenzablation

3.4 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

3.4.1 Vorbereitung der Patienten auf die EPU

3.4.2 Stimulation vor Ablation

3.4.3 Ablauf der EPU bei Cryo-Ablation

3.4.3.1 Cryo-Mapping

3.4.3.2 Cryoablation

3.4.4 Ablauf der EPU bei Radiofrequenzablation

3.4.4.1 Mapping

3.4.4.2 Radiofrequenzablation

3.4.5 Stimulation nach Ablation

3.5 Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie

3.5.1 Primäres Ablationserfolg

3.5.2 Ablationsinduzierter AV-Block III°

3.5.3 Erfolg des Ablationsergebnisses im Langzeitverlauf nach 6 Monaten

3.6 Sekundäre Endpunkte der Studie

3.6.1 Prozedurale Parameter

3.6.2 Katheterfunktionalität

3.6.3 Schmerzempfinden

3.7 Statistische Auswertung

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakteristika der Patienten

4.1.1 Art der Katheterablation

4.1.2 Geschlecht

4.1.3 Alter

4.1.4 Vorerkrankungen des Herzens und kardiovaskuläre Risikofaktoren

4.1.5 Typ der AVNRT

4.1.5.1 Slow-fast AVNRT

4.1.5.2 Fast-slow AVNRT

4.1.5.3 Slow-slow AVNRT

4.1.6 PQ-Intervall vor Ablation

4.1.7 Transthorakale Echokardiografie vor Ablation

4.1.8 Antiarrhythmische Medikamente

4.2 Follow-Up-Untersuchung

4.2.1 Dauer bis zum Follow-Up

4.2.2 Rückmeldung der Patienten

4.2.2.1 Patienten mit abgeschlossenem Follow-Up

4.2.2.2 lost to follow-up - Nicht erreichte Patienten

4.2.3 Unerwünschte Ereignisse im Langzeitverlauf

4.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse laut Studienprotokoll

4.2.3.2 Notwendigkeit von antiarrhythmischen Medikamenten

4.2.3.3 Schrittmacher-Implantation

4.2.3.4 „Serious Adverse Events“

4.3 Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie

4.3.1 Primäres Ablationserfolg

4.3.2 Ablations-induzierter totaler AV-Block

4.3.3 Ablationserfolg im 6-Monats-Langzeitverlauf

4.3.3.1 Patienten ohne Beschwerden

4.3.3.2 Patienten mit Beschwerden ohne dokumentiertes Rezidiv

4.3.3.3 Patienten mit Beschwerden und dokumentiertem Rezidiv

4.3.3.4 Re-Ablation

4.3.3.5 Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation im Langzeitverlauf

5 DISKUSSION

5.1 Patientenkollektiv

5.2 Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation im Hinblick auf den Therapieerfolg im Langzeitverlauf

5.3 Limitationen

6 ZUSAMMENFASSUNG

7 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

7.1 Abbildungen

7.2 Tabellen

8 LITERATURVERZEICHNIS

9 DANK

10 LEBENSLAUF

1 EINLEITUNG

1.1 Das Krankheitsbild der Atrioventrikular-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT)

1.1.1 Anatomie und Physiologie

1.1.1.1 *Anatomie des AV-Knotens*

Zum besseren Verständnis der elektrophysiologischen Zusammenhänge soll zu Beginn kurz die Anatomie und Embryologie des rechten Vorhofes sowie des AV-Knotens erläutert werden.

Der rechte Vorhof bildet sich im Laufe der embryonalen Entwicklung, indem der primitive Vorhof, der in den Sinus venosus einmündet, nach rechts wandert und mit dem rechten Teil des primitiven Vorhofes zum rechten Atrium verschmilzt.

Der Koronarsinus, d.h. die gemeinsame Mündung der koronaren Venen, verläuft im posterioren Teil des Sulcus atrioventricularis. Das Koronarsinusostium befindet sich zwischen der Vena cava inferior und dem Rand der Trikuspidalklappe. Aufgrund der engen anatomischen Beziehung des Koronarsinus zum linken Vorhof kann man durch einen im Koronarsinus positionierten Katheter Potentiale aus dem linken Vorhof ableiten, die seinem inferioren Mitralklappen-nahen Anteil entsprechen.

Eine weitere wichtige anatomische Struktur des rechten Vorhofes ist das Koch'sche Dreieck. Dieses wird nach posterior durch die Todaro-Sehne, nach inferior durch das Koronarsinusostium und nach medial durch den Ansatz der septalen Segel der Trikuspidalklappe begrenzt. Die Spitze des Dreiecks bildet die Pars membranacea septi interventricularis.

Innerhalb dieses Koch'schen Dreiecks, an der Basis des Vorhofseptums, liegt der Atrioventrikular-Knoten (Synonyme: Aschoff-Tawara-Knoten, Nodus Atrioventricularis), eine kleine Zone spezialisierten Gewebes, das sich histologisch von dem umliegenden Binde- und Fettgewebe sowie vom Myokard unterscheidet. Der kompakte AV-Knoten ist von allen Seiten her von so genannten transitorischen Zellen umge-

ben, die sich zwischen den Zellen des AV-Knotens und den Vorhofmyokard-Zellen befinden. Diese transitorischen Zellen liegen zwischen dem atrialen Myokard und den inferioren Knoten-Extensionen sowie zwischen dem linken Rand des kompakten AV-Knotens und dem linken Teil des Vorhofseptums. An der Spitze des Koch'schen Dreiecks werden die transitorischen Zellen von einer dünnen Schicht atrialer Myokardzellen überlagert, die am Vorhofseptum anterior der Fossa ovalis entspringt und nach anterior zur Trikuspidalklappe zieht. Diese Schicht bildet die schnelle Leitungsbahn des AV-Knotens (fast pathway). Die langsame Leitungsbahn (slow pathway) befindet sich am inferioren Vorhofseptum und ist histologisch nicht wirklich vom fast pathway abgrenzbar. Über den Ramus nodi atrioventricularis der Arteria coronaria dextra wird der AV-Knoten mit Blut versorgt.

1.1.1.2 *Erregungsleitung im AV-Knoten*

Die Erregungsleitung im Herzen erfolgt über so genannte gap junctions, schmale zelluläre Brücken zwischen den einzelnen Myokardzellen. Ursprung der Erregungsleitung ist das Erregungsbildungszentrum, das im Normalfall im Sinusknoten (Nodus sinuatrialis) lokalisiert ist. Das Ruhemembranpotential des Sinusknotens ist instabil, somit entstehen ständig neue Aktionspotentiale. Die Eigenfrequenz des Sinusknotens beträgt 100-120 Schläge pro Minute, durch parasymphische Fasern im Myokard wird die Frequenz jedoch auf durchschnittlich 60-80 Schläge pro Minute gedrosselt. Vorhof- und Kammermyokard sind durch nicht leitendes Bindegewebe, dem so genannten Herzskelett, voneinander getrennt. Die atrioventrikuläre Erregungsüberleitung kann somit nur über den AV-Knoten und das Trigonum fibrosum dextrum erfolgen. Durch den AV-Knoten wird die Erregungsweiterleitung um etwa 0,1 Sekunde verzögert. Der AV-Knoten erzeugt ebenfalls einen myogenen Eigenrhythmus von 40 Schlägen pro Minute, der jedoch nur als Ersatzrhythmus bei Ausfall des Sinusknotens zum Tragen kommt. Der AV-Knoten leitet die Erregung über das His-Bündel zum Kammermyokard weiter. Das His-Bündel teilt sich hinter der Pars membranacea septi interventricularis in einen rechten (Crus dextrum) und einen linken (Crus sinistrum) Kammerschenkel auf, die jeweils bis zur Herzspitze ziehen und anschließend in die Purkinje-Fasern auslaufen, die die elektrische Erregung an die Myokardzellen weiterleiten.

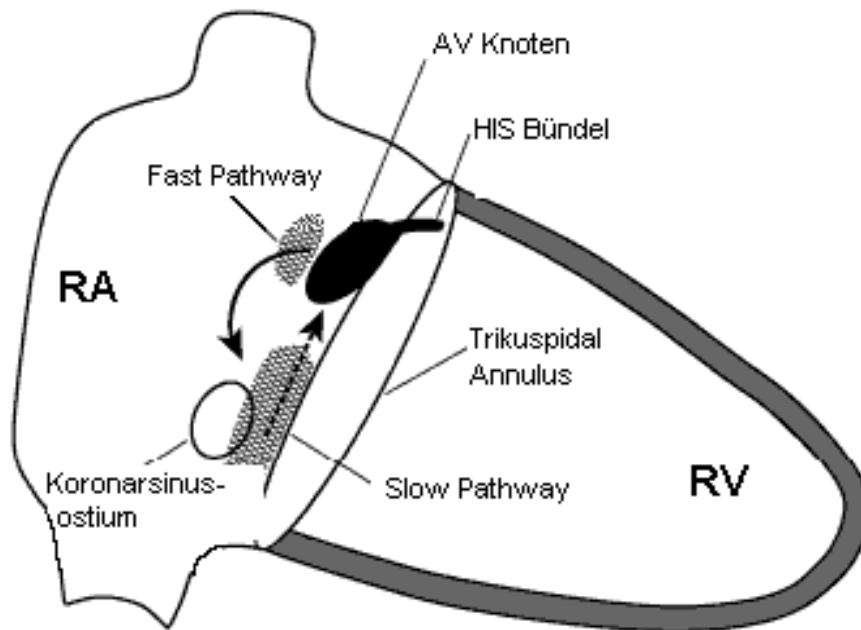


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Leitungsbahnen im AV-Knoten

1.1.2 Definition

Die Atrioventrikular-Knoten-Reentry-Tachykardie (atrorventricular nodal reentry tachycardia; AVNRT) gehört zur Gruppe der paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien (PSVT) und ist mit einem Anteil von ca. 60% die häufigste Form unter diesen Arrhythmien. (34, 45, 72)

Da die AVNRT normalerweise nicht mit organischen Herzerkrankungen assoziiert ist, wird sie zu den benignen Herzrhythmusstörungen gezählt, obwohl es unter laufender Tachykardie zu hämodynamischen Einschränkungen, z.B. Schwindel oder Synkopen, kommen kann.

Das morphologische Korrelat der AVNRT kann bis heute nicht hinreichend beschrieben werden, jedoch wurde bereits vor 65 Jahren der AV-Knoten als Lokalisation des Reentry-Kreislaufes bei dieser Form der Tachykardie postuliert. (3) Diverse Beobachtungen haben gezeigt, dass auch das atriale Myokard ein wesentliche Komponente der Kreisbahnerregung ist, was dazu führte, dass einige der Autoren die Umbenennung von AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) in AV-junktionale Reentry-Tachykardie (AVJRT) suggerierten. (29, 55) Diese Terminologie hat sich jedoch nicht durchgesetzt.

1.1.3 Epidemiologie

Die Inzidenz der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie in der Gesamtbevölkerung beträgt ca. 5/1000. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, im Allgemeinen sind jedoch am häufigsten Patienten betroffen, die jünger als 40 Jahre sind. (16) Die AVNRT tritt bei Frauen (60-70%) häufiger auf als bei Männern (30-40%).

1.1.4 Ätiologie

Ursächlich für das Auftreten der AVNRT ist eine duale Leitungskapazität sowohl der antegraden als auch teilweise der retrograden AV-Knoten-Leitungsbahn. Bei den betroffenen Patienten ist eine langsamer leitende („slow pathway“) und eine schneller leitende Leitungsbahn („fast pathway“) im AV-Knoten vorhanden. Die Tachykardie entsteht dann durch einen Reentry-Kreislauf zwischen den beiden Leitungsbahnen.

1.1.5 Pathophysiologie/Mechanismus der AVNRT

Der Physiologie des AV-Knotens bei betroffenen Patienten liegt eine so genannte Längsdissoziation zugrunde, die auf der Existenz von Fasern beruht, die sich im Hinblick auf Leitungsgeschwindigkeit und Refraktärverhalten unterscheiden. Die schnelle Leitungsbahn (fast pathway) des AV-Knotens weist eine schnelle Überleitungsgeschwindigkeit, jedoch eine längere Refraktärzeit auf. Die langsame Leitungsbahn (slow pathway) besitzt eine niedrigere Leitungsgeschwindigkeit und eine kürzere Refraktärperiode. Sung et al. (66) beschrieben erstmals, dass die beiden verschiedenen Leitungsbahnen auch anatomisch unterschiedliche Ursprünge im Vorhofmyokard haben, wobei der slow pathway im kaudalen Teil des AV-Knotens liegt.

Das Anlaufen einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie wird durch das Auftreten einer atrialen Extrasystole getriggert. Im Normalfall wird bei laufendem Sinusrhythmus der Erregungsimpuls über den fast pathway des AV-Knotens zum His-Bündel und in das Ventrikelmuskulatur weitergeleitet. Gleichzeitig leitet der slow pathway den Impuls ebenfalls zum His-Bündel weiter, das sich jedoch aufgrund der kurz vorher stattgefundenen Depolarisation durch den fast pathway noch in der Refraktärphase befindet. (s. Abb. 2A) Die Erregungsleitung erfolgt somit regelhaft, die PQ-Zeit sowie die AH-Zeit sind im Normbereich. Wenn in dieser Phase eine vorzeitige atriale Erregung auftritt, in Form einer atrialen Extrasystole oder eines ventrikulären Schlags, der retrograd übergeleitet wird, dann erfolgt die atrioventrikuläre Erregungsleitung über

den slow pathway, da dieser aufgrund der kürzeren Refraktärzeit bereits wieder erregbar ist. Durch die längere Überleitungszeit des slow pathway kommt es zu einer plötzlichen Zunahme des PQ-Intervalls und folglich auch des AH-Intervalls. Dieses Phänomen des sprunghaften Anstiegs der AH-Zeit um 50 ms oder mehr beim Wechsel vom fast pathway auf den slow pathway wird in der Elektrophysiologie als „jump“ bezeichnet. Das Vorliegen eines „jump“ ist ein Hinweis auf eine duale Leitungseigenschaft des AV-Knotens. Wenn die Erregungsleitung über den slow pathway so langsam ist, dass sich der fast pathway in dieser Zeit aus der Refraktärphase erholt hat, kann der fast pathway den Impuls wieder retrograd in den Vorhof weiterleiten. Es kommt dann zu einem so genannten „AV-nodalen Echoschlag“. (s. Abb. 2B) Oft kann durch einen „jump“ und ein „Echo“ eine AVNRT bereits induziert werden. Manchmal kann auch nach Auftreten des „jump“ noch eine weitere Verkürzung des Extrastimulus-Intervalls notwendig sein, um die Tachykardie auszulösen. Man geht davon aus, dass der slow pathway aufgrund der längeren Überleitungszeit von der Extrasystole bis zur retrograden Vorhoferregung genügend Zeit hat, sich aus der Refraktärphase zu erholen. In einigen Fällen ist es auch notwendig, das Herz während der Stimulation durch intravenöse Gabe eines sympathomimetischen Medikamentes einem künstlichen Stress auszusetzen, um die AVNRT zu induzieren. Die Dosis sollte so gewählt werden, dass die Sinusknotenfrequenz um 20-35% gesteigert wird. (58)

Während man anfangs davon ausging, dass die dualen Leitungseigenschaften des AV-Knotens nur bei Patienten mit klinisch manifester AVNRT zu finden seien, zeigten nachfolgende Studien, dass dieses Erscheinungsbild auch bei 10% der Normalbevölkerung vorliegt. (58) Es ist wichtig, die Patienten mit manifester AVNRT von den Individuen zu unterscheiden, die nur eine duale AV-Knoten-Physiologie, aber keine induzierbare Tachykardie haben.

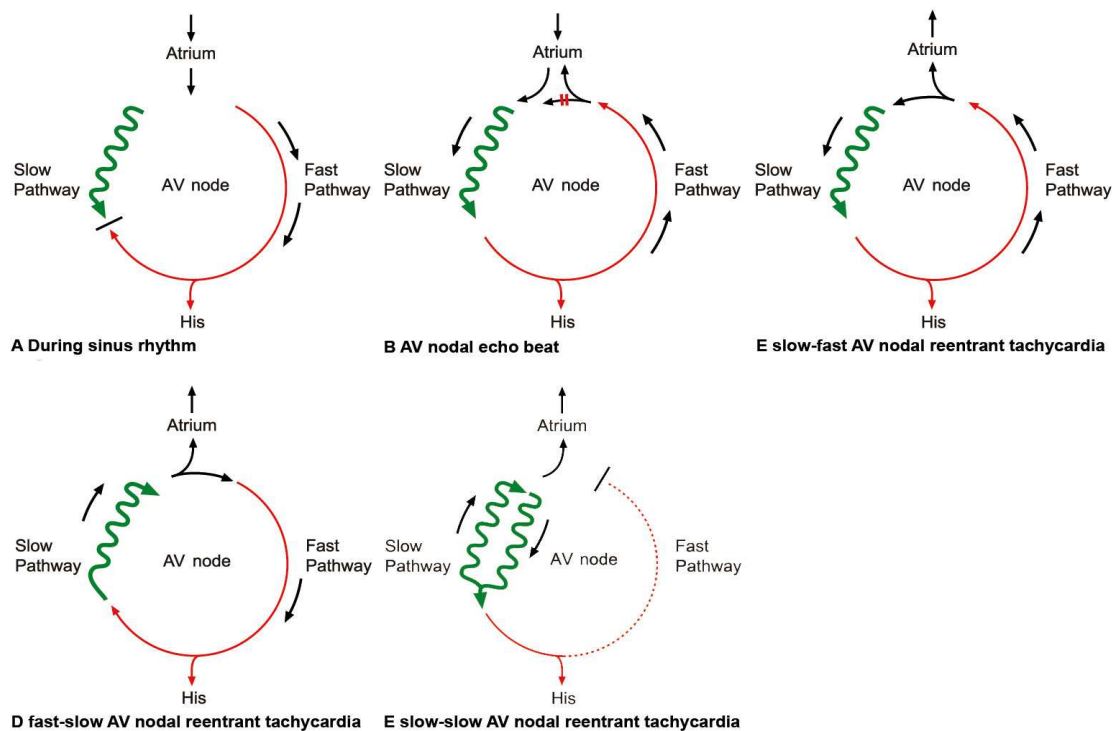


Abbildung 2: Schematische Darstellung der AVNRT-Formen

1.1.6 Formen der AVNRT

Der Reentry-Kreislauf bei der AVNRT entsteht durch eine kreisende Erregung der antegraden und der retrograden Leitungsbahn im AV-Knoten. Dementsprechend lassen sich folgende Formen der AVNRT unterscheiden:

1.1.6.1 *Slow/fast-AVNRT*

Die Slow/fast-AVNRT ist mit 90% die häufigste Form der AVNRT, und wird daher auch als typische AVNRT oder AVNRT vom common type genannt. Hierbei bietet sich folgendes Überleitungsmodell: die antegrade Erregungsüberleitung erfolgt über die langsame AV-Knoten-Leitungsbahn, den slow pathway, die retrograde Erregungsüberleitung über die schnelle AV-Knoten-Leitungsbahn, den fast pathway. (s. Abb. 2C)

1.1.6.2 *Fast/slow-AVNRT*

Die Fast/slow-AVNRT tritt mit einer Häufigkeit von 4% auf und zählt daher auch zu den „atypischen“ AVNRTs. Hier erfolgt die Erregungsüberleitung umgekehrt zur Slow/fast-AVNRT: antegrad über den fast pathway und retrograd über den slow

pathway. (s. Abb. 2D) Folglich sind bei dieser Form auch die AH- bzw. die PR-Zeit jeweils kürzer als die HA- bzw. die RP-Zeit.

1.1.6.3 *Slow/slow-AVNRT*

Die dritte beschriebene Form der AVNRT, die Slow/slow-AVNRT, ist mit einer Häufigkeit von 2% die seltenste Form der AVNRT. Hier erfolgt sowohl die antegrade als auch die retrograde Überleitung über jeweils eine langsame AV-Knoten-Leitungsbahn. (s. Abb. 2E)

1.1.6.4 *Sonderformen der AVNRT und andere EKG-Veränderungen*

In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass mehr als zwei AV-Knoten-Leitungsbahnen vorhanden sind. Diese Sonderformen fallen durch mehrere Tachykardien mit jeweils verschiedenen Zykluslängen und Frequenzen oder auch durch wechselnde Zykluslängen während einer laufenden AVNRT auf. (58)

In ungefähr 10 % aller Fälle ist das Auftreten einer AVNRT mit einem atrioventrikulären Block mit 2:1-Überleitung assoziiert (48). Dieser so genannte „lower common pathway block“ ist ein infranodaler Block innerhalb des His-Bündels. Beim „upper common pathway block“ befindet sich die Blockierung zwischen Vorhof und AV-Knoten, so dass eine AV-Blockierung mit 1:2-Überleitung beobachtet werden kann. Josephson et al. (33) nahmen an, dass der Vorhof kein notwendiger Bestandteil für die AVNRT sei. Gerade das Auftreten eines „upper common pathway block“ bestätigt diese Annahme. Auch die Beobachtung des „lower common pathway block“ zeigt, dass supra- und infranodale Strukturen wohl keine Rolle bei der Aufrechterhaltung einer AVNRT spielen. (48, 26, 65)

Liegt ein präexistenter Rechts- bzw. Linksschenkelblock vor, liegt auch im Rahmen der AVNRT ein verbreiteter QRS-Komplex vor. Die Zykluslänge der Tachykardie wird dadurch jedoch nicht beeinflusst.

ST-Strecken-Senkungen werden häufig während oder nach Terminierung einer AVNRT beobachtet. Das Ausmaß der Senkung korreliert unter anderem mit der Abnahme des systolischen Blutdrucks nach Beendigung einer Tachykardiepisode. (42)

Nach Terminierung einer AVNRT werden im EKG gelegentlich neu aufgetretene negative T-Negativierungen beobachtet. Diese Negativierungen entstehen nicht im

Rahmen einer myokardialen Ischämie. Sie werden meist in den inferioren und anterioren Ableitungen beobachtet. Es handelt sich wahrscheinlich um Veränderungen der Ionenströme während einer AVNRT-Episode.

1.1.7 Klinik

Der klinische Verlauf einer AVNRT kann sehr unterschiedlich sein und hängt meist von der Zykluslänge der Tachykardie sowie von der Dauer der Episode ab. Im Allgemeinen ist die AVNRT nicht mit organischen Herzerkrankungen assoziiert, Beschwerden treten also auch häufig bei jungen herzgesunden Menschen auf. Die Patienten klagen über plötzlich einsetzende Anfälle von Herzrasen, die Minuten bis Stunden andauern können. Oft tritt eine ebenso schlagartige Rückkehr in den Sinusrhythmus auf, die Tachykardie sistiert jedoch nicht immer spontan. Begleitend können Schwindel, Synkope oder Präsynkope, Unwohlsein, Schwächegefühl sowie vegetative Symptomatik auftreten. Patienten mit Herzinsuffizienz oder koronarer Herzerkrankung können zusätzlich an Hypotonie, Angina pectoris, Dyspnoe und kritischer Reduktion des Herzzeitvolumens bis hin zum kardiogenen Schock leiden. Die Anfälle beginnen aus völliger Beschwerdefreiheit heraus. Physischer sowie psychischer Stress, aber auch Alkoholkonsum, abrupter Lagewechsel oder eine erhöhte vagale Aktivität können das Auftreten einer AVNRT begünstigen.

Während oder nach der Tachykardie kann eine Harnflut einsetzen. Die Ursache dieses Symptom liegt wahrscheinlich in einem erhöhten Plasmaspiegel des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) infolge eines erhöhten rechtsatrialen Mitteldruckes während der AVNRT. (1) Bei simultaner Kontraktion von Vorhof und Kammer lässt sich die Pulsation an den Halsvenen beobachten (sog. „Froschzeichen“). (27)

1.1.8 Diagnostik der AVNRT

1.1.8.1 Elektrokardiogramm (EKG)

Während einer laufenden Tachykardie findet sich meist ein normal konfigurierter schmaler QRS-Komplex. Die Frequenz der Tachykardie ist regelmäßig und liegt zwischen 150 und 220 Schlägen pro Minute. Ein schenkelblockartig verbreiteter QRS-Komplex kann im Fall einer aberrierenden Überleitung auftreten.

1.1.8.1.1 EKG bei slow/fast-AVNRT

Da bei der slow/fast-AVNRT die retrograde Vorhoferregung fast gleichzeitig mit der antegraden Kammererregung über das His-Bündel auftritt, ist bei laufender Tachykardie die P-Welle normalerweise durch den QRS-Komplex überlagert. Je nach Verhältnis der antegraden zur retrograden Überleitung kann in selteneren Fällen die P-Welle auch kurz vor (z.B. bei sehr schneller retrograder oder verzögerter antegrader Leitung) oder kurz nach (entsprechend bei verzögerter retrograder oder sehr früher antegrader Leitung) dem QRS-Komplex auftreten. Wenn die P-Welle am Ende des QRS-Komplexes auftritt, kann sie als so genannte Pseudo-r'-Zacke in der Brustwandableitung V1 sowie als Pseudo-S-Welle in den unteren Extremitätenableitungen (II, aVF) imponieren, beides für die AVNRT charakteristische EKG-Komponenten. Tachykardie-bedingte T-Negativierungen sind häufig und können in sämtlichen Ableitungen auftreten. (58) (s. Abb. 3)

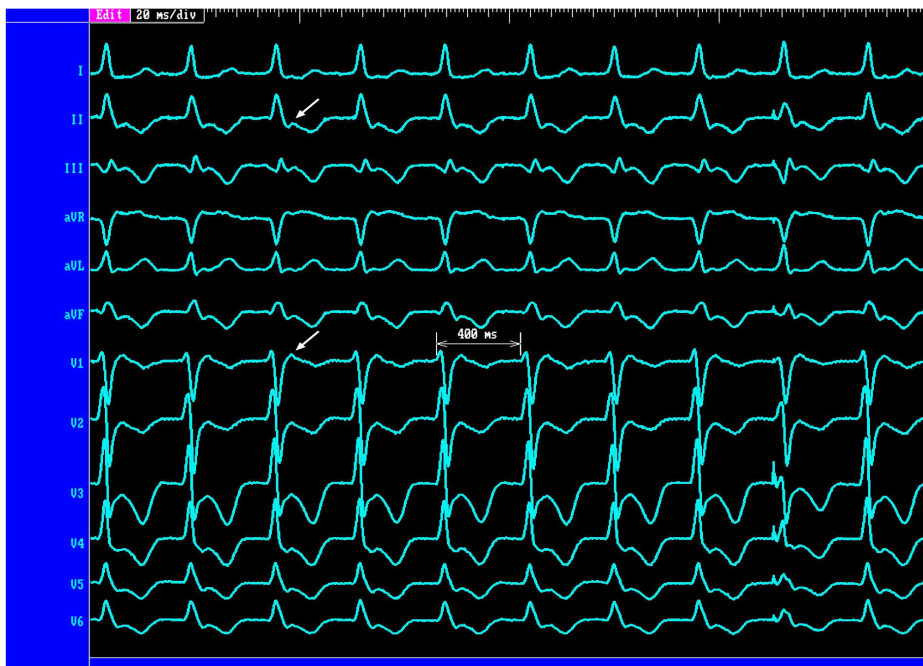


Abbildung 3: 12-Kanal-EKG einer (typischen) slow/fast-AVNRT

Die P-Welle imponiert als Pseudo-r'-Zacke in V1 und als Pseudo-S-Welle in II und aVF. Tachykardie-bedingte T-Negativierungen in II, III, aVF, V1-V6.

1.1.8.1.2 EKG bei Fast/slow-AVNRT

Da bei der Fast/Slow-AVNRT die retrograde Erregungsleitung um einiges langsamer läuft als bei der typischen Slow/fast-Form, ist die aufgrund der retrograden Leitung

tief negative P-Welle nicht mehr im QRS-Komplex verborgen, sondern wird erst kurz vor dem QRS-Komplex des nächsten Schlages sichtbar und kann in den Ableitungen II, III und aVF gut abgegrenzt werden. (s. Abb. 4)

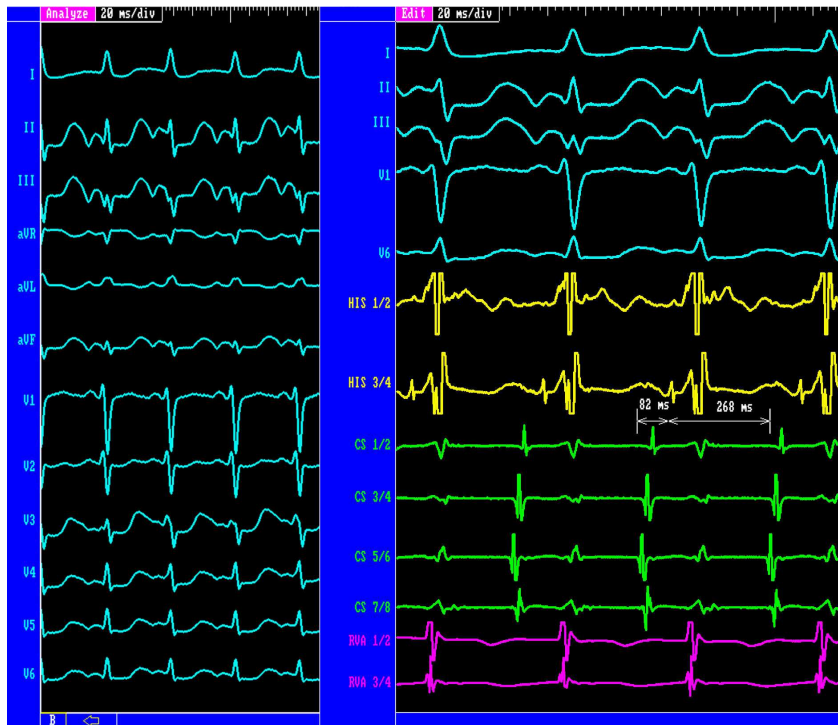


Abbildung 4: Laufende Fast/Slow-AVNRT

Links: 12-Kanal-EKG (50 mm/s); die tief negative P-Welle ist in den Ableitungen II, III, aVF sichtbar.
Rechts: Intrakardiale Ableitungen (100 mm/s); die AH-Zeit ist kürzer als die HA-Zeit, folglich ist das PR-Intervall kürzer als das RP-Intervall.

1.1.8.1.3 EKG bei Slow/slow-AVNRT

Da bei dieser AVNRT-Form beide Komponenten des Reentry-Kreislaufes slow pathways sind, ist sowohl die antegrade als auch die retrograde Überleitung am Koronarsinustium lokalisiert. Beide Leitungsbahnen leiten langsam, daher sind AH- und HA-Intervall annähernd gleich lang und die Zykluslänge der AVNRT häufig länger als bei den anderen AVNRT-Formen. (s. Abb. 5)

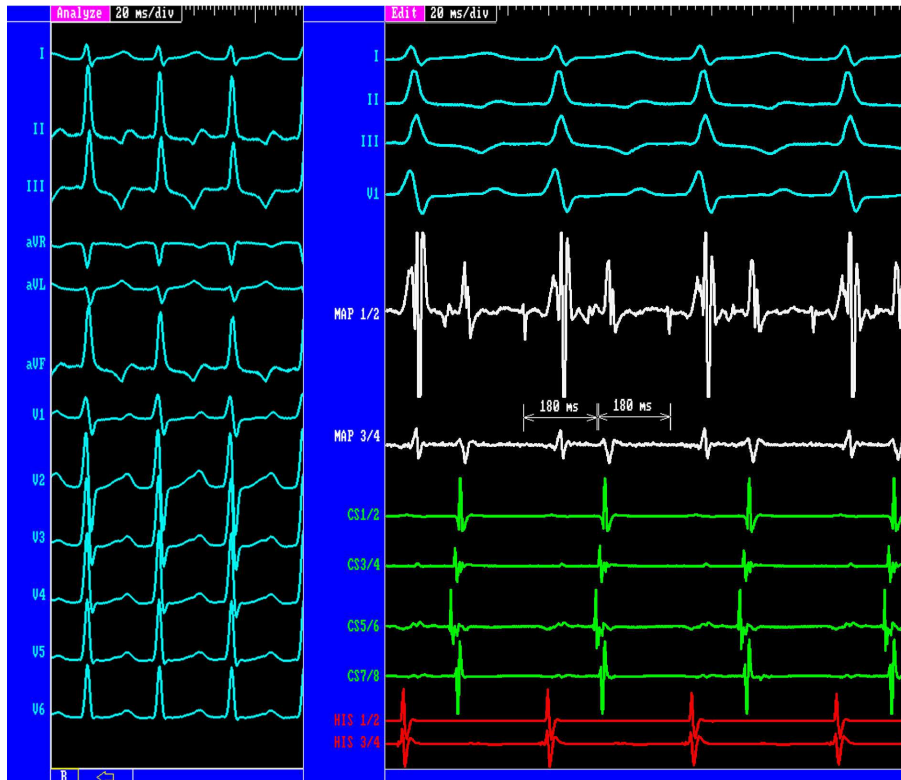


Abbildung 5: Slow/Slow-AVNRT

Links: 12-Kanal-EKG (50 mm/s); die negative P-Welle befindet sich zwischen zwei QRS-Komplexen und ist in den Ableitungen II, III, aVF sichtbar. Rechts: Oberflächen- und intrakardiales EKG (100 mm/s); AH- und HA-Intervall sind lang und annähernd gleich groß, was für das Vorliegen von zwei langsamen Leitungsbahnen (slow pathways) spricht.

1.1.8.2 EPU/Stimulation

Die dualen Leitungseigenschaften des AV-Knotens werden im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung durch programmierte atriale Stimulation nachgewiesen. Hierbei wird eine dekrementale atriale Extrastimulation durchgeführt. Im hohen rechten Vorhof erfolgen ein Grundstimulus S1 (meist 500 oder 400 ms) und ein verkürzter Extrastimulus S2. Nach jeder neuen Stimulationsabfolge wird der Extrastimulus S2 jeweils um 10 ms zur vorangegangenen Abfolge verkürzt. Während der Stimulation wird die Überleitungszeit des AV-Knotens registriert, indem das AH-Intervall in der His-Bündel-Ableitung gemessen wird. Physiologischerweise zeigt sich hierbei zunächst eine normale atrioventrikuläre Depolarisationsleitung. Mit jedem neuen Extrastimulus verzögert sich die Erregungsleitung des AV-Knotens um einige Millisekunden, solange bis die Refraktärzeit des AV-Knotens erreicht ist und somit die atrioventrikuläre Überleitung zu den Ventrikeln blockiert wird.

Im Falle einer dualen Leitungsbahn im AV-Knoten wird zunächst die Refraktärzeit des fast pathway erreicht, es erfolgt jedoch weiterhin eine atrioventrikuläre Überleitung über den slow pathway. Dies zeigt sich elektrokardiografisch durch eine sprunghafte Zunahme der AH-Zeit um ≥ 50 ms. (25) Diese sprunghafte Zunahme der AH-Zeit wird auch als „Jump“ bezeichnet und ist häufig mit einzelnen AV-Knoten-Echoschlägen oder dem Anlaufen einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie assoziiert.



Abbildung 6: Atrialer Extrastimulus von 310ms; AH- Intervall 146ms; keine AVNRT-Induktion [100 mm/sec]

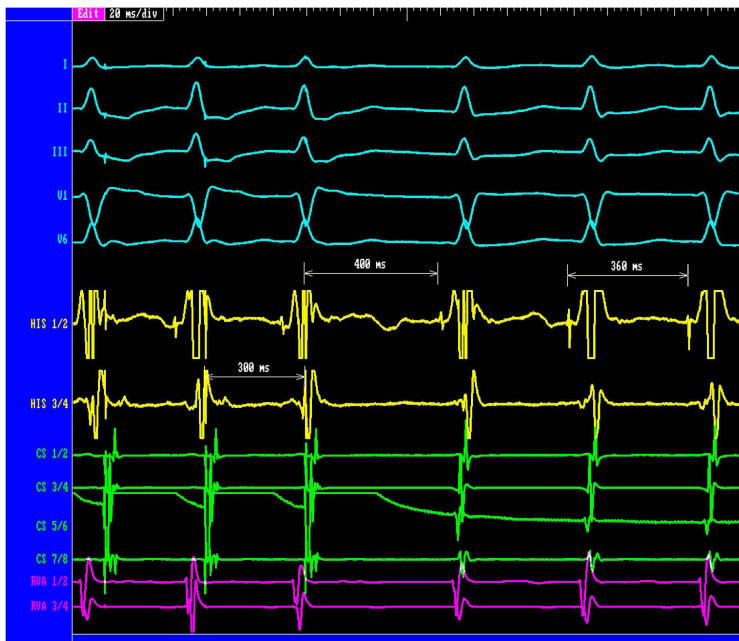


Abbildung 7: Atrialer Extrastimulus von 300ms; AH- Intervall 400ms; Induktion einer AVNRT [100mm/sec]

In einigen Fällen ist für die Auslösung einer AVNRT durch programmierte atriale Stimulation die zusätzliche Gabe eines Sympathomimetikums während der EPU notwendig. Hierfür wird in den meisten Fällen Isoprenalin (Alupent®) verwendet.

Die Termination einer durch Stimulation induzierten AVNRT ist durch atriale Überstimulation möglich. Hierbei wird durch eine rasche Stimulationsabfolge erreicht, dass sowohl der fast pathway als auch der slow pathway in ihre Refraktärphase versetzt werden. Dadurch wird der Reentry-Kreislauf der Tachykardie unterbrochen, anschließend erfolgt beim nächsten Schlag des Sinusknotens wieder eine regelrechte Erregungsleitung über den fast pathway des AV-Knotens.

1.1.8.3 Adenosintriphosphattest

Ein medikamentöser Test zum Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens ist der Adenosintriphosphattest. Durch die Wirkung von Adenosintriphosphat (ATP) am AV-Knoten wird die Erregungsweiterleitung am AV-Knoten blockiert. Bei den meisten Patienten mit dualer AV-Knoten-Physiologie und typischer AVNRT reagiert der fast pathway sensitiver auf die Adenosinwirkung als der slow pathway. (10) Den betreffenden Patienten wird unter EKG-Kontrolle bei laufendem Sinusrhythmus ATP (2,5 bis 30 mg, langsame Dosissteigerung um jeweils 2,5 mg) intravenös injiziert, bis eine duale AV-Knoten-Physiologie sichtbar wird. Dies zeigt sich durch Zu- oder Abnahme des AH- oder PR-Intervalls zwischen zwei konsekutiven Schlägen um ≥ 50 ms bzw. das Auftreten mindestens eines Echoschlages. Die Injektion wird außerdem beendet, wenn ein AV-Block II° oder III° beobachtet wird. Dieser Test hat eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 73%. (67, 53)

Allerdings wird dieser Test in der klinischen Praxis sehr selten bis nie verwendet, da über die programmierte Vorhofstimulation ebenfalls duale Leitungseigenschaften des AV-Knotens, aber zusätzlich auch die Induktion einer AVNRT nachgewiesen werden können.

1.1.9 Therapie der AVNRT

1.1.9.1 Mechanische Manöver / Vagusreiz

Die Terminierung einer AVNRT-Episode ist in vielen Fällen durch kurzfristige Erhöhung des vagalen Tonus möglich. Häufig kann der Patient selbst einen Vagusreiz auslösen, indem er diverse mechanische Manöver, sogenannte Vasalvamanöver,

durchführt. Diese bestehen beispielsweise im Trinken von kaltem, kohlenstoffhaltigem Wasser, Einsatz der Bauchpresse durch Anhalten des Atems, Anlegen einer Eiskrawatte, Eintauchen des Gesichtes in kaltes Wasser etc. Eine weitere Möglichkeit des Vagusreizes bietet die Karotissinusmassage. Hierdurch erfolgt die Stimulation der arteriellen Barorezeptoren und somit der parasympathischen Efferenzen. Wichtig ist hierbei eine vorangegangene Auskultation der Karotiden, die Massage sollte außerdem nicht länger als 5 Sekunden andauern.

1.1.9.2 *Medikamentöse Therapie*

Mittel der ersten Wahl zur kurzfristigen Terminierung bei allen regelmäßigen schmal-komplexigen Tachykardien ist Adenosin (Adrekar®). Adenosin bewirkt eine kurzfristige Blockierung der Erregungsleitung im AV-Knoten. Aufgrund der sehr kurzen Halbwertszeit von ca. 20 Sekunden werden 6-12 mg Adenosin rasch als Bolus intravenös appliziert. Bei ausbleibendem Erfolg können nach 3 Minuten erneut 12-24 mg als Bolus verabreicht werden. Bei der Applikation können kurzfristige totale AV-Blockierungen auftreten, diese halten aber aufgrund der oben erwähnten sehr kurzen Halbwertszeit nur kurz an.

Als Therapiealternative haben sich die Calcium-Antagonisten Verapamil und Diltiazem etabliert. Aufgrund der negativ inotropen Wirkung müssen beide Medikamente jedoch langsam appliziert werden um schwere Hypotonien zu vermeiden. Verapamil (Isoptin®) wird intravenös unter ständiger EKG-Kontrolle verabreicht (5 mg über 10 Minuten). Diltiazem (Dilzem®) wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht intravenös über 2-3 Minuten appliziert (0,1- 0,3 mg/kg). (27, 35)

Eine medikamentöse Langzeitprophylaxe kann bei einem Teil der Patienten in Erwägung gezogen werden. Geeignete Substanzen sind neben den bereits genannten Calcium-Antagonisten Verapamil und Diltiazem auch β -Blocker. Doch auch die β -Blocker-Therapie kann das Auftreten der Tachykardie nicht sicher verhindern und führt meist nur zu einer mäßigen Reduktion der Tachykardiefrequenz. Bei fehlender koronarer Herzerkrankung und guter linksventrikulärer Pumpfunktion können auch Flecainid und Propafenon eingesetzt werden. (35) In vielen Fällen führt die medikamentöse Prophylaxe jedoch nicht zum gewünschten Erfolg, auch die Nebenwirkungen der Antiarrhythmika zwingen häufig zum Absetzen. Insgesamt ist eine medika-

mentöse Rezidivprophylaxe unsicher und nur im Einzelfall bis zur kurativen Behandlung durch Ablation zu empfehlen.

1.1.9.3 *Elektrokardioversion*

Die externe Elektrokardioversion ist die Therapie der Wahl bei drohendem kardiogenen Schock im Rahmen einer AVNRT. Durch einen massiven Gleichstromstoß, der transdermal über dem Thorax auf das Herz abgegeben wird, werden vorübergehend alle Zellen des Erregungsbildungs- und Reizleitungssystems gleichzeitig depolarisiert und somit in Folge synchron in ihre Refraktärphase überführt. Dieser „elektrischen Stille“ im Myokard folgt die erste spontane Depolarisation in den Zellen, welche die geringste Ruhemembranstabilität aufweisen, typischerweise Zellen der Sinusknotenregion. Jedoch können weiterhin ektope Foci das Rhythmusgeschehen dominieren. Die Stromabgabe erfolgt synchronisiert, das heißt herzphasengesteuert, damit sie nicht in die vulnerable Phase von T einfällt. Die Stromabgabe erfolgt 0,02 Sekunden nach der R-Zacke. Die erste Energiedosis beträgt 100 Joule. Bei ausbleibendem Erfolg wird die Stromabgabe mit einer höheren Energiedosis wiederholt. Ist der Patient bei Bewusstsein, wird zu Beginn eine intravenöse Kurznarkose eingeleitet, z.B. mit Etomidat (Hypnomidate®). (27)

1.1.9.4 *Die Katheterablation*

Die Methode der Wahl in der kurativen Therapie der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist nach aktuellem Stand die Katheterablation mit Radiofrequenzenergie aufgrund einer sehr hohen Primär- und Langzeiterfolgsrate. (5, 47) Hierbei wird die langsame Leitungsbahn (slow pathway) des AV-Knotens, die sich meist im inferior-posterioren Bereich des Koch'schen Dreiecks befindet, durch Applikation von Radiofrequenzstrom moduliert und so die Rhythmusstörung erfolgreich eliminiert.

Die Radiofrequenzablation des AV-Knotens wurde 1990 eingeführt. Inzwischen hat sich die Modulation der langsamen Leitungsbahn als Standardtherapie etabliert, bei der Ablation der schnellen Leitungsbahn (fast pathway) wurde eine erhöhte Häufigkeit von kompletten AV-Blockierungen beobachtet. Gegenwärtig wird die Modulation des AV-Knotens durch Radiofrequenzenergie mit einem Standardablationskatheter mit 4 mm langer Spitzenelektrode durchgeführt.

Eine Radiofrequenz-Applikation im Bereich des slow pathway kann zu zwei verschiedenen Resultaten führen: Ein Resultat besteht in der kompletten Ablation der langsamen Leitungsbahn, so dass nach der Prozedur kein duales Leitungsverhalten des AV-Knotens mehr nachweisbar ist. Das zweite Resultat ist die Modulation der pathophysiologischen Leitungseigenschaften, so dass am Ende des Eingriffes zwar noch duale Leitungseigenschaften im AV-Knoten nachweisbar sind, die AVNRT durch Stimulation aber nicht mehr induzierbar ist. Welcher der beiden Endzustände der erfolgreichere ist, wird bis heute kontrovers diskutiert. Einige Untersuchungen zeigten, dass die Rezidivrate nach erfolgter AV-Knoten-Modulation höher sei als nach erfolgreicher Ablation des slow pathway. (2, 49, 60) Im Gegensatz dazu postulierten einige Autoren, dass die Rezidivrate der AVNRT unabhängig von einer Modulation oder Ablation sei. (16, 43, 44, 70)

Die primäre Erfolgsrate beider Methoden liegt zwischen 95 und 98%. (5, 16) Die Rate später auftretender Rezidive wird in der Literatur in einem Bereich zwischen 3-7% angegeben (5, 16, 47). Die am meisten gefürchtete Komplikation der Radiofrequenzablation, eine Beschädigung beider AV-Leitungswege, die zu einem kompletten AV-Block führt, hat eine Häufigkeit von 0,2-1%. (5, 15, 16, 24, 30, 36, 46, 71)

Mit der geeigneten Ablationstechnik durch den Operateur kann das Risiko eines AV-Blocks unterhalb von 1% reduziert werden, ohne dabei die Erfolgsrate zu beeinflussen. (32)

1.1.9.4.1 Prinzip der Ablation mit Radiofrequenzenergie

1982 wurde erstmals im elektrophysiologischen Labor eine Katheterablation mit Direkt-Strom durchgeführt. (19, 57) Mittlerweile wurde die Direkt-Stromapplikation aufgrund einiger nennenswerter Vorteile durch die Radiofrequenzablation ersetzt. Diese Vorteile bestehen unter anderem in geringeren Beschwerden während der Ablation und somit der Möglichkeit der Durchführung am wachen Patienten, einer ausbleibenden Myokard- und Skelettmuskelstimulation sowie in der Möglichkeit der frühzeitigen Terminierung der Energieapplikation zur Vermeidung von Komplikationen.

Für die Katheterablation wird ein Wechselstrom mit einer Frequenz von 300 bis 750 kHz (Radiofrequenz) an das Gewebe appliziert. Dieser Strom verursacht über eine Widerstandserhitzung am Übergang Elektrode-Gewebe eine gewünschte Erwärmung des elektrodennahen Gewebes. (6) Da das Ausmaß der Gewebeerhitzung umge-

kehrt proportional zu dem Radius in der vierten Potenz ist (22), sind die durch Radiofrequenz-Energie verursachten Läsionen lokal sehr begrenzt. Typische Ablationskatheter mit einem Durchmesser von 2,2 mm (7 French) und einer 4 mm langen distalen Spitzenelektrode erzeugen Läsionen vom 5 bis 6 mm im Durchmesser und einer Tiefe von 2 bis 3 mm. (23, 62) Breitere Läsionen können mit größeren Elektroden oder durch Salzlösung gekühlte Ablationskatheter möglich. (50) Der primäre Mechanismus der Gewebeerstörung bei der Radiofrequenzablation ein thermischer Gewebeschaden, der elektrische Schaden ist dabei ein additiver Faktor (61) Eine irreversible Gewebeerstörung wird ab einer Gewebstemperatur von etwa 50°C und wärmer erzielt. (51) Bei den meisten Prozeduren wird die Leistung des Radiofrequenz-Generators manuell oder automatisch so eingestellt, dass eine Temperatur von 60 bis 75°C an der Elektrode-Gewebegrenze erreicht wird. (7, 40) Wenn die Temperatur an der Elektrode-Gewebegrenze 100°C erreicht, können koaguliertes Plasma oder entwässertes Gewebe an der Elektrode haften. Koaguliertes Material kann sich von der Elektrode ablösen und zu thromboembolischen Komplikationen führen. (21) Die akute, durch Radiofrequenzstrom erzeugte Läsion besteht histologisch aus einer zentralen Zone der Koagulationsnekrose, umgeben von einem hämorrhagischen und inflammatorischen Randsaum. Bleibende Läsionen sind durch eine Koagulationsnekrose charakterisiert und haben eine klare Abgrenzung. (28) In dieser Grenzzone kann es teilweise zur Abheilung des Gewebes kommen. Dies ist die Ursache für Rezidive der Rhythmusstörung einige Tage oder Wochen nach primär erfolgreicher Ablation. Die AVNRT kann rezidivieren, sofern das Zielgewebe in der Grenzzone statt in der zentralen Nekrosezone liegt und nach dem Entzündungsprozess keine residuale Nekrose zurückbleibt. (41) Umgekehrt kann das Zielgewebe, das verantwortlich für die Erhaltung oder Entstehung einer AVNRT ist und primär nicht erfolgreich ablatiert werden konnte, erst später permanent funktional geblockt werden, wenn dieses Gewebe in der Grenzzone einer Läsion liegt und der mikrovaskuläre Schaden bzw. die Entzündung innerhalb dieser Zone in einer progressiven Nekrose endet. (39, 52) Ein typisches histologisches Bild nach Radiofrequenzablation zeigt Abbildung 8.

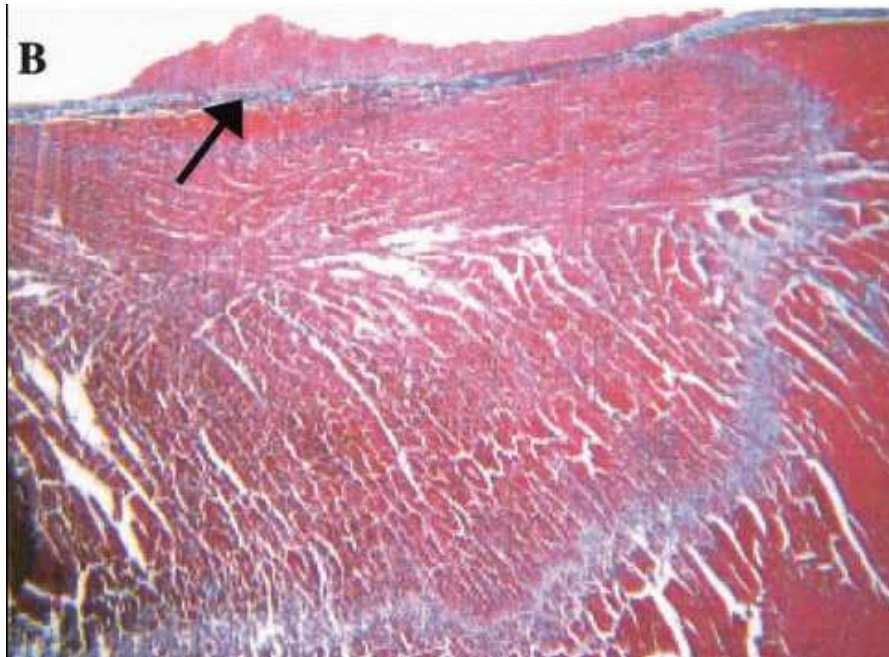


Abbildung 8: Typische Histologie eine Woche nach Radiofrequenzablation. Der Pfeil bezeichnet einen endokardialen Thrombus.

1.1.9.4.2 Prinzip der transvenösen Cryoablation

In letzter Zeit findet zunehmend auch die Katheterablation mit Cryoenergie Anwendung in der Therapie von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien. Der potentielle Vorteil gegenüber der Radiofrequenzablation besteht in der Möglichkeit des wiederholten Cryo-Mappings, einer vorläufigen, energieärmeren Energieabgabe, die zunächst noch keinen bleibenden Schaden am Myokard erzeugt. Das Ziel des Cryo-Mappings ist, die Präzision am Ablationsort zu erhöhen und somit die Anzahl der Energieabgaben zu verringern. Ob durch diese Option tatsächlich die Anzahl der iatrogen induzierten kompletten AV-Blockierungen vermindert werden kann, wird derzeit noch kontrovers diskutiert und ist unter anderem auch Gegenstand dieser Arbeit.

Der Cryoablations-Katheter entspricht in vielen Details dem eines Radiofrequenzablations-Katheters. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass der Cryoablations-Katheter ein koaxiales Doppellumen aufweist, über welches die Kühlflüssigkeit unter Druck zur distalen Ablationselektrode geführt und zurückgeleitet wird. Beim Passieren der Ablationselektrode findet ein Phasenwechsel von flüssig zu gasförmig statt. Bei Verwendung eines Prototyps konnte in tierexperimentellen Untersuchungen

gezeigt werden, dass diese Energieart mit der entsprechenden Positionierung des Katheters die Erzeugung von Läsionen im Gewebe ermöglicht.

Am in der Studie verwendeten Ablationskatheter befindet sich eine 6 mm dicke Spitzenelektrode. Der distale Katheteranteil ist steuerbar, die Katheterspitze kann um 180° gebogen werden. Unmittelbar proximal befinden sich drei weitere 2 mm lange Ringelektroden zur bipolaren Ableitung von Potentialen. Elektrodesign und Handhabung entsprechen somit weitgehend dem Radiofrequenzablationskatheter und unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Energieart.

Bei Temperaturen von weniger als -30°C und einer Applikationsdauer von ≥ 2 Minuten kommt es durch intra- und extrazelluläre Eiskristallbildung zu einer iatrogen induzierten Gewebsalteration, die über eine Ruptur der Zellmembran in eine Nekrose mündet. Diese Art der Ablation führt nicht dazu, dass das direkt der Elektrode anliegende Endokard aufgebrochen wird. Damit ist die Entstehung endokardialer Thromben im Vergleich zur Radiofrequenzablation seltener zu beobachten. (38, s. auch Abbildung 9) Da die extrazelluläre Bindegewebsmatrix aus flüssigkeitsarmen Komponenten wie Elastin und Kollagen besteht, bleibt sie durch die Bildung von Eiskristallen weitgehend unverändert.

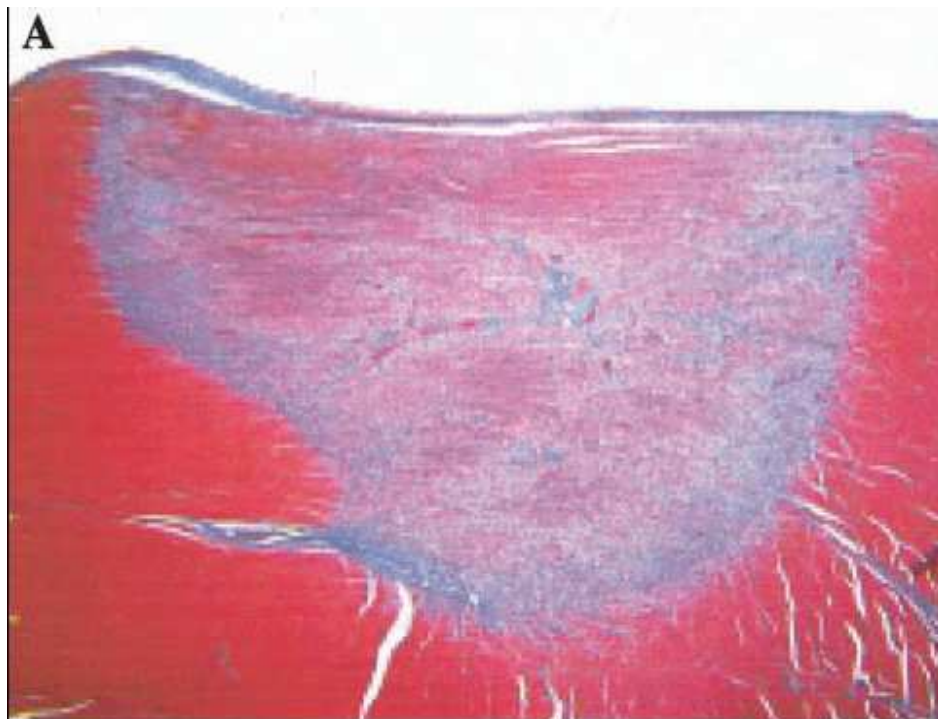


Abbildung 9: Typische Histologie eine Woche nach Cryoablation

Die 6 mm lange Spitzenelektrode des Cryoablations-Katheters (Schaftdicke 8 French) wird mit der Kühlflüssigkeit Halocarbon (Freon®) über das im Schaft liegende Doppellumen beschickt. Die Kühlflüssigkeit wird unter Druck aus der zentralen Konsole abgegeben. Im Bereich der Spitzenelektrode findet dann ein Phasenwechsel von flüssig zu gasförmig statt. Diese Phasentransformation bewirkt die rasche Abkühlung auf $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nach der Passage der Katheterspitze wird das Gas über das zweite Lumen zurück in die zentrale Konsole abgesaugt. Eine Temperaturkontrolle ist durch ein integriertes Thermocouple-Element gewährleistet. Der Katheter ist ausschließlich zum Einmalgebrauch geeignet.

In der elektrophysiologischen Untersuchung bietet die Cryoablation dem Untersucher den Vorteil, die Ablationsstellen sorgfältig untersuchen zu können und mittels des oben bereits beschriebenen Cryo-Mappings zunächst reversible Gewebsalterationen zu erzeugen. Wenn ein potentieller Zielbereich gefunden ist, wird vom Untersucher der Mapping-Modus aktiviert. In diesem Modus unterschreitet die Temperatur -30°C nicht und es besteht eine Applikationsdauer von maximal 60 Sekunden. Kommt es innerhalb von 30-40 Sekunden nicht zum Erfolg, wird der Mappingvorgang abgebrochen, es erfolgt dann eine erneute Positionierung des Ablationskatheters. Kann beim Mappingvorgang eine gewünschte Reaktion (Nicht-Induzierbarkeit der AVNRT oder Blockierung des slow pathway) erzielt werden, wird anschließend bei -80°C für 5 Minuten ablatiert. Das Ziel ist die komplette Elimination des slow pathway bzw. die Nicht-Induzierbarkeit der AVNRT. Bei Auftreten eines AV-Blocks während des Ablationsvorganges muss die Ablation sofort unterbrochen werden. (17, 37)

2 ZIELSETZUNG

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in einem prospektiven, multizentrischen, randomisierten Vergleich der relativ neuen Methode der transvenösen Cryoablation mit der bewährten Methode der Radiofrequenzablation bei der kurativen Behandlung von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien.

Der Schwerpunkt wurde in dieser Arbeit in erster Linie auf die Effektivität der Ablation im langfristigen postinterventionellen Verlauf gelegt, insbesondere wurde die Nachhaltigkeit des Ablationsergebnisses in der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate postinterventionell untersucht. Des Weiteren sollte in dieser Studie ein Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation im Hinblick auf die Komplikationshäufigkeit im 6-Monats-Langzeit-Verlauf angestellt werden.

Zielsetzung war es, zu überprüfen, ob die transvenöse Cryoablation im Hinblick auf langfristige Effektivität und Komplikationshäufigkeit im klinischen Alltag eine adäquate Alternative zur bewährten Radiofrequenzablation in der Therapie von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien darstellen kann.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des akuten Therapieerfolges von Cryo- und Radiofrequenzablation sowie die Auswertung der prozeduralen Parameter. Diese Punkte wurden von Frau Julia Franck in einer gesonderten Dissertation mit dem Titel „Vergleich der Akut-Effektivität und Komplikationshäufigkeit bei der Katheterablation von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien: Eine multizentrische randomisierte Studie zum Vergleich der Cryo- mit der Radiofrequenzablationsenergie“ behandelt.

3 PATIENTEN UND METHODIK

3.1 Einschluss in die Studie

3.1.1 Einschlusskriterien

Um in die Studie eingeschlossen werden zu können, mussten die Patienten folgende Einschlusskriterien erfüllen: Das Alter der Patienten musste zum Zeitpunkt der EPU zwischen 18 und 80 Jahre betragen, außerdem musste eine elektrokardiographisch nachgewiesene AV-Knoten-Reentry-Tachykardie vorliegen. Ferner mussten die Patienten, um in die Studie eingeschlossen zu werden, vor Beginn der EPU eine Einwilligungserklärung zu Ablation sowie Follow-Up-Untersuchung nach sechs Monaten unterzeichnen, auf die im Folgenden noch genauer eingegangen wird.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Nachfolgend aufgeführte Kriterien führten bei Erfüllung zum Ausschluss aus der Studie bzw. verhinderten den Einschluss in die Studie:

- In der EPU kann bei dem Patienten keine AVNRT nachgewiesen werden.
- Der Patient hat vor der geplanten EPU schon einmal eine EPU zur Therapie derselben oder einer anderen Rhythmusstörung durchlaufen.
- Das Alter des Patienten beträgt weniger als 18 oder mehr als 80 Jahre.
- Der Patient weist anatomische Besonderheiten am Herzen, hereditäre Herzerkrankungen oder sonstige Gegebenheiten auf, die die Therapie mittels Katheter-Ablation beeinträchtigen könnten.
- Der Patient hat bereits Operationen am Herzen im Bereich der Vorhöfe durchlaufen (z.B. operativer Verschluss eines Vorhofseptumdefektes).
- Der Patient hat sonstige medizinische oder psychiatrische Probleme, die die Analyse der Studie stören oder gefährden könnten.
- Der Patient ist innerhalb der 6-Monats-Follow-Up-Zeitspanne in einer anderen klinischen oder sonstigen medizinischen Studie eingeschlossen.
- Der Patient wird aus sonstigen Gründen von der Studienleitung als ungeeignet für den Einschluss in die Studie befunden.

Traf eines oder mehrere dieser Ausschlusskriterien zu, so wurde der betreffende Patient nicht in die Studie eingeschlossen, selbst wenn er sämtliche Einschlusskriterien (s. 3.1.1) erfüllen konnte.

3.1.3 Einwilligungserklärung

Vor Einschluss in die Studie musste jeder Patient eine Einwilligungserklärung unterzeichnen. Mit seiner Unterschrift willigte der Patient ein, an der Studie teilzunehmen und seine Daten in anonymisierter Form zur Verarbeitung im Rahmen der Studie zur Verfügung zu stellen. Auch erklärte der Patient, über Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel der Studie ausreichend aufgeklärt worden zu sein. Er habe Gelegenheit gehabt, um Fragen zu stellen und auch ausreichend Zeit bekommen, um sich für oder gegen die Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

Das Konzept der Studie wurde der Ethikkommission des Deutschen Herzzentrums München vorgelegt und von ihr gebilligt.

3.2 Das Studienprotokoll

Die Studie wurde gemäß dem Studienprotokoll durchgeführt, das für das Management der eingeschlossenen Patienten vor und nach der Ablation sowie zur Datensammlung während der Katheterablation erstellt wurde.

3.2.1 Management der Patienten vor der Ablation

Vor dem Einschluss in die Studie erfolgte die stationäre Aufnahme auf eine Station mit monitorüberwachten Betten. Sofern der Patient den Einschlusskriterien (s. 3.1.1) gerecht wurde und die Einwilligungserklärung (s. 3.1.3) unterzeichnet hatte, wurde er in die Studie eingeschlossen. Es wurde anamnestisch und aus vorangegangenen Arztbriefen die kardiovaskuläre Krankheitsgeschichte des Patienten festgehalten. Folgende Erkrankungen wurden konkret erfragt:

- Vorangegangener Myokardinfarkt
- Vorangegangene perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)
- Vorangegangene Bypass-Operation der Koronararterien
- Herzinsuffizienz
- Koronare Herzerkrankung (KHK)

Des Weiteren wurde folgende kardiovaskulären Risikofaktoren erfasst:

- Familiäre Disposition
- Hypercholesterinämie
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Nikotinabusus bzw. Ex-Nikotinabusus
- Arterielle Hypertonie
- Valvuläre Vitien

Bei jedem Patienten wurde vor Beginn der EPU der arterielle Blutdruck in mmHg sowie die Radialispulsfrequenz in Schlägen pro Minute gemessen. Außerdem wurde bei jedem eingeschlossenen Patienten vor Beginn der EPU ein Elektrokardiogramm (EKG) in 12 Ableitungen im Sinusrhythmus geschrieben. Für die Studie wurden dabei insbesondere die Überleitungszeiten in Form von PQ-Zeit, Dauer des QRS-Komplexes sowie QT-Zeit erfasst. Des Weiteren wurden Auffälligkeiten im EKG, die bereits vor der Ablation bestanden, erfasst. Im Studienprotokoll wurde hierbei zwischen sogenannten normalen und abnormalen EKG-Auffälligkeiten unterschieden. Nachfolgende Parameter wurden erfasst:

- a) Normale EKG-Auffälligkeiten
 - Sinusarrhythmie
 - Sinustachykardie (innerhalb der Normgrenzen)
 - Sinusbradykardie (innerhalb der Normgrenzen)
 - Inkompletter Rechtsschenkelblock
 - Frühe Repolarisation
 - Geringe T-Wellen-Veränderungen
 - Interventrikuläre Überleitungsverzögerung
 - Sonstige
- b) Abnormale EKG-Auffälligkeiten
 - Sinustachykardie (außerhalb der Normgrenzen)
 - Sinusbradykardie (außerhalb der Normgrenzen)
 - Vorhofftachykardie (mit oder ohne Block)
 - Vorhofflattern
 - Vorhofflimmern
 - Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie (PVST)

- Junktionaler Rhythmus (mit oder ohne Aberration)
- Ventrikulärer Rhythmus
- Ventrikuläre Tachykardie
- Beschleunigte atrioventrikuläre Überleitung
- Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- Supraventrikuläre Extrasystolen
- Ventrikuläre Extrasystolen (uni- oder multifokal)
- Schrittmacherrhythmus
- AV-Block I°
- AV-Block II° (Typ Mobitz oder Typ Wenckebach)
- AV-Block III°
- AV-Dissoziation
- Linksanteriorer Hemiblock
- Linksposteriorer Hemiblock
- Linksschenkelblock
- Rechtsschenkelblock
- Unspezifische interventrikuläre Überleitungsverzögerung (QRS>0,12sec)
- Bifaszikulärer Block
- Abnormale QRS-Achse
- QT-Zeit-Verlängerung

Von jedem Patienten wurde vor der Ablation eine elektrokardiographische Dokumentation einer AVNRT benötigt. Hierzu wurde - wenn möglich - ein bereits im Vorfeld angefertigtes EKG des Patienten verwendet, das eine AVNRT aufwies. Falls ein solches nicht vorhanden war, wurde die AVNRT während der EPU durch programmierte Stimulation (s. 3.4.2) am AV-Knoten ausgelöst und somit dokumentiert. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Datum der EKG-Dokumentation
- Zykluslänge der Tachykardie in Millisekunden (ms)
- Herzfrequenz in Schlägen pro Minute
- Dauer des QRS-Komplexes in ms
- Typ der AVNRT (slow/fast, fast/slow, slow/slow)
- Bestehen eines Rechts- bzw. Linksschenkelblocks während der Tachykardie

Ferner wurde vor der Ablation bei jedem Patienten eine Echokardiographie durchgeführt, bei der folgende Parameter bestimmt wurden:

- Bestehen und ggf. Ausmaß eines Perikardergusses (PE) mit den Schweregraden kein PE, milder PE, moderater PE und Perikardtamponade
- Durchmesser des linken Vorhofes

Es wurde ferner die kardiale Medikation des Patienten vor der Ablation erfasst. Folgende Medikamente bzw. Medikamentengruppen wurden dabei erfasst:

- Betablocker
- Digitalis
- Phenprocumon (Marcumar®)
- Calcium-Kanal-Blocker
- Amiodaron (Cordarex®)
- Flecainid
- Propafenon
- ACE-Hemmer
- Diuretika
- Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
- Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker
- Thrombozytenaggregationshemmer

Diese Angaben wurden anamnestisch sowie aus vorangegangenen Arztbriefen erfasst.

3.2.2 Therapie der AVNRT mittels Cryo- bzw. Radiofrequenzablation

3.2.2.1 *Randomisation*

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung (s. 3.1.3) und elektrophysiologischer Dokumentation einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie wurden die Patienten in zwei Gruppen randomisiert und nach dem Zufallsprinzip entweder der Gruppe mit Cryoablation oder der Gruppe mit Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn des AV-Knotens zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte anhand verschlossener Umschläge und mit Hilfe eines computergesteuerten Randomisierungsschemas.

3.2.2.2 *Erfasste Parameter bei der EPU*

Die folgenden Parameter wurden bei jedem in die Studie eingeschlossenen Patienten, unabhängig vom Randomisationsarm, während der elektrophysiologischen Untersuchung, die vor und nach der Ablation durchgeführt wurde, im Studienprotokoll dokumentiert.

- Retrogrades Wenckebach-Intervall ohne Sympathomimetikum in ms
- Retrogrades Wenckebach-Intervall mit Sympathomimetikum in ms
- Antegrades Wenckebach-Intervall ohne Sympathomimetikum in ms
- Antegrades Wenckebach-Intervall mit Sympathomimetikum in ms
- Vorliegen eines retrograden „jump“ (Ja/Nein)
- Stimulus, bei dem der „jump“ auftritt (Grundstimulus, Extrastimulus) in ms
- Dauer des „jump“ in ms
- Vorliegen eines antegraden „jump“ (Ja/Nein)
- Stimulus, bei dem der „jump“ auftritt (Grundstimulus, Extrastimulus) in ms
- Dauer des „jump“ in ms

Vor der Ablation wurde die Induzierbarkeit der AVNRT dokumentiert und ob für die Induktion eine sympathomimetische Medikation erforderlich war, nach der Ablation wurde die Induzierbarkeit nochmals überprüft.

Nach der Ablation wurde zusätzlich die Anzahl der provozierbaren Echoschläge erfasst. Erlaubt war maximal ein Echoschlag, die Auslösbarkeit von zwei oder mehr Echoschlägen wurde als akuter Ablations-Misserfolg (acute failure) gewertet.

3.2.2.3 *Erfasste Parameter bei der Cryoablation*

Zum Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchung sowie der Cryoablation s. 3.4. Gemäß Studienprotokoll wurden bei den Patienten im Cryo-Randomisationsarm während der EPU bzw. der Cryoablation folgende Parameter erfasst:

- Dauer der Cryoablation in Minuten
- Minimale Temperatur der Cryoenergie-Abgabe in °C
- Dauer der Cryoenergie-Abgabe in Sekunden
- Durchführung eines Cryo-Mapping vor der Cryoablation (Ja/Nein)

- Erfolg des Cryo-Mapping (Ja/Nein)
- Erfolg der Cryoablation (Ja/Nein)
- Lokalisation der erfolgreichen Cryoablation (anteroseptal, midseptal, posteroseptal, Koronarsinus, andere)
- Schmerzempfinden während des Ablationsvorganges (Skala von 0-100)
- Schmerzempfinden während des Ziehens der Katheter (Skala von 0-100)

Entsprechend der Anzahl der benötigten Applikationen pro Patient wurden die genannten Parameter für jede benötigte Applikation dokumentiert.

3.2.2.4 Erfasste Parameter bei der Radiofrequenzablation

Zum Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchung sowie der Radiofrequenz-Ablation s. 3.4. Bei den Patienten im Radiofrequenz-Studienarm wurden während der Ablation folgende Parameter im Studienprotokoll erfasst:

- Dauer der Ablationsprozedur in Minuten
- Maximale Temperatur der RF-Energieabgabe in °C
- Dauer der Energieabgabe in Sekunden
- Maximale abgegebene RF-Energie in Watt
- Mittlere abgegebene RF-Energie in Watt
- Abgegebene Gesamtenergie für alle Ablationen in Watt
- Erfolg der Radiofrequenzablation (Ja/Nein)
- Durchführung einer zusätzlichen Energieabgabe nach erfolgreicher Ablation (Ja/Nein)
- Lokalisation der erfolgreichen Radiofrequenzablation (anteroseptal, midseptal, posteroseptal, Koronarsinus, andere)
- Schmerzempfinden während des Ablationsvorganges (Skala von 0-100)
- Schmerzempfinden während des Ziehens der Katheter (Skala von 0-100)

Analog zur Cryoablation wurden auch hier die genannten Parameter für jede benötigte Applikation erfasst.

3.2.3 Management der Patienten nach der Ablation

3.2.3.1 Nachsorge unmittelbar nach dem Eingriff

Unmittelbar nach der Ablation wurde bei jedem Patienten wie bereits vor der EPU der arterielle Blutdruck in mmHg sowie die Radialispulsfrequenz in Schlägen pro Minute gemessen. Des Weiteren wurde wiederum ein EKG in 12 Ableitungen geschrieben mit Erfassung der Überleitungs-Parameter PQ-Zeit, Dauer des QRS-Komplexes und QT-Zeit sowie von EKG-Auffälligkeiten und Vergleich mit dem EKG, das vor der Ablation geschrieben wurde. Die erfassten EKG-Auffälligkeiten s. 3.2.1. Jedem Patienten wurde nach dem Eingriff über einen Perfusor Heparin i.v. 800 IE/h für 6 Stunden verabreicht. Auf die Punktionsstelle wurde für 6 Stunden ein Druckverband angebracht. Bei jedem Patienten wurde unmittelbar nach der Ablation im EPU-Labor eine Echokardiographie durchgeführt und wie bereits vor der Ablation das Vorliegen und ggf. das Ausmaß eines Perikardergusses erfasst.

3.2.3.2 Monitoring auf Station

Bei allen Patienten wurde für mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff der Herzrhythmus am Monitor auf mögliche Rezidive bzw. Komplikationen überwacht. Des Weiteren erfolgten tägliche Ruhe-EKG-Kontrollen, um eventuell neu aufgetretene PQ-Zeiten-Veränderungen, Sinustachykardien oder junctionale Rhythmen zu beobachten. Außerdem wurde immer ein Langzeit-EKG aufgezeichnet. Eine Verabreichung dromotrop wirksamer Medikamente erfolgte nicht. Im Falle eines diagnostizierten Perikardergusses wurden tägliche UKG-Kontrollen durchgeführt.

Gemäß Studienprotokoll wurden im postinterventionellen stationären Verlauf folgende Komplikationen erfasst:

- Starke Schmerzen
- Thrombose
- Hämatom
- Infektion
- Hämorrhagie/Aneurysma
- Hämoperikard/Perikardtamponade
- Perikarditis
- Perikarderguss
- Endokarditis

- Klappenschaden durch den Katheter oder sonstige Effekte der Ablation
- Koronararterienembolie mit und ohne Myokardinfarkt
- Apoplex
- Erblindung
- Niereninfarkt und sonstige Organinfarkte
- Durchblutungsstörungen sonstiger Gewebe
- Lungenarterienembolie
- Paradoxe Embolien durch offenes Foramen ovale
- Gasembolien durch Fehler bei der Prozedur oder Funktionsstörung der Geräte
- Arrhythmien jeder Art
- Lungenödem
- Hypertensive Entgleisung
- Sepsis
- Pneumothorax
- Herzstillstand
- Tod
- Nebenwirkungen von Medikamenten (Blutung, Thrombose, Hautnekrosen etc.)

Bei jedem Patient wurde die kardiale Medikation nach dem Eingriff erfasst und mit der Medikation vor der Ablation verglichen. Die erfassten Medikamente bzw. Medikamentengruppen s. 3.2.1. Es wurde erfragt, ob nach der Ablation Medikamente abgesetzt wurden, ob neue Medikamente angesetzt wurden oder ob die Medikation im Vergleich zu vor dem Eingriff gleich geblieben war.

Des Weiteren wurde jeder Patient unmittelbar nach der Ablation noch im Katheterlabor zu seinem persönlichen Schmerzempfinden während des Eingriffes befragt. Dazu musste der Patient seine Schmerzempfindung während der Ablation, also während der Verödung von Gewebe in seinem Herzen, klassifizieren und in eine visuelle Schmerzskala von 0 bis 100 einordnen, wobei 0 keinem Schmerz und 100 dem maximal vorstellbaren Schmerz entsprach. Zum Vergleich wurde der Patient zusätzlich zu seiner Empfindung beim Einführen und Ziehen der Katheter befragt und musste diesen Schmerz ebenfalls in die oben genannte visuelle Schmerzskala einordnen.

3.2.4 Follow-Up-Untersuchung nach 6 Monaten

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach ihrer Entlassung aus dem stationären Aufenthalt zu einer Follow-Up-Untersuchung nach 6 Monaten wieder einbestellt. Hierzu wurde ein Termin in der Rhythmusambulanz vereinbart. Im Rahmen dieses Termins wurden eine gezielte Anamnese und eine Medikamenten-Anamnese sowie ein Ruhe-EKG durchgeführt.

Bei den Patienten, die zu dieser Follow-Up-Untersuchung nicht erschienen waren, wurden die Anamnese und Medikamenten-Anamnese telefonisch durchgeführt. Die Telefonnummern wurden über das interne Patientenprogramm oder über das Internet eruiert. Die Patienten wurden telefonisch anamnestiziert und aufgefordert, sofern noch nicht geschehen, bei ihrem Hausarzt oder niedergelassenen Kollegen umgehend ein Ruhe-EKG schreiben zu lassen und dieses per Fax an die Klinik zu senden. Für den Fall, dass beim Hausarzt bereits ein aktuelles Ruhe-EKG des Patienten vorlag, wurde dieses vom Hausarzt ebenfalls per Fax an die Klinik gesendet. Für den Fall, dass ein Patient telefonisch nicht erreicht werden konnte, wurde ebenfalls der Hausarzt kontaktiert mit der Frage nach einem vorliegenden Ruhe-EKG sowie den Kontaktdaten des Patienten.

3.2.4.1 Anamnese

Bei der Anamnese wurden die Patienten gezielt nach folgenden Gesichtspunkten befragt:

- Haben Sie seit der Ablation die Ihnen bekannte Rhythmusstörung noch einmal verspürt?
- Wenn ja, wie oft haben Sie sie verspürt?
- Konnte eine EKG-Dokumentation der Rhythmusstörung stattfinden?

3.2.4.2 Antiarrhythmische Medikamente

Weiterhin wurde im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung eine gezielte Medikamentenanamnese im Hinblick auf nach der Ablation eingenommene Antiarrhythmika bezüglich der AVNRT durchgeführt. Folgende Gesichtspunkte wurden erfragt:

- Ist eine antiarrhythmische Medikation nach dem Eingriff weitergeführt worden?
- Konnte eine antiarrhythmische Medikation nach dem Eingriff abgesetzt werden?

- Mussten nach dem Eingriff antiarrhythmische Medikamente neu angesetzt werden?

3.2.4.3 *EKG-Dokumentation*

Bei dem durchgeführten Ruhe-EKG wurden bei jedem Patienten wiederum insbesondere die Erregungsüberleitungszeit in Form von PQ-Zeit, Dauer des QRS-Komplexes sowie QT-Zeit ermittelt. Außerdem wurde jedes Ruhe-EKG wiederum auf Auffälligkeiten überprüft und mit dem EKG vor Ablation verglichen. Die erfassten EKG-Auffälligkeiten s. 3.2.1.

3.3 Verwendete Materialien / Verwendete Katheter

3.3.1 Verwendete Katheter bei Cryo-Ablation

Die Katheterablation mit Cryo-Energie wurde mittels eines Cryoablationssystems und eines Cryo-Katheters des Typs Freezor®, beides vom Hersteller CryoCath Inc., durchgeführt. Freezor® ist ein flexibler und minimal invasiver Cryoablations-Katheter, der lokale Läsionen für die Behandlung der AVNRT erzeugen kann.

Der in der Studie verwendete Cryoablations-Katheter besitzt eine 6-mm-Elektroden spitze. Der steuerbare distale Anteil des Katheters kann um 180° gebogen werden. Unmittelbar proximal der Ablationselektrode befinden sich drei weitere 2 mm lange Ringelektroden zur bipolaren Ableitung von Potentialen.

Die Handhabung des Cryoablations-Katheters entspricht dem üblicherweise verwendeten Radiofrequenzablations-Katheter. Die beiden verwendeten Katheter unterscheiden sich somit im Wesentlichen in der Art der abgegebenen Energie sowie in der Länge der Elektrodenspitze, die beim Cryoablations-Katheter um 2 mm länger ist als beim Radiofrequenzablations-Katheter.

Der Cryo-Katheter vom Typ Freezor® weist folgende Eigenschaften auf:

- Durchmesser 7 French
- unidirektionaler Katheter
- 110 cm Arbeitslänge
- 6-mm-Ablationselektrode

- 3 Größen (kurz, mittel, lang)
- 4 Mappingelektroden mit 2-5-2 Abständen



Abbildung 10: Beispiel eines Cryoablations-Katheters Freezor 6mm Xtra 3



Abbildung 11: Konsole des Cryoablationssystems

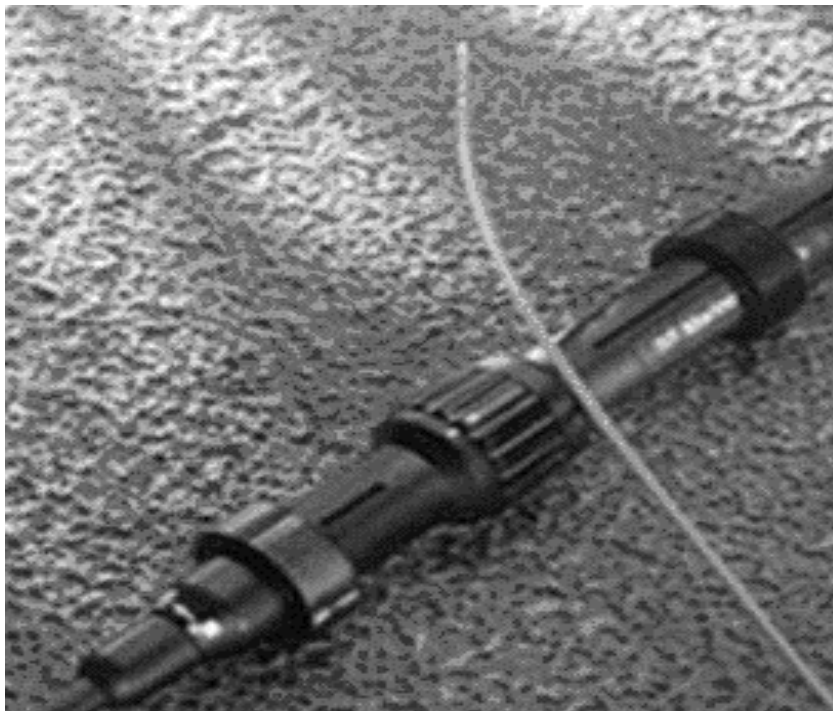
3.3.2 Verwendete Katheter bei Radiofrequenzablation

Für die Katheterablation mit Radiofrequenzenergie wurde ein 4-mm-Katheter vom Typ Marinr® des Herstellers Medtronic Inc. verwendet. Der steuerbare Radiofrequenz-Ablationskatheter ist ein flexibler, strahlenundurchlässiger Katheter aus extrudiertem Polymer auf einer Edelmetallummantelung.

Dieser Katheter kann sowohl zur intrakardialen Stimulation als auch im Rahmen einer intrakardialen Radiofrequenzablation eingesetzt werden. Letztere wird über die Elektrodenspitze und eine separate an einer anderen Stelle angebrachte Elektrode (sog. dispersive Elektrode) durchgeführt. Der Radiofrequenzstrom wird durch einen Stromgenerator (Stockert, Biosense-Webster) zur Verfügung gestellt.

Der Radiofrequenz-Katheter des Typs Marinr® besitzt folgende Eigenschaften:

- Durchmesser 7 French
- steuerbarer Katheter mit geflochtenem Edelmetallstiel
- 4-mm-Spitzenelektrode mit Thermoelement
- multikrümmungsfähig, laterale Deflexion und Krümmungsbewegung möglich
- 4 Elektroden mit 2-5-2 Elektrodenabständen
- Länge 110 cm



A

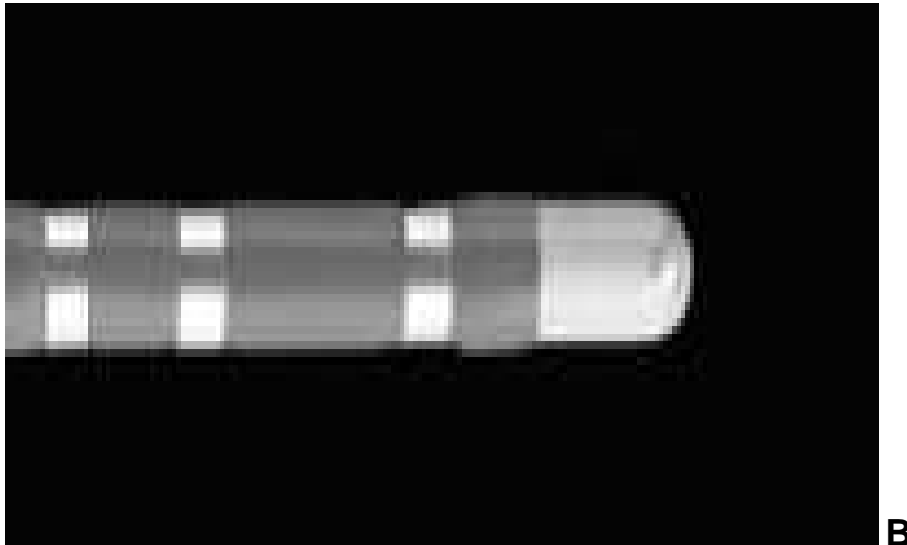


Abbildung 12: Quadripolarer Radiofrequenz-Ablationskatheter (A) mit 4 mm Spitzenelektrode (B) und Griff des Katheters mit multidirektionaler Steuerungsmöglichkeit

3.4 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

3.4.1 Vorbereitung der Patienten auf die EPU

Eventuell eingenommene Antiarrhythmika wurden vor der EPU abgesetzt (mindestens 5 Halbwertszeiten). Nach Punktion der Leiste mit einer Schleuse der Größe 7 French erfolgte zunächst die intravenöse Gabe von 5000 IE Heparin, anschließend wurden die für die Untersuchung benötigten Katheter platziert: ein Katheter am His-Bündel, einer im Koronarsinus und der dritte Katheter im rechten Ventrikel.

Die Untersuchung wurde im nüchternen und nicht sedierten Zustand des Patienten durchgeführt. Nur im begründeten Ausnahmefall wurde eine sedierende und/oder analgetische Medikation verabreicht.

Eine standardisierte elektrophysiologische Untersuchung war notwendig, um die Diagnose der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zu sichern. Nach Sicherung der elektrophysiologischen Diagnose einer AVNRT in der elektrophysiologischen Untersuchung fand die Randomisation in die Cryo- bzw. Radiofrequenzablationsgruppe und die Aufklärung des Patienten über den jeweiligen Randomisationsarm während der elektrophysiologischen Untersuchung statt.

3.4.2 Stimulation vor Ablation

Zu Beginn der EPU erfolgte eine programmierte Stimulation des rechten Herzens gemäß Stimulationsprotokoll zur Dokumentation der vollständigen AV-Knoten-Leitungseigenschaften jedes Patienten sowie zum Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens.

Es wurden zunächst der rechte Vorhof und anschließend der rechte Ventrikel stimuliert. Die atriale Stimulation erfolgte mit einem Grundstimulus der Zykluslänge 500 bzw. 400 ms, auf die jeweils in einem gewissen Intervall ein vorzeitiger Extrastimulus folgte. Dieses Intervall wurde pro Stimulationsperiode um jeweils 10 ms verkürzt, bis die Refraktärzeit des rechten Vorhofes erreicht war. Es wurde das antegrade Wenckebach-Intervall bestimmt.

Die ventrikuläre Stimulation wurde ebenfalls mit einer Grundzykluslänge von 500 ms mit einem vorzeitigem Extrastimulus durchgeführt. Es erfolgte wiederum die Verkürzung des Intervalls um 10 ms pro Stimulationsperiode bis zur Refraktärzeit des rechten Ventrikels. Anschließend wurde das retrograde Wenckebach-Intervall bestimmt.

Für den Fall, dass während der Stimulation bereits eine AVNRT auftrat, wurde diese durch Überstimulation terminiert, die Induktionsintervalle sowie das Intervall des „jump“ dokumentiert und das Stimulationsprotokoll vervollständigt.

Anschließend wurden bei induzierbarer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie das Induktionsfenster sowie das kleinste induzierende Intervall mittels eines inkrementalen Stimulationsmanövers (beginnend bei der ERP des Vorhofs bzw. des Ventrikels) bestimmt. Für den Fall, dass während des diagnostischen Simulationsprotokolls keine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie induziert werden konnte, wurde dem Patienten ein Sympathomimetikum (z.B. Isoprenalin, Alupent®) verabreicht und das Stimulationsprotokoll unter dieser Medikation wiederholt.

Nachdem eine AVNRT elektrophysiologisch nachgewiesen werden konnte, musste das Vorliegen einer akzessorischen Leitungsbahn durch standardisierte elektrophysiologische Manöver (z.B. kein Vorzeichen der atrialen Aktivierung durch einen ventrikulären Extrastimulus zum Zeitpunkt der His-Bündel-Aktivierung) ausgeschlossen werden, da dies zu einem Ausschluss aus der Studie führte.

Falls keine AVNRT induziert werden konnte, führte der elektrophysiologische Nachweis einer dualen Leitungseigenschaft des AV-Knotens in Verbindung mit einer klinisch dokumentierten AVNRT (z.B. im 12-Kanal-EKG) dennoch zum Einschluss in die Studie.

3.4.3 Ablauf der EPU bei Cryoablation

3.4.3.1 *Cryo-Mapping*

Zunächst erfolgte die Registrierung des Potenzials der langsamen Leitungsbahn (slow-pathway-Potential), indem der Mapping-Katheter von seiner ursprünglichen Position an der His-Bündel-Region (maximale Amplitude des His-Potentials) langsam entlang der Trikuspidalklappe zur Region des Koronarsinusostiums zurückgezogen wurde.

Sobald das Slow-Pathway-Potential registriert war, wurde der Katheter am inferioren Septum platziert und mit dem Cryo-Mapping bei einer Temperatur von -30°C mittels programmierter atrialer Stimulation begonnen. Die Stimulation erfolgte mit einer Grundzykluslänge von 400 ms sowie je einem Extrastimulus. Die Länge des Intervalls des Extrastimulus war größer als die zuvor ermittelte Länge des „jump“ und wurde pro Stimulationsperiode um 10 ms verkürzt.

Erst wenn infolge des Cryo-Mappings das Slow-Pathway-Potential geblockt oder die AVNRT nicht mehr induziert werden konnte, wurde mit der Cryoablation begonnen. Wenn während des Cryo-Mappings die AVNRT weiterhin induzierbar war oder kein Block des Potentials der langsamen Leitungsbahn vorlag, galt das Cryo-Mapping als nicht erfolgreich und es wurde an dieser Lokalisation keine Cryoablation gestartet.

In diesem Fall wurde die Position des Mapping-Katheters um ein Stück in Richtung oberhalb des Septums verschoben und an dieser Stelle das Cryo-Mapping wie oben beschrieben erneut gestartet. Diese Prozedur wurde so oft wiederholt bis das Cryo-Mapping erfolgreich war und die Cryoablation eingeleitet werden konnte.

3.4.3.2 *Cryoablation*

Wenn das Cryo-Mapping erfolgreich war, wurde mit der Cryoablation begonnen. Die Ablation erfolgte mit einer Zieltemperatur von -80°C , die Applikationsdauer des Ablationskatheters betrug 240 Sekunden. Sofern die AVNRT nach der Applikation nicht

mehr induzierbar war bzw. kein Slow-Pathway-Potential mehr registriert wurde, wurde gegebenenfalls zur Absicherung des Ergebnisses an die identische Stelle eine weitere Energieabgabe gesetzt, ein so genannter „bonus freeze“. Die Temperatur beim bonus freeze betrug ebenfalls -80°C . Nach erfolgreicher Ablation wurde die Lokalisation der durch die Ablation verursachten Läsion im Studienprotokoll dokumentiert, des Weiteren erfolgte eine kurze Röntgen-Dokumentation in LAO-Ansicht.

Nach erfolgreich abgeschlossener Cryoablation folgte eine Wartezeit von 30 Minuten, bevor mit dem Stimulationsprotokoll nach der Ablation begonnen wurde.

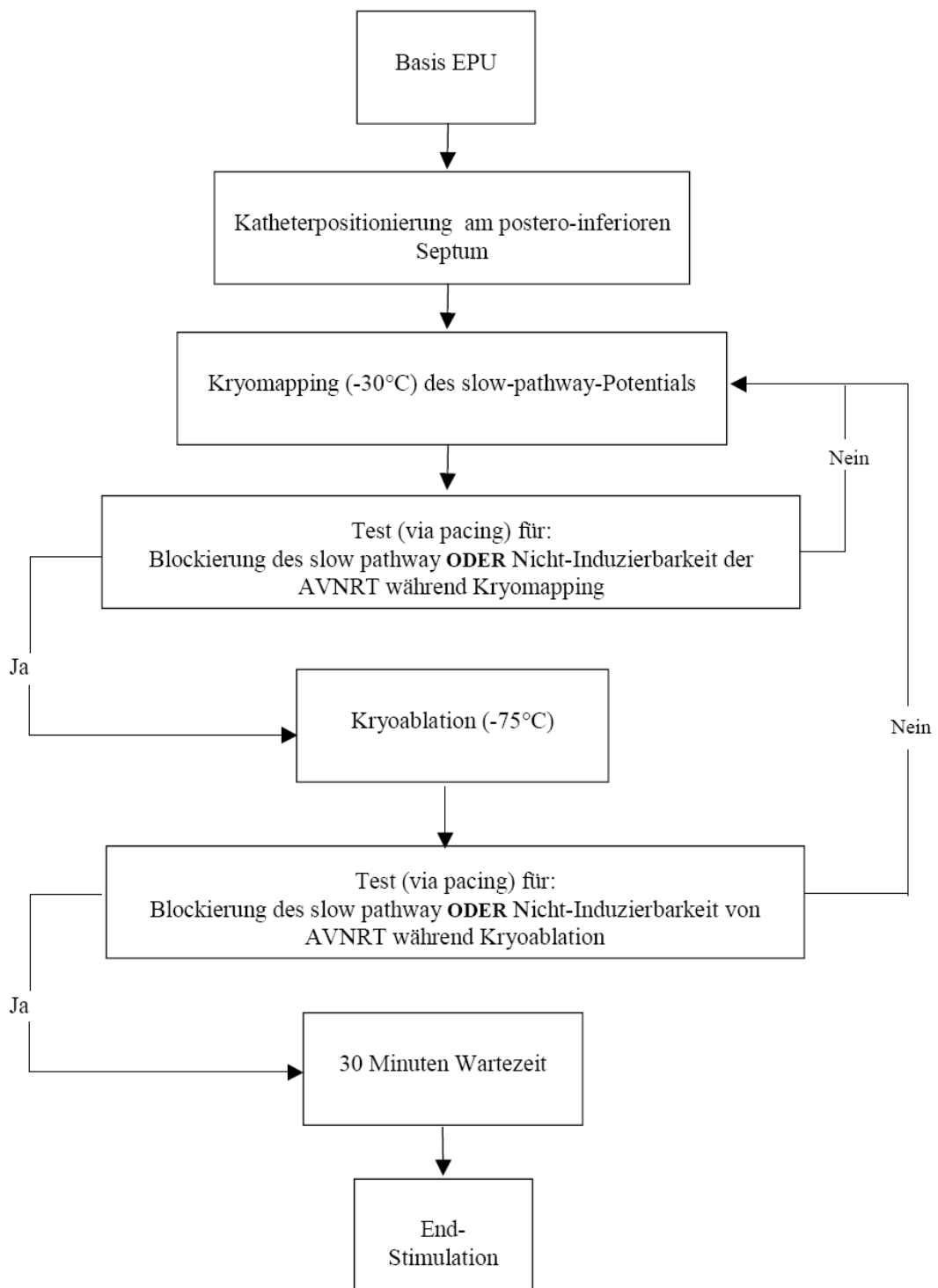


Abbildung 13: Flussdiagramm zum Ablauf der Cryoablation

3.4.4 Ablauf der EPU bei Radiofrequenzablation

3.4.4.1 Mapping

Bei der Radiofrequenzmethode erfolgt das Mapping, also die Maßnahme zur exakten Lokalisation der Rhythmusstörung, in zweierlei Hinsicht: zum Einen anatomisch über röntgenologisch unterstützte Kontrolle der Katheterpositionen, zum Anderen elektrophysiologisch durch Registrierung des Slow-Pathway-Potentials. Da bei der Radiofrequenzmethode eine dem Cryo-Mapping entsprechende Untersuchung nicht zur Verfügung steht, wurde an der Stelle mit dem eindeutigsten Slow-Pathway-Potential mit der Radiofrequenzablation begonnen.

3.4.4.2 Radiofrequenzablation

Nach erfolgreichem Mapping, d.h. Registrierung des maximalen Slow-Pathway-Potentials, erfolgte die Radiofrequenzablation unipolar und temperaturgesteuert. Die Maximaltemperatur betrug 65°C, die maximale Energieabgabe pro Applikation 30 Watt und die Applikationsdauer lag bei maximal 120 Sekunden.

Die Applikationen wurden so oft wiederholt, bis keine AVNRT mehr induziert werden konnte bzw. kein Slow-Pathway-Potential mehr ableitbar war.

Nach erfolgreichem Ablationsvorgang wurde analog zur Cryoablation die Lokalisation der erfolgreichen Ablation im Studienprotokoll vermerkt und eine kurze Röntgendokumentation erstellt. Es folgte eine Wartezeit von 30 Minuten, anschließend wurde zur Verifizierung des Behandlungserfolges eine erneute EPU durchgeführt.

Durch die Radiofrequenzstromapplikation und die dadurch bedingte Erwärmung des AV-Knotens kommt es während der Ablation typischerweise zu einer Ektopie des junktionalen AV-Knotens, einem so genannten junktionalen Rhythmus (Junctional Ectopy oder Accelerated Junctional Rhythm). Durch den Erwärmungseffekt wird die Schrittmacheraktivität der Zellen der AV-nodalen Zellen (AVN-Zellen) und der AV-junktionalen Zellen (AVJ-Zellen) gesteigert. Thibault et al. nehmen an, dass sich die so genannte „heat-sensitive area“, d.h. die wärmeempfindliche Zone, die durch die RF-Energie beeinflusst wird, oberhalb oder sehr nah am kompakten AV-Knoten befindet. (68) Die Zykluslängen dieser junktionalen Rhythmen sind an den effektiven Ablationsstellen signifikant länger als an den ineffektiven. Das Auftreten eines junktionalen Rhythmus ist ein Zeichen für eine erfolgreiche Ablation.

tionalen Rhythmus ist ein Hinweis auf eine erfolgreiche Radiofrequenzablation einer AVNRT.

Während einer solchen junktionalen Ektopie muss vor allem die VA-Überleitung genau beobachtet werden, da ein VA-Block in einem akzelerierten junktionalen Rhythmus ein Hinweis auf einen gerade entstehenden AV-Block unter Radiofrequenzablation sein kann. Durch sofortige Unterbrechung der Energieabgabe bei Auftreten eines VA-Blocks kann das Risiko eines AV-Blocks weitgehend reduziert werden. (32)

3.4.5 Stimulation nach Ablation

Sowohl bei Cryo- als auch bei der Radiofrequenzablation wurde nach erfolgreich abgeschlossenem Ablationsvorgang zunächst 30 Minuten gewartet. Anschließend erfolgte eine nochmalige EPU.

Obligat war eine Stimulation ohne Gabe von Sympathomimetika, ein Sympathomimetikum (z.B. Isoprenalin, Alupent®) wurde nur dann gegeben und die Stimulation wiederholt, wenn die Basis-Stimulation ebenfalls unter Sympathomimetika stattgefunden hatte.

Analog zur EPU vor Ablation wurden drei Katheter am Koronarsinus, am His-Bündel und im rechten Ventrikel platziert. Es erfolgte die atriale Stimulation mit 500 bzw. 400 ms Grundstimulation und einem Extrastimulus, dessen Abstand zum Grundstimulus jeweils um 10 ms bis zur Refraktärzeit des Vorhofmyokards verringert wurde, sowie die Bestimmung des antegraden Wenckebach-Intervalls.

Die rechtsventrikuläre Stimulation wurde ebenfalls analog zur Untersuchung vor Ablation durchgeführt, mit einer Grundzykluslänge von 500 ms und einem Extrastimulus, dessen Intervall um jeweils 10 ms bis zur Refraktärzeit des Ventrikels verkürzt wurde. Anschließend wurde das retrograde Wenckebach-Intervall ermittelt.

3.5 Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie

3.5.1 Primärer Ablationserfolg

Die erste Komponente des kombinierten primären Endpunktes der Studie war die akute Wirksamkeit der elektrophysiologischen Therapie, also der primäre Erfolg der Ablationsprozedur. Dieser war so definiert, dass die vorher bestehende AVNRT bei der Stimulation nach der Ablationsprozedur (s. 3.4.5) nicht mehr induzierbar war, und zwar weder ohne noch mit zusätzlicher Gabe eines sympathomimetischen Medikaments.

3.5.2 Ablations-induzierter AV-Block III°

Der primäre Endpunkt war ebenfalls erreicht, wenn nach der Ablation ein neu aufgetretener und somit Ablations-induzierter AV-Block III° elektrokardiografisch nachgewiesen werden konnte, der eine absolute Indikation zur Implantation eines permanenten Schrittmachers war. Dies galt sowohl für die unmittelbar postinterventionelle Periode bis 24 Stunden nach der Ablation als auch für den Langzeitverlauf bis zur Follow-Up-Analyse nach 6 Monaten.

3.5.3 Erfolg des Ablationsergebnisses im Langzeitverlauf nach 6 Monaten

Die dritte Komponente des kombinierten primären Endpunktes der vorliegenden Studie bestand im chronischen Erfolg der Ablationstherapie.

Der primäre Endpunkt war erreicht, wenn bei einem Patient innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten ab dem Zeitpunkt der Katheterablation ein Rezidiv der AVNRT elektrokardiografisch nachgewiesen werden konnte. Weiterhin wurde unterschieden zwischen Patienten, bei denen durchgehend Beschwerdefreiheit im Hinblick auf die vorher durch die AVNRT hervorgerufenen Beschwerden bestand, und Patienten, bei denen die Symptome erneut auftraten, jedoch kein Rezidiv dokumentiert werden konnte.

In der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate nach der Ablation wurden die Patienten befragt, ob seit der Ablation die Symptome der ursprünglichen AVNRT wiedergekehrt waren und ob eine elektrografische Dokumentation eines Rezidivs der AVNRT vorlag.

3.6 Sekundäre Endpunkte der Studie

3.6.1 Prozedurale Parameter

In der Studie wurden folgende prozeduralen Parameter ausgewertet: Dauer des Eingriffes, Durchleuchtungszeit, Anzahl der Energieapplikationen an das Gewebe sowie Ablations-induzierter AV-Block I° und II°.

3.6.2 Katheterfunktionalität

Weiterhin wurde die Handhabung und Funktionalität des jeweiligen Katheters sowie der Konsole untersucht. Es wurde festgehalten, ob und warum die Durchführung der Ablation durch technische Probleme beeinflusst wurde.

3.6.3 Schmerzempfinden

Alle eingeschlossenen Patienten wurden nach Beendigung der Ablation zu ihrem Schmerzempfinden während des Eingriffes befragt. Zum Einen musste die Schmerzintensität während der Ablationsprozedur an sich und zum Anderen der Schmerz beim Ziehen des Katheters angegeben werden. Hierzu wurde jedem Patienten eine visuelle Schmerzskala von 0 bis 100 vorgelegt, auf der er sein persönliches Schmerzempfinden eintragen musste. Dabei war 0 als kein Schmerz und 100 als maximal vorstellbarer Schmerz definiert.

3.7 Statistische Auswertung

Normal verteilte Daten wurden anhand der Standardnormalverteilung (standard deviation, SD) ausgewertet. Zum Vergleich dieser Daten in den beiden Randomisationsarmen wurde der studentische T-Test herangezogen. Nicht normal verteilte Daten sind mittels des Medians (mit Minimum und Maximum) angegeben, zur Beurteilung der statistischen Signifikanz wurde der Mann-Whitney-Test verwendet. Zur Auswertung von kategorischen Variablen wurden der Fisher Exact Test sowie der Chi²-Test angewandt. Zur Analyse des kombinierten primären Endpunktes und der Rezidivrate wurden der log-rank Test und die Kaplan-Meier-Überlebens-Analyse durchgeführt.

(12)

4 ERGEBNISSE

4.1 Charakteristika der Patienten

611 Patienten kamen für den Einschluss in die Studie in Frage. Von dieser Gesamtzahl konnten gemäß den Einschlusskriterien (s. 3.1.1) 102 Patienten nicht eingeschlossen werden: 24 von diesen 102 Patienten verweigerten die Teilnahme an der Studie, 5 Patienten konnten aufgrund ihres Alters nicht eingeschlossen werden und bei 73 Patienten konnte während der elektrophysiologischen Untersuchung keine AVNRT induziert werden.

Insgesamt wurden somit 509 Patienten aus insgesamt 7 Zentren gemäß den Einschlusskriterien (s. 3.1.1) in die prospektive, multizentrische randomisierte Studie eingeschlossen.

4.1.1 RF-Ablation / Cryoablation

Von den insgesamt 509 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden 251 (49,3%) in den Cryoablationsarm und 258 (50,7%) in den RF-Ablationsarm randomisiert (s. Abb. 14).

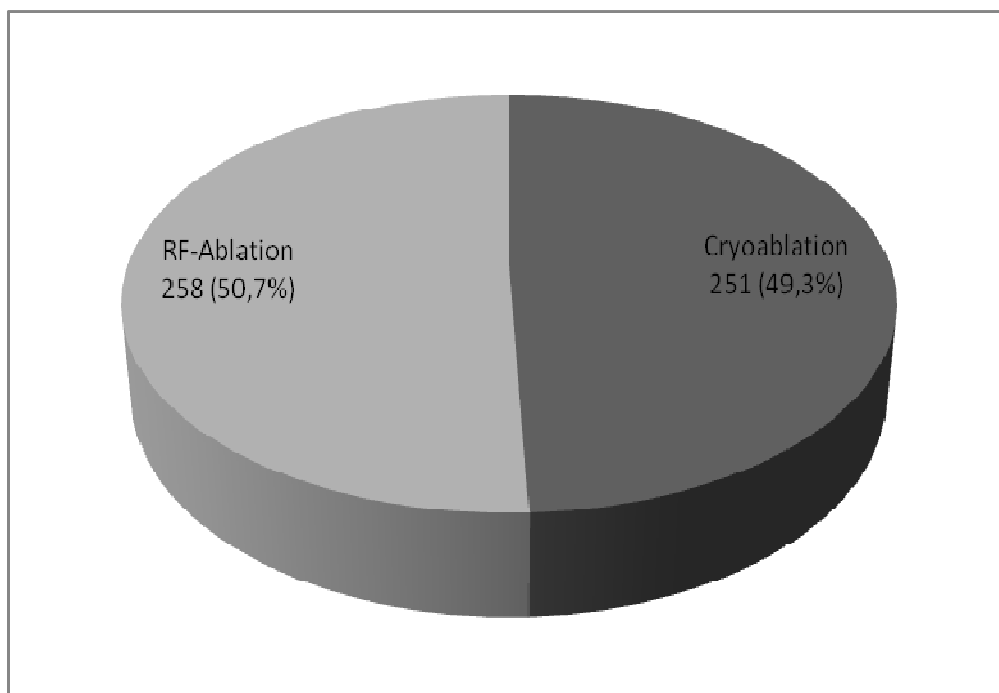


Abbildung 14: Verteilung von Cryo- und RF-Ablation im Patientenkollektiv

4.1.2 Geschlechterverteilung

Von den eingeschlossenen Patienten waren 334 (65,6%) weiblich und 175 (34,4%) männlich.

In der Cryoablationsgruppe waren von 251 eingeschlossenen Patienten 163 (64,9%) Patienten weiblich und 88 (35,1%) Patienten männlich (Abbildung 15).

In der RF-Patientengruppe waren von 258 eingeschlossenen Patienten 171 (66,3%) Patienten weiblich und 87 (33,7%) Patienten männlich (Abbildung 16).

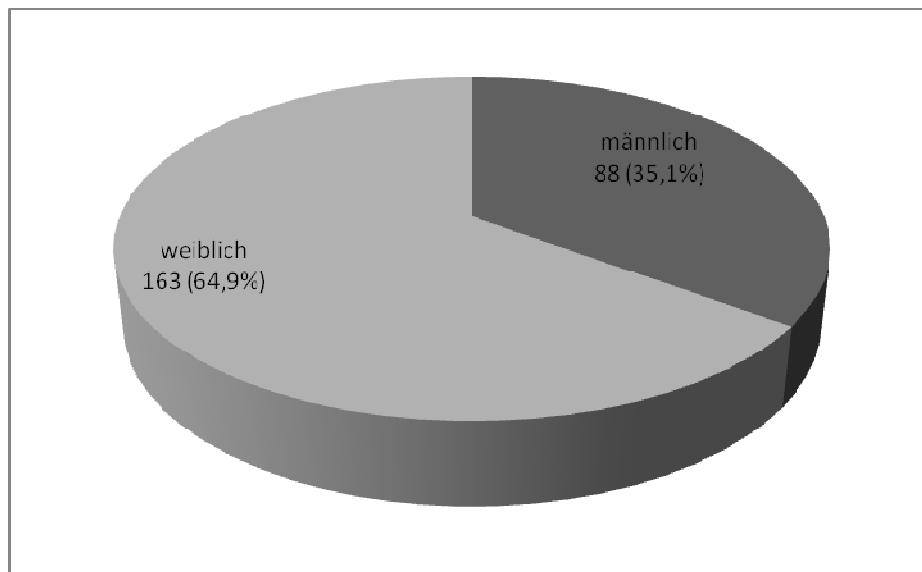


Abbildung 15: Geschlechterverteilung in der Cryoablationsgruppe

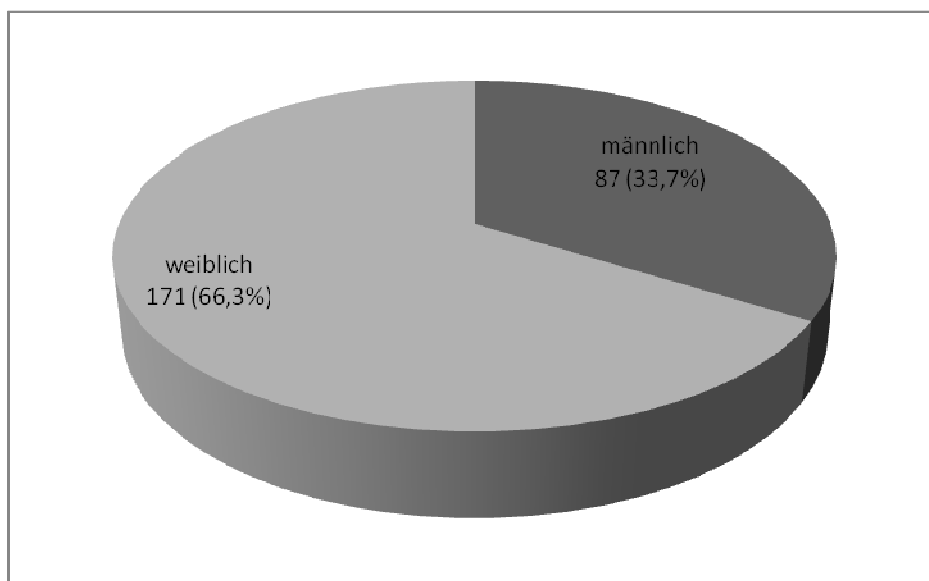


Abbildung 16: Geschlechterverteilung in der RF-Ablationsgruppe

4.1.3 Alter der Patienten

Das mittlere Alter der Patienten lag in der Radiofrequenzablationsgruppe bei 51,5 Jahren (Standardabweichung, standard deviation, $SD \pm 15,5$). In der Cryoablationsgruppe lag das mittlere Alter bei 50,1 Jahren ($SD \pm 15,1$).

Der Hauptanteil der eingeschlossenen Patienten befand sich in einer Altersspanne zwischen 40 und 70 Jahren. In der Cryoablationsgruppe lagen 164 Patienten (65,3%) in dieser Altersgruppe, in der RF-Ablationsgruppe waren dies 161 Patienten (62,4%). Die Altersverteilung in beiden Patientengruppen zeigt Abbildung 17.

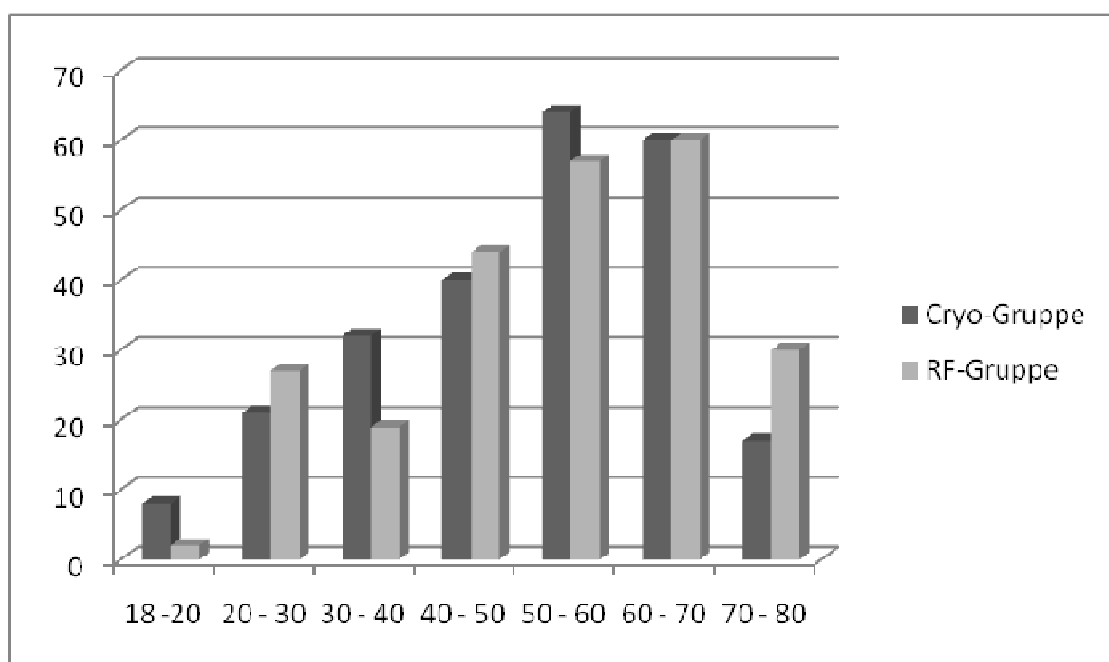


Abbildung 17: Altersverteilung in beiden Randomisationsarmen

4.1.4 Vorerkrankungen des Herzens und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde eine Anamnese hinsichtlich kardialen Vorerkrankungen sowie kardiovaskulären Risikofaktoren erhoben (s. 3.2.1). Im Vordergrund standen hierbei die strukturellen Herzerkrankungen wie koronare Herzerkrankung und arterielle Hypertonie, ein vorbestehender atrioventrikulärer Block (AV-Block) sowie die kardiovaskulären Risikofaktoren Nikotinabusus, Diabetes mellitus Typ II, familiäre Disposition und Hypercholesterinämie.

Präinterventionell wiesen in der Cryoablationsgruppe 11 Patienten (4,4%) und in der RF-Ablationsgruppe 15 Patienten (5,8%) eine koronare Herzerkrankung auf. An arterieller Hypertonie litten in der Cryoablationsgruppe 54 Patienten (21,5%), in der RF-Ablationsgruppe 53 Patienten (20,5%).

Ein vorbestehender AV-Block I° war in der Cryoablationsgruppe bei 18 Patienten (7,2%) beschrieben, in der RF-Ablationsgruppe bei 17 Patienten (6,6%).

Alle weiteren in der Anamnese erhobenen Vorerkrankungen zeigt Tabelle 1.

Kardiale Vorerkrankungen	RF-Ablationsgruppe	Cryoablationsgruppe
Myokardinfarkt	4 (1,6%)	0
Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)	12 (4,7%)	8 (3,2%)
Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Koronararterielle Bypassoperation	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Valvuläre Vitien	37 (14,3%)	24 (9,6%)

Tabelle 1: Kardiale Vorerkrankungen in beiden Randomisationsarmen

Tabelle 2 zeigt die Zahlen der anamnestisch erhobenen kardiovaskulären Risikofaktoren in beiden Randomisationsarmen.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	RF-Ablationsgruppe	Cryoablationsgruppe
Familiäre Disposition	59 (22,9%)	40 (15,9%)
Hypercholesterinämie	50 (19,4%)	46 (18,3%)
Diabetes mellitus Typ II	38 (14,7%)	30 (12,0%)
Nikoton- bzw. Nikotinabusus	50 (19,4%)	35 (13,9%)

Tabelle 2: Kardiovaskuläre Risikofaktoren in beiden Randomisationsarmen

4.1.5 Typ der AVNRT

4.1.5.1 Slow-Fast-AVNRT

In der Cryoablationsgruppe wurde bei 247 von 251 Patienten (98,4%) der Slow-Fast-Typ der AVNRT diagnostiziert, in der RF-Ablationsgruppe trat die Slow-Fast-AVNRT bei 253 von 258 Patienten auf (98,1%).

4.1.5.2 Fast-Slow-AVNRT

Eine Fast-Slow-AVNRT trat bei 3 (1,2%) Patienten in der Cryoablationsgruppe und bei 3 (1,2%) Patienten in der RF-Ablationsgruppe auf.

4.1.5.3 Slow-Slow-AVNRT

Der Slow-Slow-Typ der AVNRT konnte in der Cryoablationsgruppe bei 1 (0,4%) Patient und in der RF-Ablationsgruppe bei 2 (0,8%) Patienten beobachtet werden.

Abbildung 18 zeigt die Verteilung der AVNRT-Typen in den beiden Randomisationsarmen.

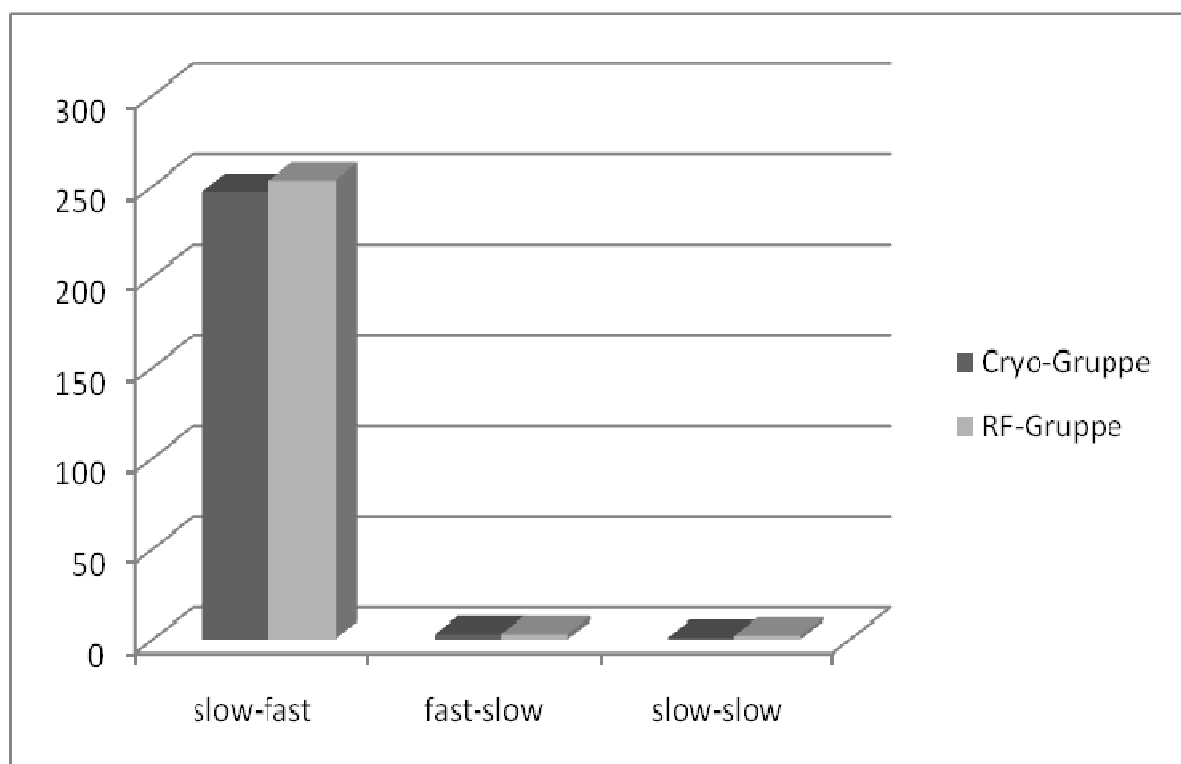


Abbildung 18: Verteilung der AVNRT-Typen in den beiden Randomisationsarmen

4.1.6 PQ-Intervall vor Ablation

Das im Rahmen eines Ruhe-EKG gemessene PQ-Intervall betrug präinterventionell in der Cryoablationsgruppe im Mittel 162 ms (SD \pm 28 ms), in der Radiofrequenzablationsgruppe im Mittel 163 ms (SD \pm 31 ms).

4.1.7 Transthorakale Echokardiografie vor Ablation

Vor Beginn der Ablationsprozedur wurde bei allen eingeschlossenen Patienten eine transthorakale Echokardiografie am Herzen durchgeführt. Hierbei wurde in der Cryoablationsgruppe bei 5 Patienten (2,0%) und in der RF-Ablationsgruppe bei 4 Patienten (1,6%) ein milder Perikarderguss beobachtet. Einen höhergradigen Perikarderguss oder eine Perikardtamponade wies keiner der Patienten auf.

Weiterhin wurde bei der Untersuchung der Diameter des linken Vorhofes im parasternalen Längsschnitt bestimmt. In der Cryoablationsgruppe lag diese im Mittel bei 38,5 mm (SD \pm 5,8 mm). In der RF-Ablationsgruppe lag der Mittelwert bei 39,5 mm (SD \pm 6,9 mm).

4.1.8 Antiarrhythmische Medikamente

Von sämtlichen in die beiden Studienarme eingeschlossenen Patienten wurde präinterventionell eine ausführliche Medikamentenanamnese erhoben. Von besonderem Interesse waren hierbei Antiarrhythmika, v.a. β -Rezeptoren-Blocker (β -Blocker) und Amiodaron, sowie weiterhin kardiovaskulär wirksame Substanzen.

In beiden Randomisationsarmen stand jeweils etwa ein Viertel der Patienten bereits vor Eintritt in die Studie unter einer Therapie mit einem β -Blocker. Eine präinterventionelle Therapie mit Amiodaron hingegen wurde bei keinem der eingeschlossenen Patienten beobachtet.

Eine Zusammenfassung der präinterventionell eingenommenen Medikamente liefert Tabelle 3.

Medikamente	RF-Ablationsgruppe	Cryoablationsgruppe
β-Rezeptoren-Blocker	69 (26,7%)	62 (24,7%)
Digitalis	0	0
Phenprocumon (Marcumar®)	3 (1,2%)	5 (2,0%)
Calciumkanal-Blocker	9 (3,5%)	5 (2,0%)
Amiodaron (Cordarex®)	0	0
Flecainid	0	0
Propafenon	0	0
ACE-Hemmer	32 (12,4%)	28 (11,2%)
Diuretika	16 (6,2%)	17 (6,8%)
Acetylsalicylsäure	29 (11,2%)	11 (4,4%)
Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker	10 (3,9%)	5 (2,0%)
Thrombozytenaggregationshemmer	3 (1,2%)	3 (1,2%)

Tabelle 3: Vor der Ablation eingenommene Medikamente in beiden Randomisationsarmen

4.2 Follow-Up-Untersuchung

4.2.1 Dauer bis zum Follow-Up

Die Dauer zwischen Ablation und Follow-Up-Untersuchung betrug im Mittel 230 Tage (SD±196,4 Tage).

4.2.2 Rückmeldung der Patienten

4.2.2.1 *Patienten mit abgeschlossenem Follow-Up*

Insgesamt haben 246 von 251 Patienten (98,0%) in der Cryoablationsgruppe und 249 von 258 Patienten (96,5%) in der RF-Ablationsgruppe das 6-Monats-Follow-Up erfolgreich abgeschlossen.

Insgesamt erschienen 195 Patienten (77,7%) in der Cryo-Ablationsgruppe und 211 Patienten (81,8%) in der RF-Ablationsgruppe nach einem Zeitraum von 6 Monaten persönlich zur Follow-Up-Analyse.

44 Patienten (17,5%) in der Cryoablationsgruppe und 37 Patienten (14,3%) in der RF-Ablationsgruppe wurden telefonisch erreicht und anamnestiziert, die EKG-Dokumentation wurde vom jeweiligen Hausarzt per Telefax an das untersuchende Zentrum gesendet.

Bei 12 Patienten (4,8%) in der Cryoablationsgruppe und 10 Patienten (3,9%) in der RF-Ablationsgruppe war eine persönliche Anamnese nicht möglich. Die Befragung erfolgte in diesen Fällen fremdanamnestisch an den Hausarzt, bei dem die Patienten seit der Ablation vorstellig waren und auch eine EKG-Dokumentation durchgeführt wurde.

4.2.2.2 *lost to follow-up - Nicht erreichte Patienten*

Insgesamt waren 13 (2,6%) der 509 eingeschlossenen Patienten „lost to follow-up“, das heißt, sie erschienen nicht zur Follow-up-Untersuchung und konnten auch weder telefonisch noch über den Hausarzt erreicht werden, um zu den Endpunkten der Studie (s. 3.5.1) befragt zu werden.

In der Cryoablationsgruppe konnte bei 245 (97,6%) der 251 Patienten eine Follow-Up-Analyse durchgeführt werden, 6 (2,4%) Patienten waren „lost to follow-up“.

In der RF-Ablationsgruppe konnte eine Follow-Up-Analyse bei 251 (97,3%) der 258 eingeschlossenen Patienten durchgeführt werden, in dieser Gruppe waren 7 (2,7%) Patienten „lost to follow-up“.

4.2.3 Unerwünschte Ereignisse im Langzeitverlauf

4.2.3.1 Unerwünschte Ereignisse laut Studienprotokoll

In der Cryoablationsgruppe kam es in 2 Fällen zu unerwünschten Ereignissen laut Studienprotokoll. Bei einem Patienten wurde in der Follow-Up-Periode eine arterielle Hypertonie diagnostiziert. Ein Zusammenhang mit der vorangegangenen Katheterablation konnte aufgeschlossen werden. Im zweiten Fall traten bei dem betroffenen Patienten postinterventionell Beschwerden in der Leiste im Bereich der Punktionsstelle auf. Eine Komplikation der Intervention konnte auch in diesem Fall computertomografisch ausgeschlossen werden.

In der RF-Ablationsgruppe traten ebenfalls in 2 Fällen unerwünschte Ereignisse laut Studienprotokoll auf. Bei einem Patienten kam es postinterventionell unter β -Blocker- und ACE-Hemmer-Therapie zu belastungsabhängiger Dyspnoe, ein Zusammenhang mit der Ablation konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. Im zweiten Fall entwickelte sich postinterventionell ein Hämatom im Bereich der Punktionsstelle, das jedoch keine Kreislaufinstabilität zur Folge hatte und auch nicht revisionsbedürftig war.

4.2.3.2 Notwendigkeit von antiarrhythmischen Medikamenten

In der Cryoablationsgruppe konnte in 22 Fällen (8,8%) im Follow-Up-Verlauf eine antiarrhythmische Medikation abgesetzt werden. In ebenfalls 22 Fällen (8,8%) war die Einnahme eines neuen Medikaments notwendig.

In der RF-Ablationsgruppe mussten 20 Patienten (7,8%) ihre antiarrhythmischen Medikamente im postinterventionellen Langzeitverlauf nicht mehr einnehmen. In 19 Fällen (7,4%) musste eine neue Medikation angesetzt werden.

In beiden Randomisationsarmen musste kein Patient nach der Katheterablation die Medikamente Digitalis, Amiodaron, Propafenon oder Flecainid einnehmen.

In der Cryoablationsgruppe sank die Zahl der Patienten, die β -Blocker einnehmen mussten, von 62 (24,7%) vor der Ablation auf 57 (22,7%) im Langzeitverlauf nach

der Ablation. In der RF-Ablationsgruppe sank die Zahl von 69 (26,7%) auf 67 (26,0%).

ACE-Hemmer mussten in der Cryoablationsgruppe nach der Ablation von 33 Patienten (13,1%) eingenommen werden, 5 (1,9%) mehr als vor der Ablation. In der RF-Ablationsgruppe stieg die Zahl von 32 (12,4%) präinterventionell auf 47 (18,2%) 6 Monate postinterventionell.

Ebenfalls angestiegen ist die Zahl der Diuretika-Einnahmen, in der Cryoablationsgruppe von 17 (6,8%) auf 18 (7,2%), in der RF-Ablationsgruppe von 16 (6,2%) auf 23 (8,9%), sowie die Zahl der Phenprocumon-Einnahmen, in der Cryoablationsgruppe von 5 (2,0%) auf 7 (2,8%), in der RF-Ablationsgruppe von 3 (1,2%) auf 6 (2,3%).

Die Zahl der Patienten, die Acetylsalicylsäure einnehmen mussten, stieg in der Cryoablationsgruppe von 11 (4,4%) auf 18 (7,2%), in der RF-Ablationsgruppe sank die Zahl von 29 (11,2%) auf 28 (10,9%).

Eine Übersicht über die Medikamente, die postinterventionell im Langzeitverlauf eingenommen wurden, zeigt außerdem Tabelle 4 (siehe auch Tabelle 3).

Medikamente	RF-Ablationsgruppe	Cryoablationsgruppe
β-Rezeptoren-Blocker	67 (26,0%)	57 (22,7%)
Digitalis	0	0
Phenprocumon (Marcumar®)	6 (2,3%)	7 (2,8%)
Calciumkanal-Blocker	6 (2,3%)	2 (0,8%)
Amiodaron (Cordarex®)	0	0
Flecainid	0	0
Propafenon	0	0
ACE-Hemmer	47 (18,2%)	33 (13,1%)
Diuretika	23 (8,9%)	18 (7,2%)

Acetylsalicylsäure	28 (10,9%)	18 (7,2%)
Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker	9 (3,5%)	6 (2,4%)
Thrombozytenaggregationshemmer	3 (1,2%)	2 (0,8%)

Tabelle 4: Nach der Ablation eingenommene Medikamente in beiden Randomisationsarmen

4.2.3.3 *Schrittmacher-Implantation*

In der Cryoablationsgruppe war bei keinem Patienten postinterventionell eine Schrittmacher-Implantation notwendig. In der Radiofrequenzgruppe war bei einem Patienten (0,4%) aufgrund eines 20 Stunden postinterventionell aufgetretenen AV-Blocks III° die Implantation eines permanenten Schrittmachers notwendig.

Im 6-Monats-Langzeitverlauf traten weder in der Cryo- noch in der RF-Ablationsgruppe AV-Blockierungen auf, die eine Schrittmacher-Implantation erforderlich machten.

4.2.3.4 *Serious adverse events*

Als „serious adverse events“ wurden im Studienprotokoll folgende Komplikationen der Ablation bezeichnet: tödliche oder lebensbedrohliche Folgen des Eingriffes sowie Umstände, die eine stationäre Wiederaufnahme oder einen prolongierten stationären Aufenthalt erforderlich machen oder beim Patienten lebenslange Spätschäden hinterlassen. Solche „serious adverse events“ traten bis zur Vollendung des Follow-Ups bei keinem der eingeschlossenen Patienten auf.

4.3 Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie

Der kombinierte primäre Endpunkt der Studie, bestehend aus primär erfolgloser Ablation, Ablations-induziertem totalem AV-Block und Auftreten eines AVNRT-Rezidivs im 6-Monats-Langzeit-Verlauf wurde insgesamt von 31 Patienten (12,6%) in der Cryoablationsgruppe und von 16 Patienten (6,3%) in der RF-Ablationsgruppe erreicht ($p=0,018$). Das Erreichen des primären Endpunktes in beiden Randomisationsarmen ist auch in den Abbildungen 19 und 20 veranschaulicht.

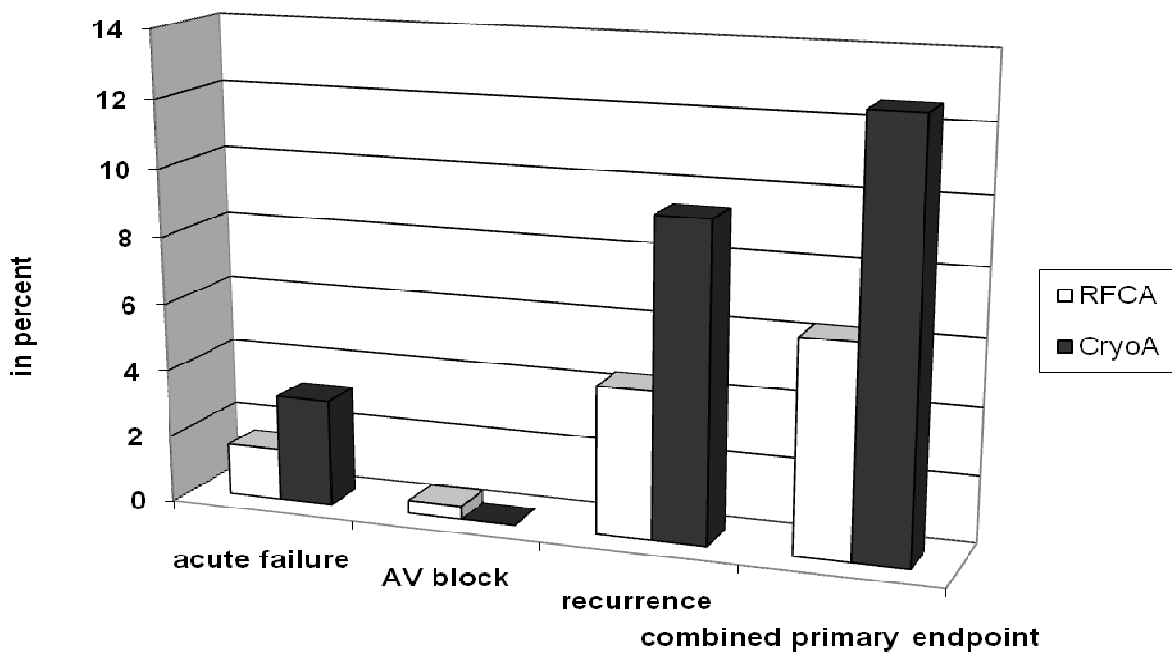


Abbildung 19: Fälle mit erreichtem primärem Endpunkt in beiden Randomisationsarmen in Prozent

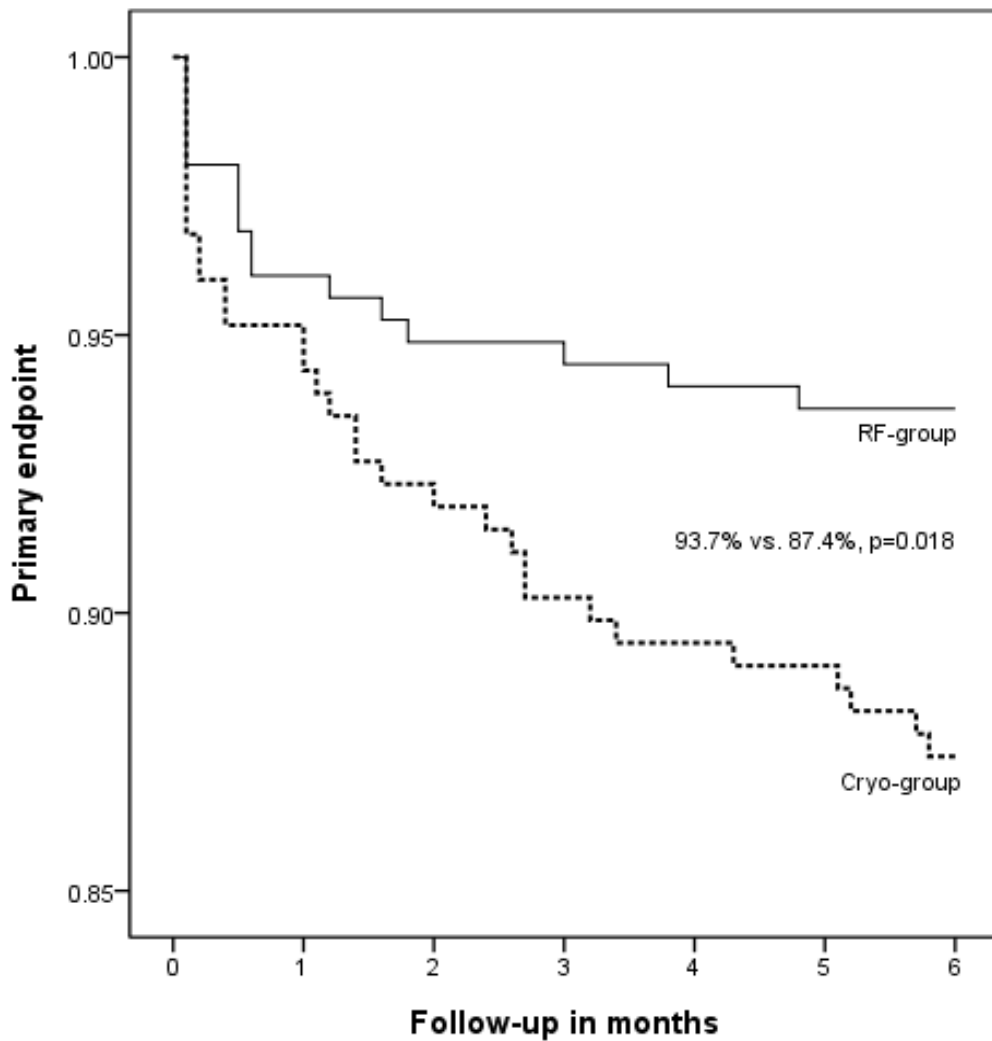


Abbildung 280: Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des primären Endpunktes im 6-Monats-Follow-Up

4.3.1 Primärer Ablationserfolg

Ein primärer Ablationserfolg, also die Nicht-Induzierbarkeit der AVNRT am Ende der Ablationsprozedur, wurde in der Cryoablationsgruppe bei 243 von 251 Patienten (96,8%) und in der RF-Ablationsgruppe bei 254 von 258 Patienten (98,4%) erzielt ($p=0,255$).

4.3.2 Ablationsinduzierter totaler AV-Block

Das Auftreten eines Ablations-induzierten AV-Blocks III° und konsekutiver Schrittmacher-Implantation wurde in der Cryoablationsgruppe bei keinem Patienten (0%) beobachtet. In der RF-Ablationsgruppe trat bei einem Patienten (0,4%) ca. 20 Stunden nach der Ablation ein totaler AV-Block auf, der eine Schrittmacher-Implantation erforderlich machte (s. Abb. 5). Die PQ-Zeit bei diesem Patienten betrug vor der Ablation 180 ms und veränderte sich während der Ablationsprozedur nicht.

4.3.3 Ablationserfolg im 6-Monats-Langzeitverlauf

4.3.3.1 Patienten ohne Beschwerden

Insgesamt gaben 240 von 258 Patienten (93,0%) in der RF-Ablationsgruppe im 6-Monats-Follow-Up völlige Beschwerdefreiheit ohne erneutes Auftreten von subjektiven Arrhythmie-Symptomen (s. 3.2.4.1) an. In der Cryoablationsgruppe war dies bei 213 von 251 Patienten (84,9%) der Fall.

4.3.3.2 Patienten mit Beschwerden ohne dokumentiertes AVNRT-Rezidiv

Im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung berichteten insgesamt 38 Patienten in der Cryoablationsgruppe (15,1%) über postinterventionell erneut aufgetretene subjektive Arrhythmie-Symptome. In der RF-Ablationsgruppe gaben insgesamt 18 Patienten (7,0%) an, nach der Ablation nochmals die bekannten Symptome verspürt zu haben.

4.3.3.3 Patienten mit Beschwerden und dokumentiertem AVNRT-Rezidiv

Von den in 4.3.3.2 beschriebenen Fällen mit subjektiver Beschwerdesymptomatik konnte bei 23 Patienten (9,4%) in der Cryoablationsgruppe und bei 11 Patienten (4,4%) in der RF-Ablationsgruppe ein Rezidiv der AVNRT elektrokardiografisch nachgewiesen werden (s. Abb. 5).

Das Intervall zwischen Intervention und dokumentiertem Rezidiv lag in der Cryoablationsgruppe im Mittel bei 1,72 Monaten (SD \pm 1,51 Monate). In der RF-Ablationsgruppe betrug der Mittelwert 2,39 Monate (SD \pm 1,79 Monate). Die Zeitintervalle bis zum Rezidiv in beiden Randomisationsarmen sind in den Abbildungen 21 und 22 grafisch veranschaulicht.



Abbildung 21: Zeitintervall zwischen Ablation und dokumentiertem AVNRT-Rezidiv in der Cryoablationsgruppe

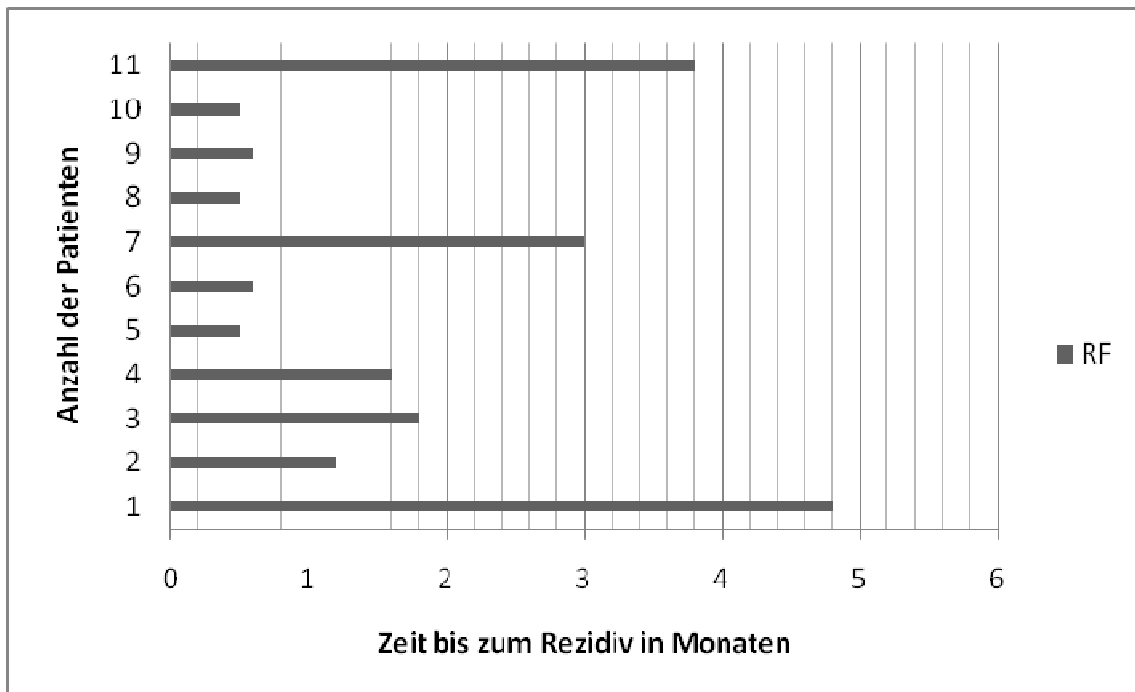


Abbildung 22: Zeit zwischen Ablation und dokumentiertem AVNRT-Rezidiv in der RF-Ablationsgruppe

4.3.3.4 Re-Ablation

In der Cryoablationsgruppe unterzogen sich 16 der 23 von einem AVNRT-Rezidiv betroffenen Patienten einer Re-Ablation. Bis auf eine Ausnahme wurde bei allen Patienten die Re-Ablation mit Radiofrequenzenergie durchgeführt. In allen 16 Fällen war die Re-Ablation primär erfolgreich.

Von den 11 Patienten in der RF-Ablationsgruppe, bei denen ein AVNRT-Rezidiv dokumentiert wurde, ließen 8 Patienten eine erneute EPU mit Re-Ablation durchführen. Bei der Re-Ablation wurde ebenfalls in allen Fällen Radiofrequenzenergie angewendet, der Eingriff war bei allen Patienten primär erfolgreich.

4.3.3.5 Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation im Langzeitverlauf

Insgesamt trat bei einer signifikant höheren Patientenanzahl in der Cryoablationsgruppe im 6-Monats-Langzeitverlauf ein dokumentiertes AVNRT-Rezidiv auf als in der RF-Ablationsgruppe (9,4% vs. 4,4%; $p=0,029$). Das Auftreten von Rezidiven in beiden Randomisationsarmen im Follow-Up-Verlauf ist auch in der Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 23 veranschaulicht.

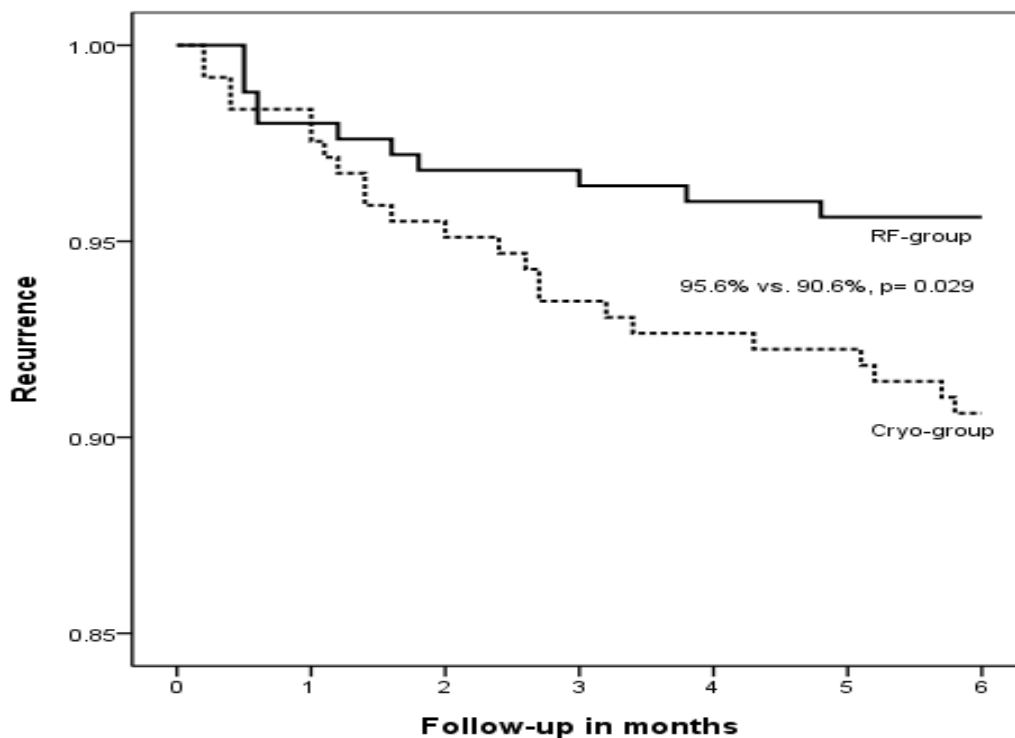


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der AVNRT-Rezidive bei Cryo- und RF-Ablation im 6-Monats-Follow-Up

5 DISKUSSION

5.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Studie ist die bisher größte prospektive randomisierte Studie, die sowohl Kurzzeit- als auch Langzeiterfolge sowie Komplikationen der Katheterablation der langsamen Leitungsbahn (slow pathway) zur definitiven Therapie der AVNRT mit Radiofrequenzenergie im Vergleich zur Cryo-Energie untersucht.

Bezüglich der Patienteneigenschaften gab es in beiden Studiengruppen keine wesentlichen Unterschiede. Bei den AVNRT-Patienten überwiegt laut Literaturangaben das weibliche Geschlecht mit ca. 60-70 %. (8) In unserer Studie lag der Anteil weiblicher Patienten in der Cryoablationsgruppe bei 64,9%, in der RF-Ablationsgruppe bei 66,3% (s. 4.1.2).

Dagres et al. (11) vermuten, dass weibliche Patienten die AVNRT später durch Ablation therapieren lassen als männliche, und stattdessen zunächst eher zu einer konservativen Behandlung tendieren. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Das mittlere Alter der weiblichen Patienten unterschied sich in beiden Randomisationsarmen nicht wesentlich vom mittleren Alter der männlichen Patienten. In früheren Studien wird ein mittleres Alter der AVNRT-Patienten von etwa 44 Jahren beschrieben (8), in unserer Untersuchung lag das mittlere Patientenalter in der Cryoablationsgruppe bei $50,1 \pm 15,1$ Jahren, in der RF-Ablationsgruppe bei $51,5 \pm 15,5$ Jahren.

5.2 Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation im Hinblick auf primären Therapieerfolg, AV-Block und Langzeiterfolg

Der primäre Endpunkt der Studie wurde in der Cryoablationsgruppe von einer signifikant höheren Patientenzahl erreicht als in der RF-Ablationsgruppe (12,6% vs. 6,3%; $p=0,018$). Hervorzuheben ist hierbei, dass in zwei Komponenten des kombinierten

Endpunktes, dem akuten Ablationserfolg (96,8% vs. 98,4%; $p=0,255$) sowie dem Auftreten eines kompletten AV-Blocks (0% vs. 0,4%), keine signifikanten Unterschiede bei den Studienergebnissen beobachtet wurden. Im Langzeitverlauf jedoch wies der Cryoablationsarm eine signifikant höhere Rezidivrate auf als der RF-Ablationsarm (9,4% vs. 4,4%; $p=0,029$).

Die in der Literatur vorhandenen Daten zum akuten Ablationserfolg bei der Ablation der AVNRT mit Cryoenergie sind widersprüchlich. (63, 18, 37, 73, 56, 13, 20, 4) Einige Autoren berichten, dass bei der Cryoablation der AVNRT mit einer 4-mm-Katheterspitze nur mittelmäßige primäre Erfolgsraten erzielt werden (13, 20), während man in neueren Untersuchungsreihen durch die Verwendung einer 6-mm-Spitze am Cryokatheter in 93 bis 99% eine primär erfolgreiche Ablation erreichen konnte. (54, 4, 9) Eine dickere Katheterspitze am Cryokatheter scheint somit einen positiven Effekt auf die akute Erfolgsrate der Cryoablation zu haben, ebenso wie eine längere Ablationsdauer und die Applikation eines Bonus freeze. (63, 18, 37, 56, 13, 20, 4, 14) In unserer Studie wurde bei der Cryoablation eine Katheterspitze der Dicke 6 mm verwendet, eine Ablationszeit von 4 Minuten festgelegt und ein Bonus freeze im Falle einer erfolgreichen Ablation appliziert. Mit dieser Methode haben wir mit 96,8% eine sehr hohe primäre Erfolgsrate erreicht, die auch mit der der RF-Ablation vergleichbar ist (98,4%). Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der randomisierten Pilotstudie des Deutschen Herzzentrums mit 200 eingeschlossenen Patienten (73) sowie einer aktuellen nicht randomisierten Untersuchung von Opel et al. aus dem Jahre 2010, in der es bezüglich des akuten Therapieerfolges keine signifikanten Unterschiede zwischen Cryo- und RF-Ablation gab. (54)

Mit nur einem einzigen Fall eines AV-Block III° mit Notwendigkeit einer Schrittmacher-Implantation in der Radiofrequenzablationsgruppe weist die vorliegende Untersuchung im Vergleich zu bisher publizierten Studien eine sehr niedrige Gesamtinzidenz auf. Die Ergebnisse bestätigen jedoch bereits früher erhobene Daten aus dem Deutschen Herzzentrum München. (16, 73) Im Einklang mit sämtlichen bisher veröffentlichten Arbeiten beobachteten wir in der Cryoablationsgruppe keinen einzigen Fall eines kompletten AV-Blocks. Auch in der Arbeit von Opel et al. aus dem Jahre 2010 (54) ist im Cryoarm kein Fall eines permanenten AV-Blocks beschrieben, im Radiofrequenzarm trat diese Komplikation bei einem vergleichbaren Gesamt-Patientenkollektiv ebenfalls bei einem einzigen Patienten (0,3%) auf. Das Argument,

dass auch ein singulärer Fall eines AV-Blocks III° während RF-Ablation sehr wohl eine ernst zu nehmende schwere Komplikation ist, ist berechtigt. Dennoch war das Risiko eines AV-Blocks bei der Radiofrequenzablation so gering, dass ein möglicherweise bestehender Vorteil der Cryoablation bezüglich der Sicherheit während der Prozedur nicht nachgewiesen werden konnte.

Im 6-Monats-Langzeitverlauf weisen im Cryoablationsarm signifikant mehr Patienten ein Rezidiv der AVNRT auf als im RF-Ablationsarm (9,4% vs. 4,4%; $p=0,029$). Diese Daten stimmen weitestgehend mit den Daten der Pilotstudie dieser Untersuchung (73) sowie auch mit den Ergebnissen der Arbeit von Opel et al. (54) überein, die eine Rezidivrate von 11% im Cryoablationsarm und 3% im RF-Ablationsarm postulierten. In unserer 2004 publizierte Pilotstudie wurde im Unterschied zur aktuellen Arbeit in der Cryoablationsgruppe eine Katheterspitze mit 4 mm statt 6 mm Länge verwendet und auf einen Bonus freeze am Ende der Prozedur verzichtet. Es wurde vermutet, dass diese beiden Parameter zumindest zu einem Teil verantwortlich für die hohe Rezidivrate waren. Daher wurde in der der aktuellen Studie eine 6-mm-Spitze und ein Bonus freeze am Ende jeder erfolgreichen Prozedur eingeführt. Eine Verbesserung des Langzeit-Outcome nach Cryoablation im Vergleich zur RF-Ablation konnte jedoch weiterhin nicht beobachtet werden.

Auch einige weitere Autoren beschreiben bei der Cryoablation eine Langzeit-Rezidivrate zwischen 8 und 20%. (73, 13, 20, 4) Angesichts der signifikant niedrigeren Rezidivraten bei der bewährten Methode der Radiofrequenzablation sind diese Ergebnisse an der Grenze des Akzeptablen und geben Anlass, den Einsatz der Cryoablation zur kurativen Therapie der AVNRT von Grund auf zu überdenken.

Eine wahrscheinliche Ursache für den geringeren Langzeiterfolg der Cryoablation scheint die geringere Größe der endgültigen Läsion zu sein, die durch die Applikation der Cryoenergie im Vergleich zur Radiofrequenzenergie entsteht. Wenn die Temperatur der Katheterspitze auf unter 0°C sinkt, kommt es durch Eiskristallbildung zu einer Fixierung der Katheterspitze an dem anliegenden Gewebe, ein Phänomen, das man Cryoadhärenz nennt. Durch die Cryoadhärenz wird eine Dislokation der Katheterspitze verhindert. Bei der Radiofrequenzablation hingegen verrutscht die Katheterspitze passiv sowie auch herzfrequenz- und atembewegungsabhängig, wodurch zwangsläufig größere Areale ablatiert werden. (73) Typische Radiofrequenz-Ablationskatheter mit einem Durchmesser von 2,2 mm (7 French) und einer 4 mm

dicken distalen Spitzenelektrode erzeugen Läsionen vom 5 bis 6 mm im Durchmesser und einer Tiefe von 2 bis 3 mm. (23, 62) Es wird vermutet, dass bei der Cryoablation, nachdem sich das durch die Ablation hervorgerufene Ödem zurückgebildet hat, eine kleinere endgültige Läsion zurückbleibt als bei der Radiofrequenzablation. Angesichts dieser Punkte stellt sich die Frage, ob es notwendig ist, die Technik der Cryoablation dahingehend zu verändern, dass man im Vergleich zur RF-Ablation eine größere akute Läsion schaffen muss, um eine vergleichbare endgültige Gewebenarbe zu erzielen. Es bleibt zu untersuchen, inwieweit bzw. mit welchen Mitteln es möglich ist, eine solche ausgedehntere Läsion hervorzurufen, ohne das Risiko einer transienten oder gar persistierenden AV-Blockierung signifikant zu erhöhen.

Allerdings bietet das Phänomen der Cryoadhärenz auch einige Vorteile. Zum Einen werden unbeabsichtigte Energieapplikationen am kompakten AV-Knoten oder His-Bündel, die zum Großteil für die Komplikationsrate verantwortlich sind, verhindert. Zum Anderen kann man durch die Fixierung des Katheters an der Ablationsstelle auf eine ständige Kontrolle der Katheterposition mittels Durchleuchtung verzichten und somit die Gesamt-Durchleuchtungszeit reduzieren. (73) Eine solche Reduktion konnte jedoch in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Ein weiterer Grund für die höhere Langzeit-Rezidivrate der Cryoablationstechnik könnte die Tatsache sein, dass die Cryoenergie eine andere Art der akuten Läsion verursacht als der Radiofrequenzstrom. Bei der Cryoablation kommt es zu einer durch intra- und extrazelluläre Eiskristallbildung verursachten dauerhaften Gewebsalteration, die letztendlich über eine Ruptur der Zellmembran in eine Nekrose mündet. Die extrazelluläre Bindegewebsmatrix aus flüssigkeitsarmen Komponenten wie Elastin und Kollagen wird durch die Bildung von Eiskristallen weitgehend unverändert belassen. Die akute, durch Radiofrequenzstrom erzeugte Läsion besteht aus einer zentralen Zone der Koagulationsnekrose, die von einem hämorrhagischen und inflammatorischen Randsaum umgeben ist, das heißt, dass auch das die eigentliche Zielläsion umgebende Gewebe von der Energieapplikation direkt betroffen ist. (28) Die Cryoablation führt also im Gegensatz zur Radiofrequenzablation zu einer homogenen Läsion, bei der das Endothel intakt bleibt und keine ausgedehnte Koagulationsnekrose eintritt. (64) Auf diese Weise bleibt die Gewebestruktur besser erhalten und ermöglicht so eine optimalere und schnellere Zellregeneration. Ob diese Um-

stände letztendlich zu den signifikant unterschiedlichen Studienergebnissen beigetragen haben, ist bisher nicht hinreichend geklärt.

Im zweiten Teil der vorliegenden Studie, der in einer gesonderten Arbeit ausgewertet wird, hat sich weiterhin gezeigt, dass in der Cryoablationsgruppe die Gesamt-Prozedurdauer signifikant länger war als in der RF-Ablationsgruppe (140.5 ± 56.4 Minuten vs. 122.6 ± 43.7 Minuten, $p < 0.001$). Dabei ist die längere Prozedurdauer nicht auf den zeitlichen Mehraufwand durch Aufbau der Cryo-Konsole oder die Installation des Systems zurückzuführen, sondern darauf, dass in den meisten Fällen im Laufe der Ablationsprozedur multiple Cryo-Mappings an diversen Stellen durchgeführt werden müssen, von denen jedes einzelne 3 Minuten in Anspruch nimmt. Das Schmerzempfinden während der Ablationsprozedur, gemessen an einer visuellen 100-Punkte-Schmerzskala, wurde von den Patienten im RF-Ablationsarm signifikant höher empfunden als von den Patienten im Cryoablationsarm (20.3 ± 22.0 Punkte vs. 7.3 ± 13.9 Punkte; $p < 0.001$). (12) Diese Daten stimmen weitgehend mit bereits veröffentlichten Arbeiten überein, die zeigen, dass die Cryoablation sogar in Ablationslokalisationen wie etwa dem cavotrikuspidalen Isthmus, der erfahrungsgemäß als sehr schmerzhaft empfunden wird, geringere Schmerzen während der Prozedur verursacht als die Radiofrequenzablation. Dennoch muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Schmerzwahrnehmung auch in der RF-Ablationsgruppe mit einem Mittelwert von 20 relativ gering ist. Timmermanns et al. berichten von einer Untersuchung, in der das Schmerzempfinden bei der Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus mit der gleichen Schmerzskala wie in unserer Studie ausgewertet wurde. Die Radiofrequenzgruppe erreichte einen Mittelwert von 38, während der Mittelwert in der Cryogruppe < 1 war. (69) Es wird vermutet, dass die Ablationsstelle bei der AVNRT insgesamt nicht in dem Ausmaß schmerzempfindlich ist, wie es an anderen Lokalisationen der Fall ist. Folglich scheint der Vorteil der geringeren Schmerzempfindung, den die Cryoablation gegenüber der Radiofrequenzablation aufweist, bei der Behandlung der AVNRT nicht so sehr ins Gewicht zu fallen wie bei der Ablation anderer Rhythmusstörungen. Es bleibt zu diskutieren, ob die geringere Schmerzempfindung während der Cryoablation die höhere Rezidivrate im Langzeitverlauf sowie die längere Prozedurdauer in einem gewissen Maß aufwiegen kann.

Bemerkenswert ist, dass bei insgesamt 13 Patienten in der Cryoablationsgruppe technische Probleme an der Cryo-Konsole auftraten, die die Ablationsprozedur in die

Länge zogen und in vielen Fällen auch einen Neustart des Systems notwendig machten. Der - nicht signifikante - schlechtere primäre Ablationserfolg in der Cryoablationsgruppe ist bei 3 von 8 Patienten auf einen Ausfall der Cryo-Konsole zurückzuführen, indem die erforderliche Ablationstemperatur von -70°C nicht erreicht werden konnte. In Anbetracht der Tatsache, dass die Cryoablation eine relativ neue und technisch sehr komplexe Methode darstellt, erscheint diese Zahl nicht überaus hoch, jedoch wird sich erst im Laufe der Zeit herausstellen, ob die Cryoablation im klinischen Alltag mit der bewährten, unkomplizierteren und auch relativ günstigeren Methode der Radiofrequenzablation Schritt halten kann.

5.3 Limitationen

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde vor und nach der Ablation nach jeweils demselben Stimulationsprotokoll gearbeitet. Abhängig davon, ob vor der Ablation für die Induktion der AVNRT sympathomimetische Medikamente notwendig waren, wurde nach Abschluss der Prozedur mit oder ohne Einsatz von Sympathomimetika stimuliert. Hiernach kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die systematische Anwendung von Sympathomimetika bei der Stimulation nach der Ablationsprozedur Frührezidive in beiden Gruppen aufgedeckt oder begünstigt wurden.

Für den Follow-Up wurde ein Zeitraum von 6 Monaten bestimmt, dies entspricht weitgehend der Follow-Up-Zeit, die auch für den Großteil der Studien gewählt wurde, die bisher zum Thema Radiofrequenzablation bei AVNRT veröffentlicht wurden. Bereits in diesem Zeitraum zeigte sich in der Cryoablationsgruppe eine signifikant höhere Rezidivrate der AVNRT. Weiterhin beobachteten wir, dass in der Cryoablationsgruppe - im Gegensatz zur RF-Ablationsgruppe - einige Fälle auftraten, bei denen sich ein Rezidiv der Rhythmusstörung erst nach 12 bis 14 Monaten ereignete. Auf der einen Seite ist zu diskutieren, ob zur Erfassung sämtlicher Rezidive für die Follow-Up-Periode ein längerer Zeitraum hätte gewählt werden sollen, auf der anderen Seite hätten die zusätzlich aufgetretenen Rezidivfälle unsere Untersuchungsergebnisse nur noch bestätigt und untermauert.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das Ziel dieser Studie bestand in einem prospektiven, randomisierten Vergleich von Cryoablation und Radiofrequenzablation bei der kurativen Behandlung von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien bezüglich akutem und Langzeit-Therapieerfolg sowie Komplikationsraten.

Die vorliegende Untersuchung hat gezeigt, dass die transvenöse Cryoablation im Vergleich mit der Radiofrequenz-Ablation in der Therapie der AVNRT bei vergleichbaren primären Ablationserfolgen und Komplikationsraten eine signifikant höhere Rezidivrate im Langzeitverlauf aufweist. Der Vorteil des geringeren Schmerzempfindens während der Prozedur wird durch längere Prozedurdauern und das häufigere Auftreten von technischen Problemen im Zusammenhang mit der Konsole wieder aufgewogen.

Zusammenfassend lässt sich aussagen, dass sich die transvenöse Cryoablation angesichts der Ergebnisse dieser Studie als effiziente Behandlungsform der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie gegenüber der Katheterablation mit Radiofrequenzenergie nicht etabliert hat. Die Radiofrequenzablation bleibt daher die Standardmethode zur Behandlung der AVNRT.

Im Deutschen Herzzentrum München, das in dieser Untersuchung den weitaus größten Anteil an Patienteneinschlüssen hat, wird als Konsequenz aus den Ergebnissen dieser Studie die transvenöse Cryoablation zur Therapie der AVNRT nicht mehr routinemäßig eingesetzt. Die Radiofrequenz-Ablation als altbewährte Methode ist weiterhin die Standardform der Katheterablation bei AVNRT. Anwendung findet die Cryoablation noch bei Kindern unter 14 Jahren sowie bei anatomisch schwierigen Spezialfällen.

7 VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN

7.1 Abbildungen

- Abbildung 1** Schematische Darstellung der Leitungsbahnen im AV-Knoten
[aus: Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C: Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. European Heart Journal 25 (2004), 2226-2231]
- Abbildung 2** Schematische Darstellung der AVNRT-Formen
[aus: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”. Editors: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.]
- Abbildung 3** 12-Kanal-EKG einer typischen slow/fast-AVNRT
[aus: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”. Editors: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.]
- Abbildung 4** Laufende Fast/Slow-AVNRT
[aus: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”. Editors: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.]

- Abbildung 5** Slow/Slow-AVNRT
[aus: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”.
Editors: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B.
Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.]
- Abbildung 6** Atrialer Extrastimulus von 310ms; AH- Intervall 146ms; keine AVNRT-Induktion [100 mm/sec]
[aus: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”.
Editors: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B.
Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.]
- Abbildung 7** Atrialer Extrastimulus von 300ms; AH- Intervall 400ms; Induktion einer AVNRT [100mm/sec]
[aus: Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”.
Editors: Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B.
Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.]
- Abbildung 8** Typische Histologie eine Woche nach Radiofrequenzablation. Der Pfeil bezeichnet einen endokardialen Thrombus.
[aus: Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C: Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. European Heart Journal 25 (2004), 2226-2231]
- Abbildung 9** Typische Histologie eine Woche nach Cryoablation
[aus: Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C: Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. European Heart Journal 25 (2004), 2226-2231]

Abbildung 10 Beispiel eines Cryoablations-Katheters Freezor 6mm Xtra 3
[aus: Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C: Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. *European Heart Journal* 25 (2004), 2226-2231]

Abbildung 11 Konsole des Cryoablationssystems
[aus: Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C: Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. *European Heart Journal* 25 (2004), 2226-2231]

Abbildung 12 Quadripolarer Radiofrequenz-Ablationskatheter mit 4 mm Spitzenelektrode (B) und Griff des Katheters (A) mit multidirektionaler Steuerungsmöglichkeit
[aus: Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C: Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. *European Heart Journal* 25 (2004), 2226-2231]

Abbildung 13 Flussdiagramm zum Ablauf der Cryoablation
[aus: Deisenhofer I, Zrenner B, Yin Y, Pitschner HF, Kuniss M, Großmann G, Stiller S, Luik A, Veltmann C, Franck J, Linner J, Estner H, Pflaumer A, Wu J, von Bary C, Ücer E, Reents T, Tzeis S, Fichtner S, Kathan S, Karch M, Jilek C, Ammar S, Kolb C, Liu Z, Haller B, Schmitt C, Hessling G. Cryo- versus Radiofrequency-Energy for the Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (the CYRANO study): Results from a Large Multicenter Prospective Randomized Trial. *Circulation* 2010/970350]

- Abbildung 14** Verteilung von Cryo- und RF-Ablation im Patientenkollektiv
- Abbildung 15** Geschlechterverteilung in der Cryoablationsgruppe
- Abbildung 16** Geschlechterverteilung in der RF-Ablationsgruppe
- Abbildung 17** Altersverteilung in beiden Randomisationsarmen
- Abbildung 18** Verteilung der AVNRT-Typen in den beiden Randomisationsarmen
- Abbildung 19** Fälle mit erreichtem primärem Endpunkt in beiden Randomisationsarmen in Prozent
[aus: Deisenhofer I, Zrenner B, Yin Y, Pitschner HF, Kuniss M, Großmann G, Stiller S, Luik A, Veltmann C, Franck J, Linner J, Estner H, Pflaumer A, Wu J, von Bary C, Ücer E, Reents T, Tzeis S, Fichtner S, Kathan S, Karch M, Jilek C, Ammar S, Kolb C, Liu Z, Haller B, Schmitt C, Hessling G. Cryo- versus Radiofrequency-Energy for the Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (the CYRANO study): Results from a Large Multicenter Prospective Randomized Trial. Circulation AHA 2010/970350]
- Abbildung 20** Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des primären Endpunktes im 6-Monats-Follow-Up
[aus: Deisenhofer I, Zrenner B, Yin Y, Pitschner HF, Kuniss M, Großmann G, Stiller S, Luik A, Veltmann C, Franck J, Linner J, Estner H, Pflaumer A, Wu J, von Bary C, Ücer E, Reents T, Tzeis S, Fichtner S, Kathan S, Karch M, Jilek C, Ammar S, Kolb C, Liu Z, Haller B, Schmitt C, Hessling G. Cryo- versus Radiofrequency-Energy for the Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (the CYRANO study): Results from a Large Multicenter Prospective Randomized Trial. Circulation AHA 2010/970350]
- Abbildung 21** Zeitintervall zwischen Ablation und dokumentiertem AVNRT-Rezidiv in der Cryoablationsgruppe
- Abbildung 22** Zeit zwischen Ablation und dokumentiertem AVNRT-Rezidiv in der RF-Ablationsgruppe

Abbildung 29 Kaplan-Meier-Kurve der AVNRT-Rezidive bei Cryo- und RF-Ablation im 6-Monats-Follow-Up
[aus: Deisenhofer I, Zrenner B, Yin Y, Pitschner HF, Kuniss M, Großmann G, Stiller S, Luik A, Veltmann C, Franck J, Linner J, Estner H, Pflaumer A, Wu J, von Bary C, Ücer E, Reents T, Tzeis S, Fichtner S, Kathan S, Karch M, Jilek C, Ammar S, Kolb C, Liu Z, Haller B, Schmitt C, Hessling G. Cryo- versus Radio-frequency-Energy for the Ablation of Atrioventricular Nodal Reentrant Tachycardia (the CYRANO study): Results from a Large Multicenter Prospective Randomized Trial. Circulation AHA 2010/970350]

7.2 Tabellen

- Tabelle 1** Kardiale Vorerkrankungen in beiden Randomisationsarmen
- Tabelle 2** Kardiovaskuläre Risikofaktoren in beiden Randomisationsarmen
- Tabelle 3** Vor der Ablation eingenommene Medikamente in beiden Randomisationsarmen
- Tabelle 4** Nach der Ablation eingenommene Medikamente in beiden Randomisationsarmen

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, Miura Y, Araki M, Kuroiwa A, Nakashima Y.
Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
Pacing Clin Electrophysiol 20 (1997) 2783-2788
2. Baker JH, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN.
Predictors of recurrent atrioventricular nodal reentry after selective slow pathway ablation.
Am J Cardiol 73 (1994): 765-769
3. Baker P, Wilson F, Johntson F.
The mechanism of auricular paroxysmal tachycardia.
Am Heart J 26 (1943) 435-445
4. Bastani H, Schwieler J, Insulander P, Tabrizi F, Braunschweig F, Kennebäck G, Drca N, Sadigh B, Jensen-Urstad M.
Acute and long-term outcome of cryoablation therapy of typical atrioventricular nodal re-entrant tachycardia.
Europace 2009; 11:1077-1082
5. Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE, Kuck KH, Lerman BB, Miller DD, Shaef-fer CW Jr, Stevenson WG, Tomaselli GF, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Russell RO Jr, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Burgos EF, Cowie M, Deckers JW, Garcia MA, Klein WW, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais JC, Oto A, Smiseth O, Trappe HJ;
American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias—executive sum-

mary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias).

Circulation. 2003; 108:1871-1909

6. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G.
Catheter ablation using radiofrequency energy.
Clin Cardiol 13 (1990) 127-131
7. Calkins H, Prystowsky E, Carlson M, Klein LS, Saul JP, Gillette P.
Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation procedures using closed loop control.
Circulation 90 (1994) 1279-1286
8. Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul P, Shoei KSH, Liem LB, Klein LS, Moser SA, Bloch DA, Gillette P, Prystowsky E.
Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia and the atrioventricular junction.
Circulation 99 (1999) 262-270
9. Chan NY, Mok NS, Lau CL, Lo YK, Choy CC, Lau ST, Choi YC.
Treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia by cryoablation with a 6 mm-tip catheters vs. radiofrequency ablation.
Europace. 2009; 11:1065-1070.
10. Curtis AB, Belardinelli L, Woodard DA, Brown CS, Conti JB.
Induction of atrioventricular node reentrant tachycardia with adenosine: differential effect of adenosine on fast and slow atrioventricular node pathways.
J Am Coll Cardiol 30 (1997) 1778-1784
11. Dagues N, Clague JR, Breithardt G, Borggrefe M.
Significant gender-related differences in radiofrequency catheter ablation therapy.
J Am Coll Cardiol . 42 (2003) 1103-1107
12. Deisenhofer I, Zrenner B, Yin Y, Pitschner HF, Kuniss M, Großmann G, Stiller S, Luik A, Veltmann C, Franck J, Linner J, Estner H, Pflaumer A, Wu J, von Bary C, Ücer E, Reents T, Tzeis S, Fichtner S, Kathan S, Karch M, Jilek C, Ammar S, Kolb C, Liu Z, Haller B, Schmitt C, Hessling G.
Cryo- versus Radiofrequency-Energy for the Ablation of Atrioventricular Nodal

Reentrant Tachycardia (the CYRANO study): Results from a Large Multicenter Prospective Randomized Trial
Circulation AHA 2010/970350

13. De Sisti A, Tonet J, Barakett N, Lacotte J, Leclercq JF, Frank R.
Transvenous Cryoablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a single-centre initial experience study.
Europace. 2007; 9:401-406.
14. Drago F, Silvetti MS, De Santis A, Grutter G, Andrew P.
Lengthier cryoablation and a bonus cryoapplication is associated with improved efficacy for cryothermal catheter ablation of supraventricular tachycardias in children.
J Interv Card Electrophysiol. 2006; 16:191-198.
15. Epstein LM, Lesh MD, Griffin JC, Lee RJ, Scheinman MM.
A direct midseptal approach to slow atrioventricular nodal pathway ablation.
Pacing Clin Electrophysiol 18 (1995): 57-64
16. Estner HL, Ndrepepa G, Dong J, Deisenhofer I, Schreieck J, Schneider M, Plewan A, Karch M, Weyerbrock S, Wade D, Zrenner B, Schmitt C.
Acute and long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia - an analysis of the predictive factors for arrhythmia recurrence.
Pacing Clin Electrophysiol 28 (2) (2005) 102-110
17. Fischbach PS, Saarel EV, MacDonald D.
Transient atrioventricular conduction block with cryoablation following normal cryomapping.
Heart Rhythm 2004 (1): 554-557.
18. Friedman PL, Dubuc M, Green MS, Jackman WM, Keane DT, Marinchak RA et al.
Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective "Frosty" trial.
Heart Rhythm 2004; 1:129-138.
19. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G.

Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: a therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia.

N Engl J Med 306 (1982) 194-200

20. Gupta D, Al-Lamee RK, Earley MJ, Kistler P, Harris SJ, Nathan AW, Sporton SC, Schilling RJ.

Cryoablation compared with radiofrequency ablation for atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: analysis of factors contributing to acute and follow-up outcome.

Europace. 2006; 8:1022-1026.

21. Haines DE, Verow AF.

Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium.

Circulation 82 (1990) 1034-1038

22. Haines DE, Watson DD.

Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall.

Pacing Clin Electrophysiol 12 (1989) 962-976

23. Haines DE, Watson DD, Verow AF.

Electrode radius predicts lesion radius during radiofrequency energy heating. Validation of a proposed thermodynamic model.

Circ Res. 67 (1990) 124-129

24. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF.

Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy.

Circulation 85 (1992): 2162-2175

25. Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P, Saoudi N, Guillem JP, Blanchot P.

Closed-chest Ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.

N Eng J of Med 20 (1989) 426-433

26. Hamdan MH, Page RL, Scheinman MM.

Diagnostic approach to narrow complex tachycardia with VA block.

- Pacing Clin Electrophysiol 20 (1997): 2984-2988
27. Herold Gerd und Mitarbeiter.
Innere Medizin – eine vorlesungsorientierte Darstellung. Kapitel „AV-Knoten-Reentry-Tachykardie“.
Gerd Herold, Köln, 2007.
28. Huang SK, Graham AR, Wharton K.
Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations.
Pacing Clin Electrophysiol 11 (1988) 449-459
29. Linuma H, Dreifus LS, Mazgalev T, Price R, Michelson EL. Role of the perinodal region in atrioventricular nodal reentry : evidence in an isolated rabbit heart preparation.
J Am Coll Cardiol 2 (1983) 465-473
30. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI et al.
Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction.
N Engl J Med 327(1992): 313-318
31. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitall B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M.
Selective transcatheter ablation of the fast and the slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
Circulation 85 (1992) 1318-1328
32. Jentzer JH, Goyal R, Williamson BD, Man KC, Niebauer M, Daoud E, Strickberger SA, Hummel JD, Morady F.
Analysis of junctional ectopy during radiofrequency ablation of the slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
Circulation 90 (1994) 2820-2826
33. Josephson ME, Kastor JA.
Paroxysmal supraventricular tachycardia: Is the atrium a necessary link? Circulation 54 (1976): 430-435
34. Josephson ME, Wellens HJ.
Differential diagnosis of supraventricular tachycardia.
Cardiol Clin 8 (1990) 411-442

35. Karow Thomas, Lang-Roth Ruth.
Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie – vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden.
17. Auflage, Thomas Karow Verlag 2009.
36. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ.
Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit.
Circulation 85 (1992): 1675-1688
37. Kimman GP, Theuns DA, Szili-Torok T, Scholten MF, Res JC, Jordaens LJ.
CRAVT: a prospective, randomized study comparing transvenous cryothermal and radiofrequency ablation in atrioventricular nodal re-entrant tachycardia.
Eur Heart J 2004; 25: 2232–2237.
38. Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, Sirois MG, Santoianni D, Dubuc M.
Lower Incidence of Thrombus Formation With Cryoenergy versus Radiofrequency Catheter Ablation
Circulation 2003; 107: 045- 2050
39. Langberg JJ, Borganelli SM, Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Calkins H, Morady F.
Delayed effects of radiofrequency energy on accessory atrioventricular connections.
Pacing Clin Electrophysiol 16 (1993) 1001-1005
40. Langberg JJ, Calkins H, el-Atassi R, Borganelli M, Leon A, Kalbfleisch SJ, Morady F.
Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways.
Circulation 86 (1992) 1469-1474
41. Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, el-Atassi R, Leon A, Borganelli M, Kalbfleisch SJ, Morady F.
Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation.
J Am Coll Cardiol 19 (1992) 1588-1592

42. Lin Yj, Tai CT, Chiang CE, Lee KT, Yuniadi Y, Hunag BH, Liu TY, Lee PC, Kuo JY, Chen SA.
Mechanism of repolarisation change during initiation of supraventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 15 (2004) 1233-1237
43. Lindsay BD, Chung MK, Gamache MC, Luke RA, Schechtman KB, Osborn JL, Cain ME.
Therapeutic end points for the treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia by catheter-guided radiofrequency current.
J Am Coll Cardiol 22 (1993): 733-740
44. Manolis AS, Wang PJ, Estes NA.
Radiofrequency ablation of slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Do arrhythmia recurrences correlate with persistent slow pathway conduction or site of successful ablation?
Circulation 90 (1994): 2815-2819
45. Mendez C, Moe GK.
Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart.
Circ Res 19 (1966) 378-393
46. Mitrani RD, Klein LS, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM.
Radiofrequency ablation for atrioventricular node reentrant tachycardia: comparison between fast (anterior) and slow (posterior) pathway ablation.
J Am Coll Cardiol 21 (1993): 432-441
47. Morady F.
Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state-of-the-art.
J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:124 –139.
48. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, Preminger M, Zado E, Gottlieb CD, Marchlinski FE.
Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: Narrowing the anatomical location for successful ablation.
Am Heart J 131 (1996): 930-936
49. Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Arruda M, Santoro I, Hazlitt HA, Abdalla I, Singh A, Gossinger H et al.
Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential.

- Circulation 88 (1993): 2607-2617
50. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM.
Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation.
Circulation 91 (1995) 2264-2273
51. Nath S, Lynch C III, Whayne JG, Haines DE.
Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation.
Circulation 88 (1993) 1826-1831
52. Nath S, Whayne JG, Kaul S, Goodman NC, Jayaweera AR, Haines DE.
Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow: possible mechanism for late electrophysiological outcome.
Circulation 89 (1994) 2667-2672
53. Okumura Y, Watanabe I, Oshikawa N, Masaki R, Okubo K, Hashimoto K, Kofune T, Yamada T, Wakita R, Takagi Y, Saito S, Ozawa Y, Kanmatsuse K.
Noninvasive diagnosis of dual AV nodal physiology in patients with AV nodal reentrant tachycardia by adenosine triphosphate test.
Jpn Heart J. 44 (2003) 655-66
54. Opel A, Murray S, Kamath N, Dhinoja M, Abrams D, Sporton S, Schilling R, Earley M.
Cryoablation versus radiofrequency ablation for treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: cryoablation with 6-mm-tip catheters is still less effective than radiofrequency ablation.
Heart Rhythm. 2010; 7:340-343.
55. Rosen KM, Mehta A, Miller RA.
Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man.
Am J Cardiol 33 (1974) 291-294
56. Sandilands A, Boreham P, Pitts-Crick J, Cripps T.
Impact of cryoablation catheter size on success rates in the treatment of atrioventricular nodal re-entry tachycardia in 160 patients with long-term follow-up.
Europace. 2008; 10:683-686.
57. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R.

Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.

JAMA. 248 (1982) 851-855

58. Schmitt C, Deisenhofer I, Zrenner B.

Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias – A Practical Approach. Chapter 5: “Atrioventricular nodal reentrant tachycardia”.

Steinkopff Verlag Darmstadt, 2006.

59. Schneider Christine.

Das EPU-Labor – Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung.

1. Auflage, Steinkopff Verlag Darmstadt, 2005.

60. Schwacke H, Brandt A, Rameken M, Vater M, Fischer F, Senges J, Seidl K.

Long-term outcome of AV node modulation in 387 consecutive patients with AV nodal reentrant tachycardia.

Z Kardiol 91 (2002): 389-395

61. Simmers TA, de Bakker JMT, Wittkampf FHM, Hauer RNW.

Effects of heating with radiofrequency power on myocardial impulse conduction: is radiofrequency ablation exclusively thermally mediated?

J Cardiovasc Electrophysiol 7 (1996) 243-247

62. Simmers TA, Wittkampf FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO.

In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation.

Pacing Clin Electrophysiol 17 (1994) 523-531

63. Skanes A, Dubuc M, Klein G, Thibault B, Krahn AD, Yee R, Roy D, Guerra P, Talajic M.

Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia.

Circulation 2000; 102:2856–2860.

64. Skanes AC, Klein G, Krahn A, Yee R.

Cryoablation: potentials and pitfalls.

J Cardiovasc Electrophysiol 2004; 15:S28–S34.

65. Strohmer B, Schernthaner C, Pichler M.

Paroxysmal supraventricular tachycardia with persistent ventriculoatrial block.

J Cardiovasc Electrophysiol 14 (2003): 90-93

66. Sung, RJ, Elser, B, McAllister, RG Jr.

- Intravenous verapamil for termination of reentrant supraventricular tachycardias: intracardiac studies correlated with plasma verapamil concentrations.
Ann Intern Med 93 (1980) 682-689
67. Tebbenjohanns J, Niehaus M, Korte T, Drexler H.
Noninvasive diagnosis in patients with undocumented tachycardias: value of the adenosine test to predict AV nodal reentrant tachycardia.
J Cardiovasc Electrophysiol. 10 (1999) 916-923
68. Thibault B, de Bakker JM, Hocini M, Loh P, Wittkamp FH, Janse MJ.
Origin of heat-induced accelerated junctional rhythm.
J Cardiovasc Electrophysiol 9 (1998) 631-641
69. Timmermans C, Ayers GM, Crijns HJ, Rodriguez LM.
Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial flutter with emphasis on pain perception.
Circulation 2003; 107:1250-1252
70. Wang CC, Yeh SJ, Wen MS, Hsieh IC, Lin FC, Wu D.
Late clinical and electrophysiologic outcome of radiofrequency ablation therapy by the inferior approach in atrioventricular node reentry tachycardia. Am Heart J 128 (1994): 219-226
71. Wetzel U, Hindricks G, Dorszewski A, Schirdewahn P, Gerds-Li JH, Piorkowski C, Kobza R, Tanner H, Kottkamp H.
Electroanatomic mapping of the endocardium. Implication for catheter ablation of ventricular tachycardia.
Herz 28 (2003): 583-590
72. Wu D, Denes P, Amat-Y-Leon F, Dhingra R, Wyndham CR, Bauernfeind R, Latif P, Rosen KM.
Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia.
Am J Cardiol 41 (1978) 1045-1051
73. Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C.
Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study.
European Heart Journal 25 (2004), 2226-2231

9 DANK

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich zunächst ganz herzlich bei Frau Priv.-Doz. Dr. I. Deisenhofer bedanken für die Überlassung dieses sehr interessanten Themas und die Unterstützung in allen Phasen, in denen diese Arbeit entstanden ist.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Zrenner, der mich in der Anfangsphase der Datenerhebung ebenfalls nach Kräften unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei der Study Nurse des Deutschen Herzzentrums München, Frau Susanne Kathan, für ihre Mithilfe bei der Erhebung der Follow-Up-Daten.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der sieben an dieser Studie beteiligten Zentren, die bei der Datenerhebung für diese Arbeit mitgewirkt haben (Deutsches Herzzentrum München, Universitätskliniken Mannheim und Ulm, Städtisches Klinikum Karlsruhe, Krankenhaus Landshut-Achdorf, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing, China).

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner Dissertations-Partnerin, Kollegin und Freundin Julia Franck für die fantastische Zusammenarbeit und die Tatsache, dass sie immer da ist, wenn man sie braucht.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Mama Anneliese, die mir ausnahmslos in allen Lebenslagen zur Seite steht und mir nicht zuletzt auch das Medizinstudium ermöglicht hat, sowie meinem Bruder Albert für unzählige Korrekturlesungen dieser Arbeit.

Abschließend möchte ich noch ein ganz herzliches Dankeschön aussprechen an meinen langjährigen Freund Harald Hühns für seine bedingungslose Unterstützung, seine Zuwendung auch in schwierigen Zeiten und seine unerschöpfliche Geduld.

10 LEBENS LAUF

Name	Hühns, geb. Linner
Vorname	Julia Daniela
Geburtsdatum	15.01.1984
Geburtsort	Landshut
Schulbildung	1990-1992 Grundschule Dorfen 1992-1994 Grundschule St. Wolfgang 1994-2003 Gymnasium Dorfen 2003 Abitur, Note 1,5
Studium	2003-2005 Vorklinischer Studienabschnitt, Doppel- immatrikulation TU und LMU München 09/2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote 2,5 2005-2009 Klinischer Studienabschnitt, TU München 12/2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote 1,5 13.01.2010 Approbation als Ärztin
Berufliche Laufbahn	seit 01.02.2010 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Kreisklinik Ebersberg