

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen**

**Deutsches Herzzentrum München**

**(Direktor: Univ.- Prof. Dr. H. Schunkert)**

**Die Integration von individuellen anatomischen 3D-  
Rekonstruktionen aus Mehrschicht- Computertomographien in  
das elektro-anatomische CartoMerge™-System bei der  
Radiofrequenzablation von paroxysmalem und persistierendem  
Vorhofflimmern**

**Yella Constance Rottländer**

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades  
eines**

**Doktors der Medizin**

**genehmigten Dissertation.**

<b>Vorsitzender:</b>	<b>Univ.- Prof. Dr. E. J. Rummeny</b>
<b>Prüfer der Dissertation:</b>	<b>1. apl. Prof. Dr. I. V. Deisenhofer</b>
	<b>2. Univ. - Prof. Dr. H. Schunkert</b>

**Die Dissertation wurde am 27.05.2013 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.07.2014 angenommen.**

Für meine Söhne Amiel und Leon.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Ankürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Vorhofflimmern</b> .....	<b>7</b>
2.1. Prävalenz und Prognose .....	7
2.2. Ätiologie .....	8
2.3. Pathophysiologie .....	10
2.4. Klassifikation .....	11
2.5. Therapie Vorhofflimmern .....	12
2.5.1. Management .....	12
2.5.2. Katheterablation .....	13
2.5.2.1. Indikation zur Katheterablation .....	13
2.5.2.2. Technik der Katheterablation .....	14
2.5.3. Behandlungsstrategien .....	15
2.5.3.1. Substratmodifikation .....	15
2.5.3.2. Triggerelimination .....	15
2.5.3.3. Pulmonalvenenisolation .....	15
2.5.4. Therapieerfolg .....	15
2.5.5. Komplikationen der Katheterablation .....	16
<b>3. Bildgebende Verfahren</b> .....	<b>17</b>
3.1. Fluoroskopische Verfahren .....	17
3.1.1. Röntgenkontrolle .....	17
3.1.2. Computertomographie (CT) .....	17
3.2. Nicht-fluoroskopische Verfahren .....	17
3.2.1. Beispiel nicht-fluoroskopisch: Das CartoXP™- System .....	18
3.2.2. Das CartoMerge™- Modul .....	18
<b>4. Fragestellung</b> .....	<b>18</b>
<b>5. Methode</b> .....	<b>19</b>
5.1. Das CartoXP- System .....	20
5.1.1. Katheterlokalisierung .....	20
5.1.2. Das Basic-Mappingkonzept .....	21
5.1.2.1. Cardiac Gating .....	22
5.1.2.2. Annotation .....	22
5.1.2.3. Catheter Stability .....	23
5.1.3. Rekonstruktion der Herzkammer - Das Erstellen des Maps .....	23
5.1.3.1. Smooth Reconstruction .....	23
5.1.3.2. Colour Interpolation .....	24
5.1.3.3. Fill Threshold .....	24
5.1.3.4. Scar Reconstruction .....	24
5.1.4. Punkte für das Map .....	25
5.1.5. Die verschiedenen Maps .....	25
5.1.6. Displaying Maps .....	26
5.2. Bildintegration, das CartoMerge™- Modul .....	26
5.2.1. CT/MRT Bildgebung .....	27
5.2.2. Import der Rohdaten .....	27
5.2.3. Segmentation .....	27
5.2.4. Image Registration .....	28

5.2.4.1. Landmark Registration .....	29
5.2.4.2. Visual Alignment .....	30
5.2.4.3. Surface Registration .....	30
5.2.5. Match Statistics – Prüfen der Registrierung .....	30
5.2.6. Registration Match View .....	31
5.2.7. Überprüfung über die Katheterlokalisierung .....	31
5.2.8. Manual Alignment .....	31
5.3. Patientenkollektiv .....	32
5.4. Arbeitsweise .....	32
5.5. Untersuchungen – Die verschiedenen Tests .....	33
5.5.1. Test 0 - Automatisches Merging über Surface Registration .....	33
5.5.2. Test 1 - Registration mit einem Landmarkpaar .....	34
5.5.3. Test 2 - Registration mit drei Landmarkpaaren .....	34
5.6. Statistik .....	34
5.6.1. t-Test für gepaarte Stichproben .....	35
5.6.2. Korrelationskoeffizient .....	35
<b>6. Ergebnisse .....</b>	<b>36</b>
6.1. Mittelwerte .....	36
6.2. Test 1 im Vergleich zu Test 2 .....	37
6.3. Test 1 im Vergleich zu Test 0 .....	37
6.4. Korrelation zwischen Anzahl der verwendeten Punkte im Map und dem durchschnittlichen Abstand eines Landmarkpaares (Test 1) .....	38
6.5. Korrelation zwischen dem Volumen des linken Vorhofes und dem durchschnittlichen Abstand eines Landmarkpaares (Test 1) .....	39
<b>7. Diskussion .....</b>	<b>40</b>
7.1. Registration über „Surface Registration“ - Test 0 .....	41
7.2. Der Vergleich zwischen der Registration mit einem (Test 1) und mit 3 Landmarkpaaren (Test 2) .....	42
7.3. Korrelation zwischen Anzahl der verwendeten Punkte im Map und dem durchschnittlichen Abstand eines Landmarkpaares (Test 1) .....	42
7.4. Korrelation zwischen dem Volumen des linken Vorhofes und dem durchschnittlichem Abstand eines Landmarkpaares (Test 1) .....	43
7.5. Fallstricke und systemimmanente Eigenheiten in der Anwendung von der CT-Bildintegration in das EAM .....	43
7.6. Ausblicke in der Anwendung von CT-Bildintegration in das EAM .....	44
<b>8. Zusammenfassung .....</b>	<b>45</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>47</b>
<b>Abbildungen .....</b>	<b>51</b>
<b>Tabellen .....</b>	<b>52</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>53</b>

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
Aver	Durchschnitt
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
CS	Koronarsinus
CT	Computertomographie
EAM	dreidimensionale elektroanatomische Rekonstruktion (Synonym zu Map)
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	elektrophysiologische Untersuchung
ESC	European Society of Cardiology
KHz	Kilohertz (tausend Zyklen per Sekunde)
LA	linker Vorhof
LAT	lokale Aktivierungszeit
LV	linker Ventrikel
Map	mathematisch berechnete Darstellung der Herzzinnenräume (Synonym zu EAM)
Max	maximaler Abstand
Min	minimaler Abstand
Mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
Pts	Punkte
PV	Pulmonalvenen
SOI	Structures of Interest
St. Deviation	Standardabweichung des Abstandes
TU	Technische Universität
VHF	Vorhofflimmern
VOI	Volume of Interest
X-Achse	Abszissenachse
Y- Achse	Ordinatenachse
2D	Darstellung in 2 Ebenen
3D	Darstellung in 3 Ebenen

## 1. Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und tritt in 1-2% der Allgemeinbevölkerung auf, wobei die Prävalenz mit zunehmendem Lebensalter ansteigt. Während vor dem 40. Lebensjahr weniger als 1% der Bevölkerung betroffen sind, liegt die Prävalenz im Alter von 55-65 Jahren schon 3-4%. Bei Menschen >80 Jahren sind es >10%. Bei zunehmender Lebenserwartung der Bevölkerung spricht man deshalb inzwischen auch salopp von einer Volkserkrankung.

Vorhofflimmern ist unter anderem mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Gerade jüngere Patienten mit paroxysmalem VHF häufig an innerer Unruhe, Herzklopfen und Angstattacken. Des Weiteren klagen Patienten über Dyspnoe und Synkopen. Somit beeinträchtigt VHF nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität. Zur Therapie bei rezidivierendem paroxysmalem oder persistentem VHF kann eine Katherterablation durchgeführt werden. Hierbei werden im Herzgewebe punktförmige Verödungsnarben (Ablationsläsionen) induziert, die die unphysiologische Ausbreitung der elektrischen Impulse beim VHF verhindern oder zumindest einschränken.

Die Entstehungsorte für die unphysiologische Erregungsausbreitung finden sich meist im linken Vorhof (LA) und den Pulmonalvenen. Da diese anatomisch sehr variabel sind, hat es sich als hilfreich erwiesen ca. 1-2 Tage vor der geplanten Ablationsprozedur ein computertomographisches Bild (CT) vom Herzen zu erstellen. Mit dieser Untersuchung lässt sich unter anderem die genaue Lage der Pulmonalvenen feststellen. Zudem bietet dieses Verfahren inzwischen die Möglichkeit einer räumlichen Darstellung in 3 Ebenen (3D), was für die Planung der Ablationsführung von großem Nutzen ist. Im Laufe der Zeit wurden weitere Verfahren zur non-fluoroskopischen dreidimensionalen Darstellung des Herzens erprobt.

Gegenstand dieser Arbeit ist das Carto™ XP System mit seinem zusätzlichen Bildintegrationsmodul CartoMerge™ der Firma Biosense Webster, das weltweit erste elektroanatomische Navigationssystem. Dieses System erstellt mathematisch berechnete Landkarten (Maps) der Herzinnenräume und erlaubt die Echtzeitdarstellung der Katheterspitze während der Ablationsbehandlung. Das virtuell erzeugte Bild der Herzstruktur ist dreidimensional und stellt die myokardialen Potentiale sowie die Erregungsverläufe dar. Das zusätzliche Bildintegrationsmodul CartoMerge™ war das erste System, das es ermöglichte, das im Vorfeld erstellte CT in die dreidimensionale elektroanatomische Rekonstruktion (EAM oder „Map“) zu integrieren. Es erlaubte somit erstmalig eine Kontrolle über das virtuelle Map in Kombination mit der Darstellung des

---

Ablationskatheters in Echtzeit.

CartoMerge™ stellt für die Bildintegration (oder das „Merging“) 3 verschiedene Funktionen zur Verfügung. Zur Überprüfung wird für jede gewählte Funktion eine Statistik angeboten, die den Abstand zwischen den Markierungspunkten (Landmarks) in der elektroanatomischen Rekonstruktion und die des CT- Bildes anzeigt. Im klinischen Ablauf ist es aus zeitlichen Gründen nicht möglich, die verschiedenen Optionen und die dazu angebotene Statistik mit einander zu vergleichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, retrospektiv alle bis dato erstellten Maps aus einem definiertem Patientenkollektiv des Deutschen Herzzentrums München mit verschiedenen Bildintegrationen (Registationen/Mergingfunktionen) mit einander zu vergleichen und auf ihre Anwendbarkeit und Passgenauigkeit hin zu überprüfen.

Weiterhin sollte untersucht werden, welche Maps sich am besten für das Merging eignen. Endziel der vorliegenden Arbeit war es einen möglichst effizienten Ablauf in der Handhabung des Programms CartoXP™ herauszuarbeiten.

## **2. Vorhofflimmern**

Wie eingangs bereits erwähnt ist Vorhofflimmern die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung und tritt in 1-2% der Allgemeinbevölkerung auf. Die Erkrankung ist unter anderem mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität sowie reduzierter linksventrikulärer (LV) Funktion verbunden. Man kann davon ausgehen, dass 20-30% aller cerebralen Ischämien (Schlaganfälle oder transitorisch-ischämische Attacken) auf kardiale Embolien bei Vorhofflimmern zurückzuführen sind. [21] Bis zu diesem Zeitpunkt bleibt die Rhythmusstörung oft unerkannt, da etwa ein Drittel der VHF-Episoden asymptomatisch sind. Auf der anderen Seite leiden gerade jüngere Patienten mit paroxysmalem VHF häufig an innerer Unruhe, Herzklopfen und Angstattacken. Des Weiteren klagen Patienten über Dyspnoe und Synkopen. Die negativen Auswirkungen von VHF auf die Lebenserwartung, aber auch die Lebensqualität sind folglich nicht zu unterschätzen. [17]

### **2.1. Prävalenz und Prognose**

Durch die epidemiologischen Vorgaben wird es zu einem weiteren Anwachsen von Patienten mit Vorhofflimmern in den nächsten Jahrzehnten kommen. In Deutschland kann man etwa von einer Million Betroffenen ausgehen [44], während in den USA ca. 2,3 Millionen erkrankt sind. [21] Man erwartet dort, dass die Anzahl der Patienten mit VHF bis zum Jahre 2050 auf 10 Millionen ansteigt. [43]

Die Prävalenz von Vorhofflimmern steigt vor allem mit zunehmendem Lebensalter. Während vor dem 40. Lebensjahr weniger als 1% der Bevölkerung betroffen sind, liegt die Prävalenz im Alter von 55-65 Jahren schon 3-4%. Bei Menschen >80 Jahren sind es >10% Männer sind dabei häufiger betroffen als Frauen. Darüber hinaus tritt VHF gehäuft bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus auf. [16, 30] Bei ca 10 % der Patienten mit VHF wird derzeit keine ursächliche Erkrankung festgestellt („lone AF“). [16, 56]

Laut der Framingham-Studie ist die Mortalität bei Patienten mit VHF um das 1,5 bis 1,9-fache gesteigert. [5, 68] Dies liegt vor allem am erhöhten Risiko ein thromboembolisches Ereignis zu erleiden. Die jährliche Schlaganfallhäufigkeit bei Vorhofflimmern ist beim alleinigen Vorhofflimmern mit 1 % pro Jahr am geringsten und steigt auf 12 % pro Jahr bei den Patienten, die unter Vorhofflimmern bereits einen Schlaganfall oder eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) erlitten haben. Das erwartete 5-Jahres-Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmern lässt sich nach dem so genannten Framingham-Risiko-Score einigermaßen abschätzen. Es liegt ohne Blutgerinnungshemmung bei den über 70-jährigen Patienten je nach Risikoprofil bei 20 bis 30 % pro 5 Jahre. [9]

Der CHADS<sub>2</sub>- Score und der CHADS<sub>2</sub>-VASc Score sind weitere Hilfsmittel zur Risikoabschätzung. [39] Im klinischen Alltag lässt sich hiermit bei vorhandenem Vorhofflimmern schnell abschätzen, wie hoch das statistische Risiko ist, einen Schlaganfall zu erleiden. Nach diesen Scores richtet sich auch die Wahl der Primär- oder Sekundärprophylaxe mit oraler Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmern.

## **2.2. Ätiologie**

Vorhofflimmern entsteht infolge einer heterotopen, also nicht-physiologischen, kreisenden Erregungsbildung. Sie geht einher mit ungeordneten, meist hochfrequenten Vorhofaktionen (350-600/min) und einer Desynchronisation der atrio-ventrikulären Überleitungen. So führt VHF zu absoluter Arrhythmie und einer meist tachykarden Kammeraktion. Durch die viel zu schnelle Vorhofaktion findet aus hämodynamischer Sicht keine effektive Vorhofkontraktion mehr statt.

---

Als Hauptursachen des Vorhofflimmerns gelten

- Primär:
  - ohne erkennbare Ursache (idiopathisch)
  - ohne erkennbare Grunderkrankung (lone atrial fibrillation)
  - anatomische Veränderungen oder Fehlbildungen (wie z.B. Klappenitien)
  - genetische Dispositionen
- Sekundär:
  - Vergrößerung des Herzvolumens oder hypertrophes Myokard durch arterielle Hypertonie
  - Verlust von funktionsfähigem Myokard durch Myokardinfarkt oder Operationen am Thorax und am Herzen selbst (z. B. Bypass)
  - Durchblutungsstörungen bei koronarer Herzkrankheit
  - bakteriell, viral oder autoimmunbedingte entzündliche Veränderungen wie Perikarditis, Myokarditis und Endokarditis
  - Hyperthyreose
  - Alkoholintoxikation
  - Medikamente (z.B. Trimipramin, L-Thyroxin)
  - Lungenembolie (Rechtsherzbelastung)

Je nach Entstehungsort können elektrophysiologisch vor allem zwei Mechanismen identifiziert werden:

- hochfrequente fokale atriale Tachykardien, die ihren Ursprung oft in einer oder mehreren Lungenvenen haben. So genannte Triggerarrhythmien
- kreisende Erregungen, die auf der Basis von elektrophysiologischen Eigenschaften des Myokards die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF fördern, das sog. Substrat.

Auch Vorhofflattern, die Beeinflussung der Herzfrequenz durch das vegetative Nervensystem und andere supraventrikuläre Arrhythmien, können zu VHF führen. Alle oben genannten Ursachen, sowie Vorhofflimmern selbst führen zu Anpassungsvorgängen in den Vorhöfen (atrial remodelling), die ihrerseits wieder zu Vorhofflimmern führen.

### 2.3. Pathophysiologie

Vorhofflimmern wird im EKG diagnostiziert. Es zeigt sich ein P-Wellen-Verlust mit gleichzeitigen, um die isoelektrische Achse fibrillierende Wellen von wechselnder Frequenz.

Studien haben gezeigt, dass diese Herzrhythmusstörung ihren Ursprung hauptsächlich im linken Atrium hat. [21-23, 28, 38] Dabei wurden vor allem die Pulmonalvenen als der häufigste Ursprungsort ektooper Erregungsbildung herausgearbeitet. In der Übergangsregion der Venen zur Muskulatur des Vorhofes finden sich segmental angeordnete Muskelstränge. Sie verbinden beide Strukturen und können durch ihre besondere elektrophysiologische Beschaffenheit ektope Erregungen fördern. [10, 12, 63]

Einen interessanten, wenn auch nicht allgemein akzeptierten Mechanismus präsentieren Pachon et al. [53] In dieser Arbeit werden zwei Typen von atrialem Muskelgewebe unterschieden. Es handelt sich zum einen um so genanntes kompaktes und zum anderen um fibrillierendes Myokard. Das kompakte Myokard zeichnet sich aus durch eine normale Überleitung, eine große Anzahl zellulärer Verbindungen sowie durch lang anhaltende Refraktärzeiten. Fibrillierendes Myokard hingegen zeigt eine ungerichtete, unkoordinierte Überleitung und weniger zelluläre Verbindungen. Durch einen verminderten Einstrom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen in die Muskelzellen der Vorhöfe zeigen sich hier zudem kurze Refraktärzeiten. Der verminderte  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom führt zusätzlich zu einem Verlust an Kontraktionskraft der Vorhofmuskulatur.

Kompaktes Myokard ist der vorherrschende Muskeltyp des Herzens. Fibrillierendes Myokard findet sich vor allem in den Grenzbereichen. Dazu gehören Veneneingänge, das Vorhofseptum, das linksatriale Dach, die nervalen Verbindungen und pathologisch verändertes Gewebe. Kompaktes Myokard kann sich bei pathologischen Vorgängen in fibrillierendes Myokard umwandeln was dann als atriales Remodelling bezeichnet wird. Dieses Myokard zeigt während des Flimmerns eine höhere Frequenz mit relativ geringerer Kontraktionskraft als das umgebende kompakte Myokard. Eine andere Studie von Sanders et al. zeigte, dass hochfrequente Aktivitäten eine wichtige Rolle beim Fortbestehen von paroxysmalem Vorhofflimmern spielen. [57]

Ein ebenso wichtiger pathophysiologischer Aspekt scheint die Fibrosierung des Myokards zu sein. Histologische Untersuchungen atrialer Gewebeproben von Patienten mit Vorhofflimmern zeigten inselartig angeordnetes, normales atriales Gewebe umgeben von elektrisch isolierenden Narben. Diese scheinen verantwortlich zu sein für die ungeordnete Erregungsleitung in den Vorhöfen. [47] Die meisten der oben genannten primären und

sekundären Ursachen für die Entstehung von VHF bewirken Umbauprozesse (als Remodelling beschrieben), die letztendlich auch zur Fibrosierung des atrialen Myokards führen. [1,4] VHF begünstigende Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, oder Diabetes fördern diese Entwicklung ebenfalls. [16, 37]

## 2.4. Klassifikation

Man unterscheidet langsames (bradykardes), normofrequentes und schnelles (tachykardes) Vorhofflimmern. Je nach Pulsfrequenz wird in Bradyarrhythmia absoluta (Puls unter 50 /min), normofrequente absolute Arrhythmie (Puls 50 bis 100 Schläge/min) und Tachyarrhythmia absoluta (Puls über 100/min) unterschieden. Letzteres ist die weitaus häufigste Form.

Die gängigste Klassifikation richtet sich nach dem international anerkannten Standard der American Heart Association (AHA), des American College of Cardiology (ACC) und der European Society of Cardiology (ESC) und hat vor allem wichtige therapeutische Konsequenzen. [18] Sie teilt Vorhofflimmern ein in:

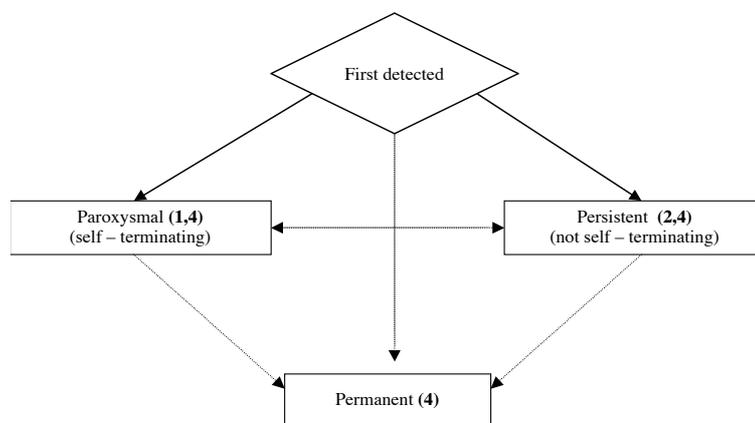


Abb. 1 - Klassifikation Vorhofflimmern (VHF)

- erstmals entdecktes Vorhofflimmern
- paroxysmales Vorhofflimmern
- persistierendes Vorhofflimmern
- permanentes Vorhofflimmern

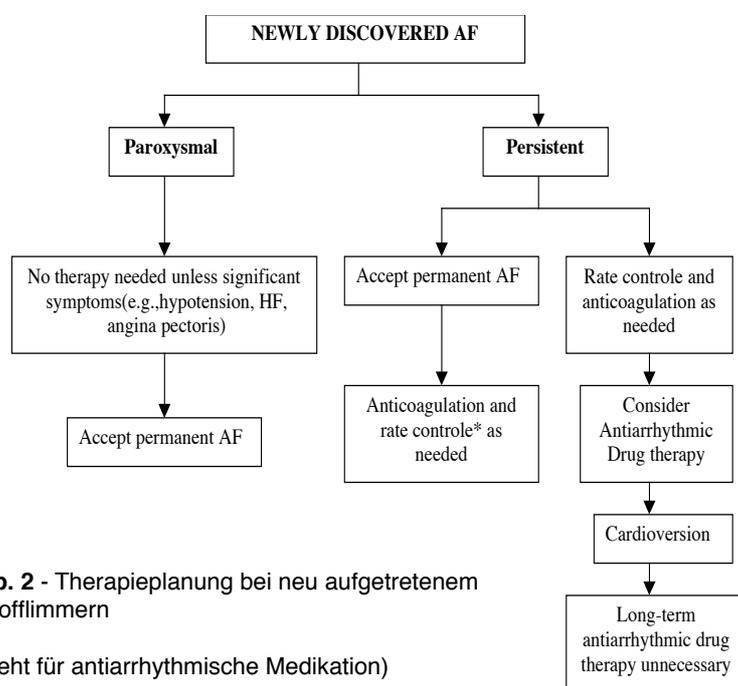
- 1- Paroxysmales Vorhofflimmern (self terminating/selbstlimitierend) tritt anfallsartig auf und endet innerhalb von sieben Tagen spontan (meist sogar innerhalb 48 Stunden). Der Patient ist danach wieder im Sinusrhythmus.
- 2- Persistierendes Vorhofflimmern (not-self-terminating/nicht-selbstlimitierend) reguliert sich nicht selbstständig. Die Episodendauer liegt gewöhnlich bei über 7 Tagen. Ohne medikamentöse oder elektrische Regulierungsversuche (Kardioversion) lässt sich das Vorhofflimmern nicht in einen Sinusrhythmus überführen.

- 3- Permanentes Vorhofflimmern besteht bei Patienten nach erfolglosen Rhythmisierungsversuchen oder bei Patienten, deren Vorhofflimmern aufgrund der langen Dauer (VHF > 1Jahr) nicht mehr kardiovertiert wird.
- 4- Sowohl paroxysmale, als auch persistierende Episoden können wiederholt auftreten.

## 2.5. Therapie Vorhofflimmern

### 2.5.1. Management

Ist Vorhofflimmern diagnostiziert, ist die Eruiierung der Art des Vorhofflimmerns wichtig für die Therapieplanung (siehe Klassifikation in Abschnitt 2.4).



So gilt es bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern, eventuell zu Grunde liegende Störungen zu erkennen und zu behandeln. (Siehe sekundäre Ursachen VHF in Abschnitt 2.1.2.)

**Abb. 2** - Therapieplanung bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern

(\*steht für antiarrhythmische Medikation)

Weiterhin richtet sich die Therapieplanung nach der Symptomatik des Patienten, der Frage nach assoziierten Herzerkrankungen und dem individuellen Schlaganfallrisiko. [18]

Die Therapie des Vorhofflimmerns ruht auf drei Säulen:

1. Medikamentöse Frequenzkontrolle
2. Thromboembolieprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten oder Thrombozytenaggregationshemmer
3. Medikamentöse (Antiarrhythmika) oder elektrische Rhythmuskontrolle (Kardioversion, Ablation oder Pacing) zur Wiederherstellung des Sinusrhythmus

Ein stabiler Sinusrhythmus senkt das Schlaganfallrisiko und damit die Mortalitätsrate. Er erspart dem Patienten weitere antiarrhythmische sowie antithrombotische Medikation und führt zu einer regelmäßigen Vorhofkontraktion. Damit bessern sich Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten.

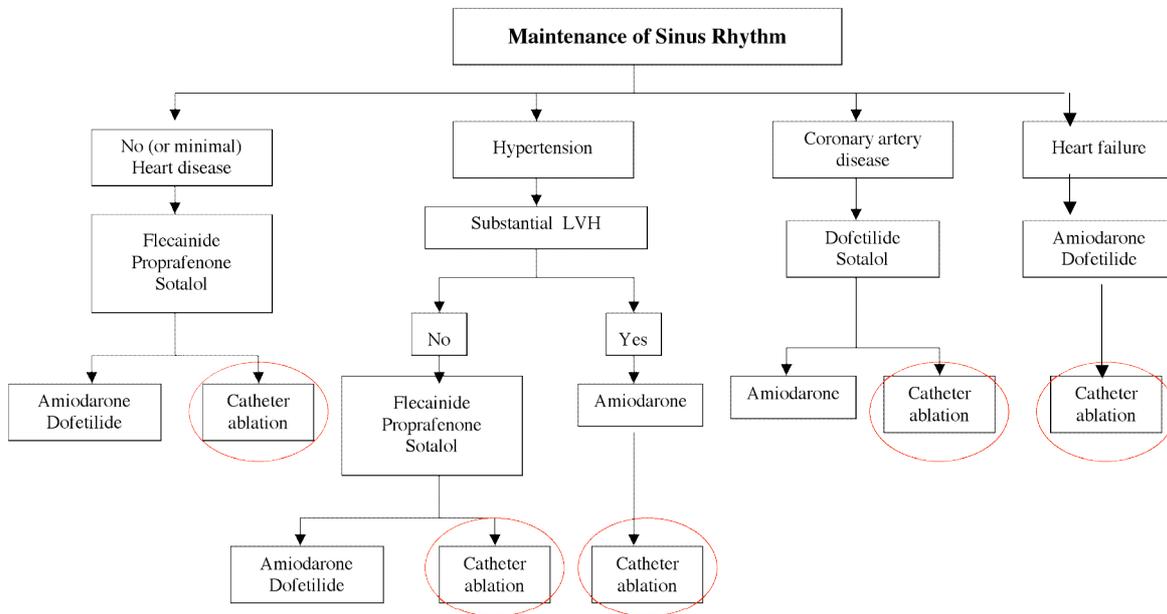


Abb. 3 - Therapieplanung für die Konversion in einen Sinusrhythmus abhängig von den Begleiterkrankungen

## 2.5.2. Katheterablation

### 2.5.2.1. Indikation zur Katheterablation

Nach den im Jahre 2006 erstellten Guidelines der ACC/AHA/ESC wird die Katheterablation als wichtige Therapiemöglichkeit bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem, oder persistierendem VHF gesehen. [18] Die Katheterablation kann nach erfolgloser medikamentöser oder elektrischer Kardioversion erwogen werden.

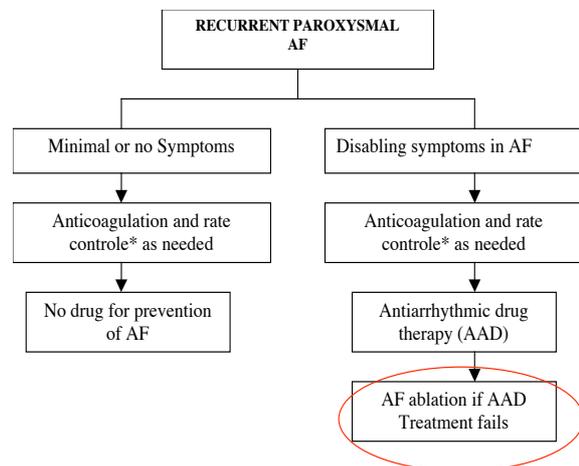
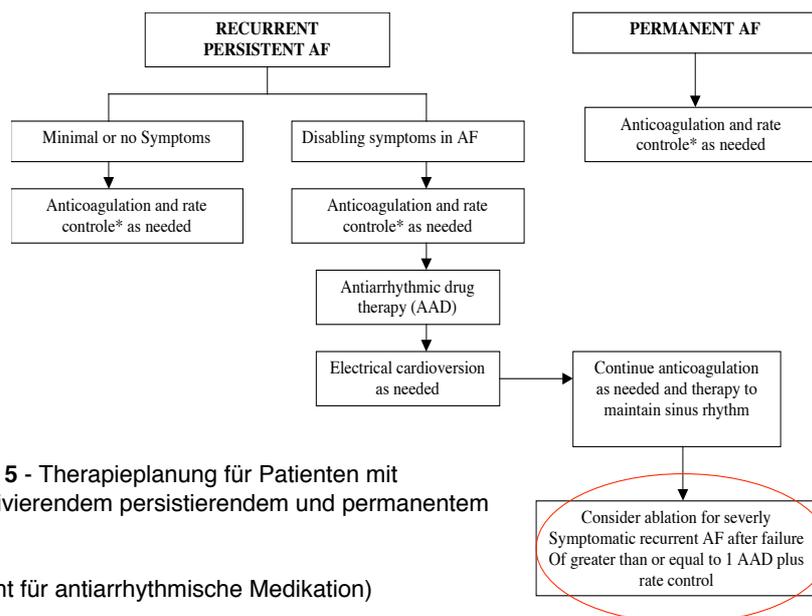


Abb. 4 - Therapieplanung bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem, oder persistierendem VHF

(\*\*)steht für antiarrhythmische Medikation



**Abb. 5** - Therapieplanung für Patienten mit rezidivierendem persistierendem und permanentem VHF

(\*steht für antiarrhythmische Medikation)

### 2.5.2.2. Technik der Katheterablation

Bei der Katheterablation wird der Katheter über einen transvenösen Zugang (V.femoralis) zum Herzen geleitet. Im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) wird mit einem Spezialkatheter ein intrakardiales EKG erstellt, mit dessen Hilfe sich die Entstehungsorte des Vorhofflimmerns darstellen lassen. Da diese Entstehungsorte meist im linken Vorhof (LA) lokalisiert sind, wird der Katheter durch eine transseptale Punktion oder ein persistierendes Foramen ovale in den LA eingeführt. [8, 22-23,28]

Nach transseptaler Punktion wird der Patient vollheparinisiert (Heparinabgabe je nach „activated clotting time“ (ACT)).

Nun folgt über das CartoXP- System (BioSense -Webster) eine dreidimensionale anatomische Rekonstruktion des linken Vorhofes („Mapping“) und eine Angiographie der Pulmonalvenen (PV). Unter Röntgenkontrolle können die Pulmonalvenenostien identifiziert werden. Anschließend werden die PV-Ostien im 3D-CARTO-Map markiert. Nun kann auch die CartoMerge-Technologie eingesetzt werden. Ist die Anatomie hinreichend dargestellt, kann mit der eigentlichen Ablation begonnen werden.

Über die zwei bis vier Millimeter lange Metallspitze des Katheters wird Hochfrequenzenergie an das Gewebe abgegeben. An der von der Katheterspitze berührten Stelle des Herzgewebes entsteht eine punktförmige Verödungsnahe, die die unphysiologische Ausbreitung der elektrischen Impulse im Vorhof verhindert oder zumindest einschränkt.

Bei der Katheterablation unterscheidet man zwischen zwei grundsätzlich verschiedenen Behandlungsstrategien. Dies sind die Substratmodifikation [50-52,54] und die Triggerelimination. [46,49]

### **2.5.3. Behandlungsstrategien**

#### **2.5.3.1. Substratmodifikation**

Bei der Substratmodifikation werden lineare Läsionen durch den Vorhof gelegt, wodurch die Ausbreitung von multiplen kreisenden Vorhofflimmerwellen verhindert werden soll.

#### **2.5.3.2 Die Triggerelimination**

Bei der Triggerelimination werden die erregungsbildenden Foci im Gewebe direkt verödet. Diese Foci liegen vor allem im Übergangsgewebe zwischen den Pulmonalvenen und dem linken Vorhof. Die direkte Ablation dieser Foci führte zu hoher Rezidivraten [20], einem stark erhöhten Risiko von Pulmonalvenenstenosen oder Verschlüssen [15,57] und wird somit nicht mehr angewandt. Es wird vielmehr versucht, die Trigger in den Pulmonalvenen zu isolieren.

#### **2.5.3.3. Pulmonalvenenisolation**

Aus den beiden vorangegangenen Strategien ist eine Kombination aus beiden hervorgegangen. Zwischen den PV und dem linken Vorhof wird die elektrische Verbindung mit ringförmigen, geschlossenen Läsionen im Übergangsbereich dieser Strukturen unterbrochen. Da alle PV Trigger enthalten können, werden üblicherweise auch alle PV isoliert.

In den kleinen isolierten Flächen um die Pulmonalvenen können ektope Erregungen entstehen und fortbestehen. Es ist deshalb dringend erforderlich die Pulmonalvenen vollständig zu isolieren. Auf Grund der besonderen anatomischen Variabilität des linken Vorhofes und seiner Pulmonalvenen ist eine genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse unabdingbar

### **2.5.4. Therapieerfolg**

Mit der oben beschriebenen Pulmonalvenenisolation konnten laut einer Studie ca. 95% der PV isoliert werden. [23] In ca. 85 % der Fälle konnte noch spontane Aktivität in den PV nachgewiesen werden, die nicht mehr in den linken Vorhof übergeleitet wurden. Die

erfolgreiche Isolation konnte damit hinreichend bewiesen werden. [10,23-24,27,49-50]

In den ersten Wochen nach erfolgreicher PV-Isolation kann es gehäuft zu atrialen Arrhythmien kommen. Diese entstehen durch entzündliche Prozesse im Rahmen der Abheilung, der durch Hochfrequenzstrom erzeugten Läsionen. Sie terminieren oft spontan innerhalb der ersten 4 Wochen. Re-Interventionen werden in dieser Zeit nur bei hochsymptomatischen Patienten durchgeführt. [66]

Die Erfolgsrate beträgt bei paroxysmalem VHF nach dem ersten Eingriff 70-75 %, nach dem zweiten Eingriff 80-85 % in einem Nachbeobachtungszeitraum von  $6 \pm 2$  Monaten. [2, 3,40,51,59,68]

Bei persistierendem VHF variieren die angegebenen Erfolgsrate nach dem ersten Eingriff erheblich (40-65%). Einigkeit herrscht aber darüber, dass durch weitere Prozeduren 60-80% der Patienten erfolgreich behandelt werden können. [25,52]

### **2.5.5. Komplikationen der Katheterablation**

Komplikationen der Katheterablation können sowohl durch die Katheterisierung des Herzens, der verabreichten Medikamente und der örtlichen Betäubung, als auch durch die Ablation des myokardialen Gewebes entstehen.

Mögliche Komplikationen sind:

- Blutungen im Bereich der Punktionsstelle, sowie im weiteren Verlauf durch Gefäßverletzung.
- Fistel- und Pseudoaneurysmabildung an der Punktionsstelle.
- Thromboembolien während und nach der Prozedur.
- Auslösung von Herzrhythmusstörungen mit erforderlicher Kardioversion
- Schädigung des Reizleitungssystems mit erforderlicher Herzschrittmacherversorgung
- Perikardtamponade
- Pneumo- bzw. Hämatothorax
- Infektionen
- Pulmonalvenenstenose (durch Umstellung der Prozedur nur noch selten)
- Überempfindlichkeitsreaktion auf örtliches Betäubungsmittel oder andere Medikamente
- Ösophago-arterielle Fistel (am meisten gefürchtete, sehr seltene Komplikation)

Schwere Komplikationen werden in etwa 6% der Ablationsprozeduren registriert. [18]

Hierbei handelt es sich um Pulmonalvenenstenosen, behandlungsbedürftige Blutungen,

insbesondere Perikardtamponaden, Thromboembolien oder Vorhofflattern. Andere Komplikationen wie Pneumo- bzw. Hämatothorax, Thrombophlebitis, Phrenikusparese oder atrio-ösophageale Fisteln treten in <1% der Fälle auf. [7]

### **3. Bildgebende Verfahren**

#### **3.1. Fluoroskopische Verfahren**

Hiermit werden die Verfahren beschrieben, die mittels Röntgenstrahlung Vorgänge im Körper über eine Bildverstärkungstechnik an einem Monitor sichtbar machen.

##### **3.1.1. Röntgenkontrolle**

Während einer Katheterisierung des Herzens wird die Lage der Katheter normalerweise mittels Röntgendurchleuchtung kontrolliert. So wird u.a. die Lage des Katheters zur Ableitung des intrakardial erzeugten EKGs geprüft und die Punktion des Vorhofseptums koordiniert. Die Anatomie der Pulmonalvenen wird mittels Kontrastmittel eruiert. Dieses bildgebende Verfahren ermöglicht eine Bestandsaufnahme in 2 Ebenen (2D). Wegen der dem Verfahren immanenten Röntgenstrahlenbelastung werden meist nur Momentaufnahmen in den für die Prozedur essenziellen Momenten angefertigt. Die anatomische Interpretation der 2D Bilder erfordert viel Erfahrung des durchführenden Arztes.

##### **3.1.2. Computertomographie (CT)**

Es hat sich als hilfreich erwiesen vor der geplanten Ablationsprozedur ein computertomographisches Bild (CT) vom Herzen zu erstellen um damit die genaue Lage der anatomisch sehr variablen Pulmonalvenen festzustellen. Dieses Verfahren bietet inzwischen außerdem die Möglichkeit einer räumlichen Darstellung in 3 Ebenen (3D). Für die Planung der Ablationslinienführung ist dies von großem Nutzen.

#### **3.2. Nicht-fluoroskopische Verfahren**

Im Laufe der Zeit wurden verschiedenste Verfahren zur nicht-fluoroskopischen dreidimensionalen Darstellung erprobt. Gegenstand dieser Arbeit ist das CartoMerge<sup>TM</sup> - System der Firma Biosense Webster, das weltweit erste elektroanatomische Navigationssystem.

### **3.2.1. Das Carto™ XP- System**

Das System erzeugt ein niedrig-energetisches Magnetfeld im Thorax-Bereich des Patienten und ist dann in der Lage, einen mit einem Sensor versehenen Ablationskatheter in diesem Magnetfeld in exakter 3D Position zu orten. Zur Erstellung eines ganzen „Maps“ werden im 3D Raum Punkte gesammelt, wann immer der Katheter die Wand des gesuchten Herzbinnenraumes berührt. Diese 3D Punkte werden mittels eines mathematischen Algorithmus zu einer 3 dimensionalen Struktur zusammengesetzt, so dass eine Art Ausgussform der jeweiligen Herzhöhle entsteht. Das virtuell erzeugte Bild der Herzstruktur ist dreidimensional und stellt zusätzlich die myokardialen Potentiale sowie die Erregungsverläufe dar. Während der gesamten Prozedur wird die Katheterspitze des Ablationskatheters in Echtzeit korrekt im 3D Raum dargestellt

### **3.2.2. Das CartoMerge™- Modul**

Die Rekonstruktion einer beliebigen Herzhöhle erfolgt direkt im Katheterlabor zu Beginn der Ablationsprozedur. Um die tatsächliche Anatomie des Patienten bereits im Vorfeld zu kennen, wird allerdings oft vor der Ablationsbehandlung verschiedener Herzrhythmusstörungen eine MRT- oder CT-Bildgebung durchgeführt.

Bei der transvenösen Katheterablation, vor allem bei der Pulmonalvenenisolation, ist es außerordentlich wünschenswert und nützlich, die „tatsächliche“ individuelle Patienten-Anatomie mit der dreidimensionalen Rekonstruktion (Mapping) vergleichen zu können. Die tatsächliche Größe der Herzkammern und die Lage der Gefäße müssen in die Therapieplanung mit einfließen. Mit dem Bildintegrationsmodul CartoMerge™ konnte nun erstmals das MRT- oder CT-Bild direkt in das Map eingefügt werden.

## **4. Fragestellung**

Nach Export aus dem CartoMerge™-Modul in das CartoXP™ -System ist es möglich, das gewählte Oberflächenbild aus dem CT oder MRT mit dem vorher über den Ablationskatheter erstellten „rekonstruierten“ Map zusammen zu bringen (Merging). Das System stellt dafür die Funktionen Landmark Registration, Visual Alignment (nur visuell) und Surface Registration zur Verfügung. Im klinischen Ablauf ist es aus zeitlichen Gründen jedoch nicht möglich, die verschiedenen Optionen und die dazu angebotene Statistik mit einander zu vergleichen.

Meist wird die Landmark Registration gewählt, manuell korrigiert und dann über die Funktion Match View die Entfernung der gespeicherten Punkte kontrolliert (in mm).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, retrospektiv alle bis dato erstellten Maps aus einem definiertem Patientenkollektiv aus dem Speicher erneut zu öffnen und den ursprünglichen Registrierungspfad zu löschen. Danach können die verschiedenen Mergingfunktionen mit einander verglichen und auf ihre Anwendbarkeit und Passgenauigkeit hin überprüft werden. Weiterhin soll untersucht werden, welche Maps sich am besten für das Merging eignen. Der Hintergrund liegt in der Empfehlung der Hersteller des Programms, nach der „Smooth Reconstruction“ noch mindestens drei weitere Punkte in der Herzkammer zu registrieren, um ein ausreichend genaues anatomisches Bild herzustellen. Voruntersuchungen hatten gezeigt, dass wesentlich mehr Punkte registriert werden mussten, um ein zufrieden stellendes Bild eines Herzraumes zu bekommen. Aus diesem Grunde soll in der vorliegenden Studie herausarbeitet werden, inwiefern die Passgenauigkeit des Mergings mit der Anzahl der registrierten Punkte im Map zunimmt. Ein weiterer Untersuchungspunkt ist die Frage, inwieweit das Volumen des linken Vorhofes das Mergingergebniss beeinflusst. Endziel der vorliegenden Arbeit ist es einen möglichst effizienten Ablauf in der Handhabung des Programms CartoXP<sup>TM</sup> herauszuarbeiten.

Zusammenfassend ergeben sich folgende Fragen:

- Welche Mergingfunktion (Registration) ist am besten für die Pulmonalvenenisolation geeignet?
- Verbessert eine größere Anzahl von Messpunkten im erstellten Map das Mergingergebniss?
- Beeinflusst das Volumen des linken Vorhofes das Mergingergebniss?

## **5. Methode**

Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Untersuchung der Katheterablationsdaten von Patienten, die im Deutschen Herzzentrum München konsekutiv im Erfassungszeitraum vom 02/2005 bis 02/2006 untersucht wurden.

Zur Erstellung eines Maps wurde das Carto<sup>TM</sup> XP- System verwendet. Mit einem 64 Zeilen Siemens Sensation CT war 1-2 Tage vor der geplanten Ablationsbehandlung im Vorfeld eine anatomische Darstellung des Herzens gefertigt worden.

Zur Bildintegration des CT- Bildes der betreffenden Herzkammer wurde das CartoMerge<sup>TM</sup>- Zusatzmodul hinzugezogen

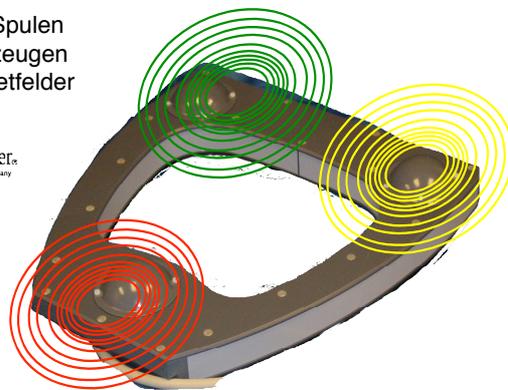
## 5.1. Das Carto™ XP- System

Wie oben erwähnt, erstellt dieses System eine rekonstruierte anatomische Darstellung einer beliebigen Herzhöhle. Zusätzlich ist auch die Darstellung der myokardialen Potentiale sowie der Erregungsverläufe möglich. Während der gesamten Prozedur wird die Katheterspitze des Ablationskatheters in Echtzeit korrekt im 3D Raum dargestellt. Ein zusätzliches Bildintegrationsmodul CartoMerge™ integriert das im Vorfeld erstellte CT und erlaubt somit eine Kontrolle über das virtuelle Map und die Anatomie.

### Location Pad

**Abb 6.** - 3 Spulen erzeugen Magnetfelder

 Biosense Webster  
a Johnson & Johnson company



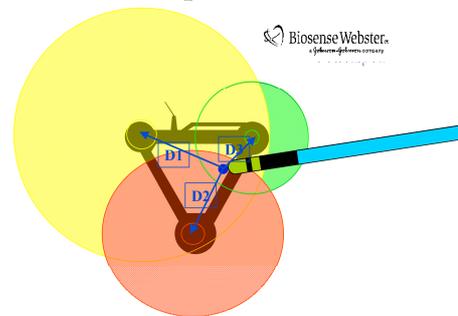
einem Rahmen (Location Pad) angebracht sind. (Abb 6)

Hierbei wird das physikalische Phänomen genutzt, dass ein Stromleiter als Spule gewickelt bei einem bekannten Stromfluss ein genau definierbares magnetisches Energiefeld erzeugt. An jedem beliebigen Punkt des magnetischen Feldes kann diese Energie als Energiedichte gemessen werden. Die Sonde in der Katheterspitze misst die Energiedichte der drei verschiedenen Felder und der angeschlossene Computer berechnet daraus eine exakte Lokalisation des Katheters im dreidimensionalen Raum. (Abb.7)

### 5.1.1. Katheterlokalisierung

Die Darstellung der Katheterspitze im dreidimensionalen Raum beruht auf der Ortung dieser Spitze in drei kleinen, schwachen Magnetfeldern (1-3 kHz). Die Magnetfelder werden durch drei Spulen erzeugt, welche unter dem Behandlungstisch in

### Catheter Tip Location



**Abb. 7** - Catheter Tip Lokation – Eine Sonde in der Katheterspitze misst die Energiedichte der Magnetfelder

Durch Bewegung der Katheterspitze kann die Änderung der Energiedichte in den jeweiligen Feldern gemessen werden. (Abb.8) Damit kann die neue Lokalisation der Katheterspitze durch den Computer berechnet und dargestellt werden.



### Catheter Tip Location

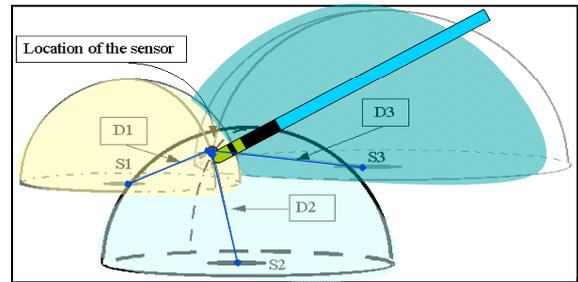


Abb. 8 - Durch Bewegung der Katheterspitze kann die Änderung der Energiedichte in den Magnetfeldern gemessen werden

Eine Elektrode auf dem Rücken des Patienten ist hierbei der Referenzpunkt (Reference Patch). Die Distanz des Katheters (Mapping Catheter) und der Elektrode im Verhältnis zum Location Pad wird mathematisch abgeglichen und macht es möglich, dass der Rechner kleine Eigenbewegungen des Patienten ausgleicht. (Abb.9)

### Two Sensors: REF and MAP

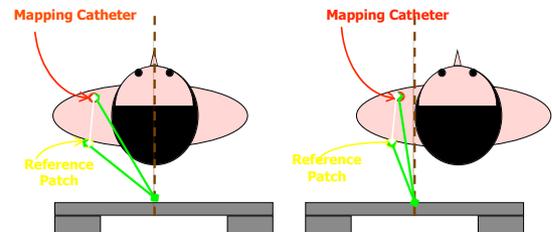
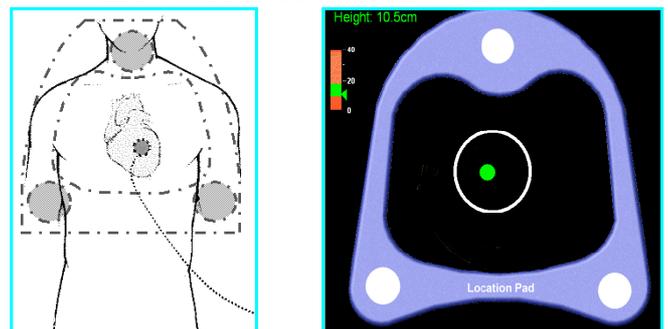


Abb. 9 - Mathematischer Abgleich zwischen der Distanz des Katheters und der Elektrode auf dem Rücken des Patienten im Verhältnis zum Location Pad

Der durch die Magnetfelder genau erfasste Bereich ist kleiner als der Behandlungstisch. Die Referenzelektrode auf dem Rücken des Patienten muss daher unter Röntgenkontrolle exakt unter dem Herzen angebracht werden. Danach kann das Location Pad positioniert werden. (Abb.10)

### Location Reference Patch



2. Center the patch icon in the Location Setup.

Abb. 10 - Die Referenzelektrode muss unter Röntgenkontrolle exakt unter dem Herzen angebracht werden

### 5.1.2. Das Basic-Mappingkonzept

Da das Herz in konstanter Bewegung ist, gilt es folgende Punkte zu beachten, bevor eine bildgebende Rekonstruktion begonnen werden kann:

- Im EKG muss ein bestimmter immer wiederkehrender Zeitpunkt im Herzzyklus identifiziert werden - Cardiac Gating
- Der wiederkehrende Zeitpunkt wird über den Reference Channel festgelegt und markiert - Annotation
- Datenabgleich um ein stabiles Bild des Katheters zu erzeugen - Catheter Stability

### 5.1.2.1. Cardiac Gating.

Um im schlagenden Herzen die Lage des Katheters zu lokalisieren, bedarf es einen fixierten Zeitpunkt im Herzzyklus. Dieser kann mit Hilfe eines Oberflächen- oder intrakardialen EKGs definiert werden. Meist wird hierfür der letzte Punkt der Enddiastole gewählt, da hier das Volumen des Herzens am größten ist. Im Oberflächen-EKG ist dies die R-Zacke. (Abb.11)

### Mapping Concepts: Cardiac Gating

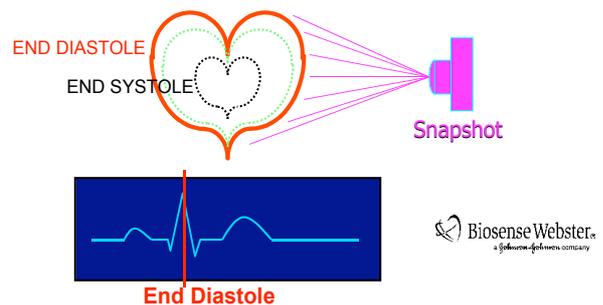


Abb. 11 - Ein fixierter Zeitpunkt im Herzzyklus erlaubt die stabile Darstellung in exakter Lokalisation in einem schlagenden Herzen

### 5.1.2.2. Annotation

Über ein Oberflächen-EKG, oder ein intrakardial abgeleitetes EKG kann ein Referenzpunkt (Reference Channel) abgeleitet und markiert (Annotation) werden. Zudem wird das Endokard über den MAP- Katheter (MAP Channel – Siehe Abb. 9) abgetastet und registriert. Mit diesen Daten kann die jeweilige Aktivierungszeit im Verhältnis zum Referenzpunkt bestimmt werden. Dies ist zum Beispiel wichtig für die Identifizierung von ektopen Erregungsherden und deren Ausbreitungsmuster.

### Mapping Concepts: Channels, Annotations & Window of Interest

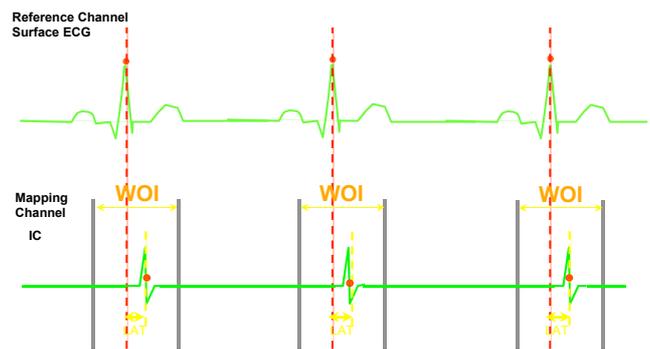


Abb. 12 - das Signal des Reference Channels ist ein markierter Punkt in einem meist intrakardial abgeleiteten EKG. Das Markieren wird Annotation genannt

Um den Referenzpunkt zu markieren wird meist ein Katheter in den Koronarsinus (CS) gelegt, da dies die stabilste Position ist. Soll ein Map eines Vorhofes gemacht werden, wird die so genannte A-Welle bestimmt, da das System keinen Punkt der P-Welle markieren kann. Die A-Welle ist die erste abgeleitete Erregung im Koronarvenensinus da es der letzte

gemessene Moment der Vorhoferregung ist. Um nur möglichst gezielte Datenmengen zu produzieren wird außerdem, mit einem gewissen Spielraum, das „Window of Interest“ festgelegt, das meist nur einen Teil des Herzzyklus markiert. (Abb.12) Das Signal des Reference Channels muss anhaltend und monomorph sein. Ist dies nicht der Fall, muss die Prozedur von neuem gestartet werden.

### 5.1.2.3. Catheter Stability

Nach der Markierung des Referenzpunktes wird dieser bei jedem Herzschlag aufs Neue mit den zwei vorherigen Referenzpunkten abgeglichen. Das System beachtet hierbei die Katheterlokalisierung, die lokale Aktivierungszeit und die Dauer des Herzzyklus und kann somit die Daten miteinander abgleichen.

### 5.1.3. Rekonstruktion der Herzkammer - Das Erstellen des Maps

Nach dem Fixieren der Referenzpunkte kann mit der eigentlichen Rekonstruktion der Herzkammer begonnen werden. Das CartoXP™-System arbeitet dafür in verschiedenen Schritten:

- Aus den mit dem MAP-Katheter markierten Punkten entwickelt sich ein virtuelles, fließend verlaufendes Bild – Smooth Reconstruction
- Die farbliche Kodierung der Aktivierungszeiten – Colour Interpolation
- Die Ausrichtung des Schwellenwertes – Fill Threshold

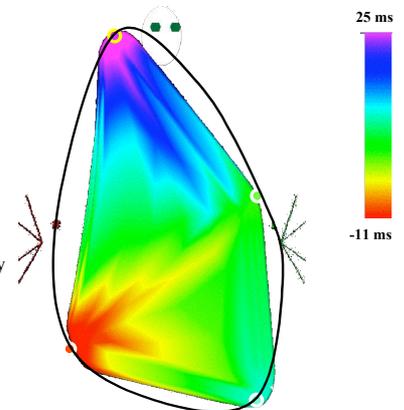
#### Smooth Reconstruction

##### Initial phase:

- Matching an ellipsoid to the acquired points.
- Bounding all the points with an egg shell shape.

##### Color Scale:

- Earliest activation is denoted in red, latest in purple.
- Everything inbetween is linearly interpolated according to the color spectrum.



**Abb. 13** - In der Smooth Reconstruction wird aus den vom MAP-Katheter markierten Punkten eine organisch fließende Form erzeugt

#### 5.1.3.1. Smooth Reconstruction

Um eine Form im dreidimensionalen Raum zu definieren bedarf es vier Punkte. Das System CartoXP™ berechnet hiermit ein Ellipsoid, womit ein Bild einer gestreckten oder gestauchten Kugelform (Sphäre) erstellt werden kann. Die Darstellung verläuft fließend, um weiterhin ein organisches Sphärenbild zu erhalten - Smooth Reconstruction. (siehe Abb. 13)

Bei klar definierten Übergängen kann dies zu einer fehlerhaften Verzerrung führen, z.B. bei einem markierten Punkt in den großen Gefäßen. Die Darstellung wird vorläufig fehlerhaft in die Länge gezogen. Bei weiteren markierten Punkten „merkt“ das System die unterschiedliche Leitfähigkeit der Struktur, welche sich auch im intrakardial erstellten EKG über einen anderen Widerstandswert zeigt. Dieser Punkt wird dann „außerhalb“ dargestellt.

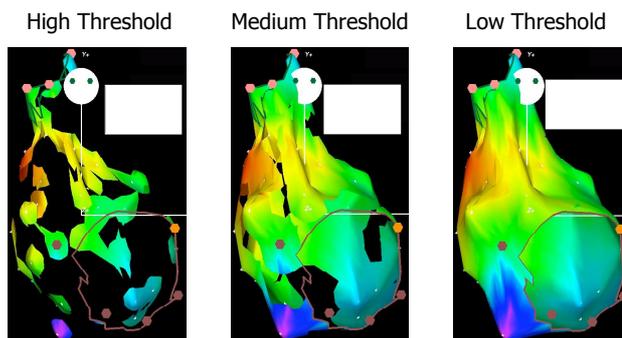
### 5.1.3.2. Colour Interpolation

Mit Hilfe einer Farbskala (Colour scale - siehe rechter Balken in Abb. 13) kann die lokale Aktivierungszeit dargestellt werden. Hierbei zeigt sich die früheste Aktivierung in der Farbe Rot, die Späteste in Lila. Dazwischen liegende Punkte werden mit Hilfe der Spektralfarbenskala abgebildet.

In der zweiten Phase dehnt sich die Darstellung (das Map) über weitere markierte Punkte auf dem Endokard aus und verändert seine Form. Das Colour scale passt sich fortwährend an.

### 5.1.3.3. Fill Threshold

Der gewählte Abstand zwischen den Punkten mit der gleichen elektrischen Information bildet ein Raster. Die Darstellung der Form ist umso genauer, je näher diese Punkte zusammen liegen. Der Schwellenwert ist dabei einstellbar. Bei einem hoch eingestellten Schwellenwert (Threshold) werden Punkte mit einer unterschiedlichen Aktivierungszeit zum vorherigen Punkt nicht markiert und stellen sich als transparente Flächen dar. (Abb.14)



**Abb. 14** - Der Schwellenwert der Übereinstimmung der elektrischen Information kann eingestellt werden. Als übereinstimmend erkannte Punkte werden in der Abbildung verbunden

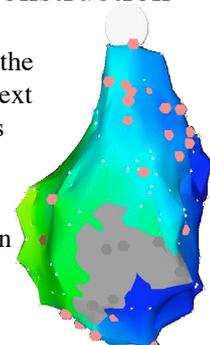
Biosense Webster  
a Johnson & Johnson company

### 5.1.3.4. Scar Reconstruction

Diese Funktion ist vor allem wichtig bei der Darstellung intrakardialer Narben. Bei entsprechend eingestelltem Threshold stellen sich diese grau dar, da hier keine Aktivierung messbar ist. (Abb.15)

### “Scar” Reconstruction

- A grid point that has the closest “real” point next to it tagged as scar, is colored gray.
- No color interpolation across a scar area.



**Abb. 15** - Flächen ohne elektrische Aktivierung (Narben) stellen sich grau dar

Biosense Webster  
a Johnson & Johnson company

#### 5.1.4. Punkte für das Map

Die jeweiligen bildgebenden Schritte sind gespeichert und können zu einem späteren Zeitpunkt wieder abgerufen werden.

Dabei können endokardiale Kontaktpunkte vorübergehend über die Funktion „freeze“ gespeichert werden. Das Map zeigt jetzt schon die neue Form und Colour scale an, der markierte Punkt ist grün. Soll der Punkt endgültig gespeichert werden, kann die Funktion „accept“ gewählt werden. Ist er nicht brauchbar, wird er über „reject“ gelöscht. Alle gespeicherten Punkte können zu einem späteren Zeitpunkt auch wieder gelöscht werden. Die Funktionen können über ein Fußpedal unter dem Behandlungstisch vom behandelnden Arzt gewählt werden.

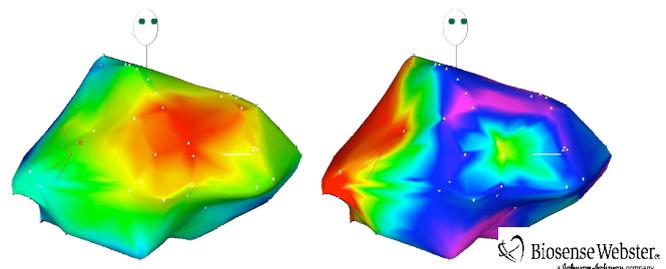
Sollen die Punkte automatisch gewählt werden, sucht das System Punkte über die Katheterstabilitätskriterien aus. Der Arzt kann die Punkte jeweils akzeptieren oder verwerfen.

#### 5.1.5. Die verschiedenen Maps

Nach der oben beschriebenen Punkteakquirierung können verschiedene Darstellungen des Maps gewählt werden:

- LAT Map – es wird die lokale Aktivierungszeit der Punkte gezeigt (in ms)
- Voltage Map – die jeweilige Aktivierungsstärke der verschiedenen Bereiche wird angezeigt (in Millivolt)
- Isochronal Map – die Ausbreitung der Aktivierung wird in einer bestimmten Zeitspanne (in ms) dargestellt und farblich kodiert. Die Zeitspanne kann vom Untersucher eingestellt werden. Hiermit kann angezeigt werden wie schnell sich die Erregung von einem bestimmten Punkt ausbreitet.
- Propagation Map – das Map zeigt das Ausbreitungsmuster der Aktivierung von einem bestimmtem Punkt aus

#### LAT Map vs. Voltage Map



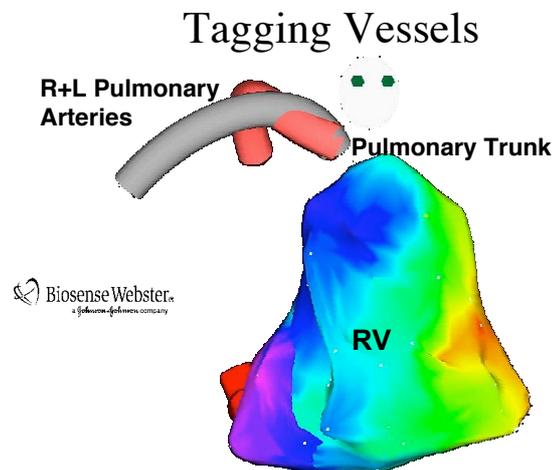
**Abb. 16** - Ein Map dass die lokale Aktivierungszeit anzeigt (links) im Vergleich zu einem Map, dass die jeweilige Aktivierungsstärke markiert (rechts)

Die verschiedenen Maps sind jederzeit in Echtzeit und im Playback- Modus abrufbar. In der vorliegenden Arbeit ist das LAT Map gewählt. (siehe Abb.16 links)

### 5.1.6. Displaying Maps

Im gewählten Map können zusätzlich Strukturen mit angezeigt werden:

- Point Tags - Markante Punkte in der Anatomie können markiert werden.
- Anatomical Tags – Ein Wechsel der anatomischen Struktur, z.B. der Mitralklappenring, kann angezeigt werden.
- Tools
  - Tagging vessels – die Darstellung der großen Gefäße. Dies sind aus einem Durchschnittswert berechneten Strukturen, die nicht mit der tatsächlichen Weite der Gefäße und deren Verläufen übereinstimmen
  - „Head meets Tail“ – die früheste und späteste lokale Aktivierungszeit (LAT) wird z.B. bei Reentry-Tachykardien mit angezeigt.
- Multi-Map Display – Es können hierbei bis zu vier Maps gleichzeitig auf dem Bildschirm angezeigt werden. Dabei können die Maps auch von unterschiedlichen Herzkammern sein.



**Abb. 17** - Die großen Gefäße werden im Map mit angezeigt

In der vorliegenden Arbeit ist die Funktion „Tagging vessels“ immer mit angezeigt. (Abb.17)

### 5.2. Bildintegration, das CartoMerge™- Modul

Wie bereits erwähnt kann mit dem Bildintegrationsmodul CartoMerge™ das MRT- oder CT-Bild direkt in das Map eingefügt werden. Die Treffsicherheit und Genauigkeit dieses Systems wurde in einer Studie an Hunden belegt. [11] Dabei zeigte sich nach Autopsie eine Abweichung der elektronischen Projektion des Ablationspunktes und des abgebildeten Markers im CT von  $1,8 \pm 1,0\text{mm}$  im linken Vorhof.

Die Integration des CT/MRT- Bildes verläuft in folgenden Schritten und wird anhand der Ablation von Vorhofflimmern im linken Vorhof erklärt:

- CT/MRT- Bildgebung
- Importieren der Rohdaten- Rendering

- Segmentation
- Image Registration
- Merge
- Manual Alignment
- Check Registration

### 5.2.1. CT/MRT Bildgebung

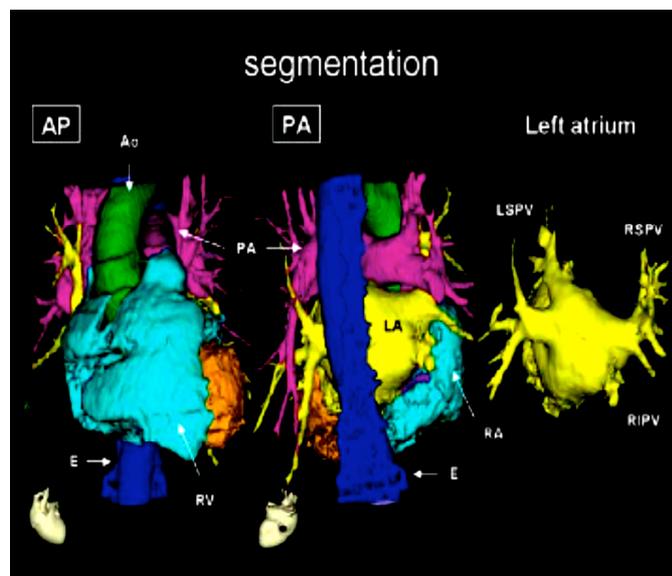
Um größere Änderungen im Herzrhythmus zu vermeiden, sollte die Bildgebung maximal ein bis zwei Tage vor der geplanten Ablationsprozedur erstellt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde ein 64 Zeilen Siemens Sensation CT-Gerät verwendet. Hierbei wurde simultan ein Oberflächen-EKG registriert, welches den Herzrhythmus des Patienten zum jeweiligen Zeitpunkt festlegt. Hiermit konnte das Bild retrospektiv einem bestimmten Rhythmus zugeordnet werden.

### 5.2.2. Import der Rohdaten

Beim Import von einer Serie Rohdaten in das Bildintegrationmodul CartoMerge™ werden alle zweidimensionalen (2D) Schichten in ein dreidimensionales (3D) Volumen hineingerechnet (gerendert).

### 5.2.3. Segmentation

Dieses importierte, auf 3D hochgerechnete Volumen muss anschließend in die „Structures of Interest“ (SOIs) segmentiert werden, da zunächst das Bild des Thorax „en bloc“ entsteht. Durch die „Threshold intensity range“ (gewünschter Schwellenwert) kann differenziert werden zwischen dem Endokard mit der niedrigsten Intensität und dem Blutpool mit höchster Intensität. Das System kann bis zu 4096 verschiedene Graustufenintensitäten aus dem ursprünglichen Scan erkennen und differenzieren. Dabei können verschiedene Fenster und Niveaus für die



**Abb 18** - Die Bildinformation aus dem CT-Bild wird „en bloc“ importiert und dann in verschiedene Organstrukturen segmentiert



Mit den Werkzeugen „Rotate“ und „XY Move“ (siehe Abb.19 - 2) können beide Darstellungen unabhängig von einander gedreht und über die X- und die Y-Achse verschoben werden.

Um beide Bilder in einer Abbildung zusammen zu bringen (Merging), stehen verschiedene Funktionen zur Verfügung. Diese sind „Landmark Registration“, „Visual Alignment“, „Surface Registration“ und „Match Statistics“. (Siehe Abbildung 20)

### 5.2.4.1. Landmark Registration

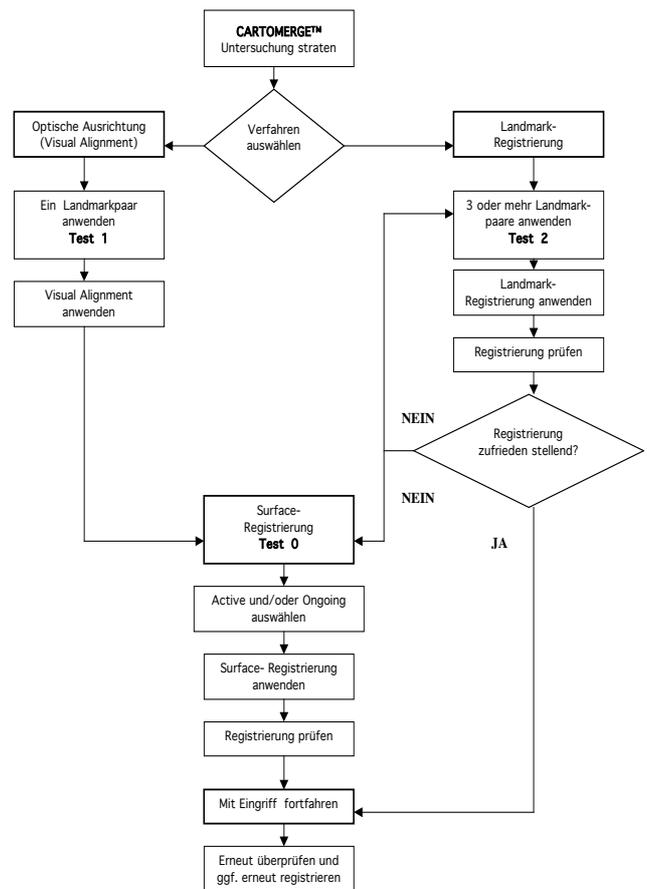
Ein Landmark ist eine mit einem Namen und einer Farbe versehene Kennzeichnung, die sich sowohl an einem Punkt auf dem Oberflächenbild, als auch auf dem Map befindet. Man bildet dabei jeweils Paare an den gleichen anatomisch prägnanten Stellen beider Darstellungen, die später mit Hilfe identischer Flaggen angezeigt werden.

Damit „gemerged“ werden kann, müssen mit dieser Registrierungsfunktion mindestens drei Landmark-Paare erstellt werden.

Um ein optimales Ergebnis zu erhalten, sollten diese innerhalb des Zielregistrierungsbereichs so weit wie möglich von einander entfernt platziert werden.

Nun kann die Funktion „Landmark Registration“ angewendet werden. Hierbei wird das Oberflächenbild mit dem Map in einer Abbildung zusammengebracht. Dabei kann schon auf dem Bildschirm erkannt werden, ob die „Landmark Registration“ ein sinnvolles Ergebnis hervorgebracht hat. Daten zur Überprüfung des Merging stehen unter der Funktion „Match Statistics“ (siehe weiter unten

5.2.5.) zur Verfügung.



**Abb 20** - Der Registrierungsprozess bringt das segmentierte Oberflächenbild aus dem CT zusammen mit dem elektroanatomischen Map (EAM) - das „Merging“

#### **5.2.4.2. Visual Alignment**

Die Funktion „Visual Alignment“ ist eine optische Ausrichtung. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Lage des Oberflächenbildes und die Lage des Carto™ XP Maps im Raum identisch sind. Die Position des Patienten ist im CT und auf dem Behandlungstisch während der Katheterablation jeweils gleich.

Für diese Anwendung wird ein Landmark-Paar gesucht und schließlich die Funktion „Surface Registration“ gewählt.

#### **5.2.4.3. Surface Registration**

Bei der „Surface Registration“ wird das mit Hilfe aller erfassten Punkte erstellte Map mit dem computertomographischen Oberflächenbild gemerged.

#### **5.2.5. Match Statistics – Prüfen der Registrierung**

Eine genauere Überprüfung ist möglich über die Funktion „Match Statistics“. Sie zeigt die Daten zum Übereinstimmungsgrad von Landmark Registration, Surface Registration oder beiden an. Die Daten der Match Statistics werden nicht mit der Untersuchung gespeichert, da sie nur für die zuletzt ausgeführte Registrierung gelten.

Folgende Daten werden dabei in Millimeter (mm) angezeigt:

- In der Funktion Landmark Registration
  - Abstand zwischen den Punkten eines Landmark-Paares
  - durchschnittlicher Abstand (Avg)
  - Standardabweichung des Abstandes (St. Deviation)
  - Mindestabstand (Min)
  - maximaler Abstand (Max)
- In der Funktion Surface Registration
  - Der Name des Maps (Carto™ Map) und des Oberflächenbildes (Image), die verglichen werden
  - Abstand zwischen dem Oberflächenbild und dem angezeigten Map)
  - durchschnittlicher Abstand (Avg)
  - Standardabweichung des Abstands (St. Deviation)
  - Mindestabstand (Min)
  - maximaler Abstand (Max)

- Ist die Funktion „Active Only“ gewählt, beruhen die Genauigkeitsdaten nur auf den Punkten im aktiven Map. Ist diese Funktion deaktiviert, beruhen die Daten auf allen Maps, die im Viewer angezeigt werden.

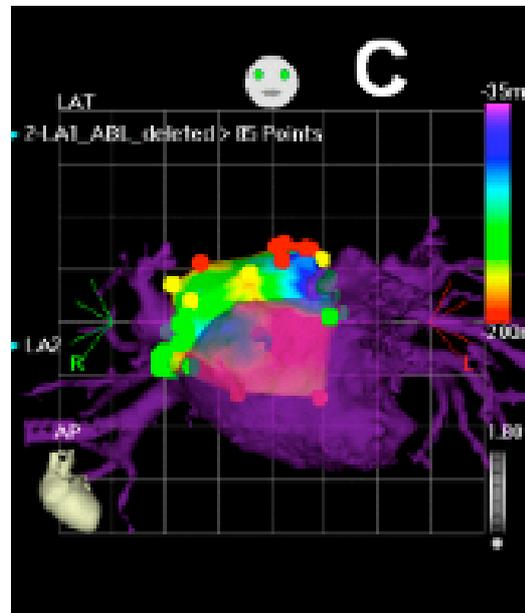
### 5.2.6. Registration Match View

Ist diese zusätzliche Funktion gewählt, werden alle Punkte auf dem Map abhängig von ihrer Nähe zu der Oberfläche des Oberflächenbildes eingefärbt. Die Abstände sind farblich markiert und zeigen den Abstand der Punkte zwischen Map und dem Oberflächenbild in mm an.

- Grüne Punkte 0 bis 5 mm
- Gelbe Punkte 5 bis 10 mm
- Rote Punkte mehr als 10 mm

Zusätzlich kann der genaue Abstand jedes Punktes

in mm angezeigt werden. Durch diese Funktionen ist eine zusätzliche optische Überprüfung der Daten möglich.



**Abb. 21** - Verschiedenfarbige Punkte zeigen den Abstand zwischen dem Oberflächenbild und dem Map an

### 5.2.7. Überprüfung über die Katheterlokalisierung

Die Qualität der Übereinstimmung zwischen Oberflächenbild und Map kann während der Registrierung zusätzlich überprüft werden, indem der Katheter an den Kammerwänden oder Gefäßstrukturen entlang bewegt wird. Hiermit zeigt sich die Übereinstimmung der Echtzeit- Position des Kathetersymbols und der registrierten anatomischen Strukturen.

### 5.2.8. Manual Alignment

Es ist möglich, das Bild nach dem Merging über eine manuelle Ausrichtung des Oberflächenbildes zu verändern. Über die Funktionen „XY Move“ und „Rotate“ kann das Bild entlang der XY-Achse eingestellt, bzw. gedreht werden. Die aktuellen Registrierungsergebnisse werden in die Überprüfungsstatistik eingerechnet. Ist das gemergte Bild zufrieden stellend, sollte diese Funktion deaktiviert werden, damit die Darstellung während der Ablationsbehandlung stabil bleibt.

### 5.3. Das Patientenkollektiv

Patientenkollektiv	
Anzahl	N= 84
Alter	Durchschnittlich 57 ± 18 Jahre
Geschlecht	17 weiblich, 67 männlich
Herzrhythmus	47 paroxysmales VHF 37 persistierendes VHF

**Tab. 1** - Das Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden 84 Patienten mit symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern. Die Patientengruppe mit paroxysmalem Vorhofflimmern hatte entweder in der Voruntersuchung im CT, oder während der Ablationsbehandlung einen Sinusrhythmus.

Die Patienten, die während der Voruntersuchung im CT und der Ablationsbehandlung im EKG ein Vorhofflimmern zeigten, wurden zu der Gruppe mit persistierendem Vorhofflimmern gerechnet.

Alle Patienten waren zuvor ohne Erfolg mit mindestens 2 verschiedenen Antiarrhythmika der Klasse I bis III nach Vaughan-Williams behandelt worden.

Ausschlossen waren Patienten die eine sekundäre Ursache für ihr VHF aufwiesen, wie z.B. eine Hyperthyreose.

### 5.4. Arbeitsweise

- Zunächst wurde das Archiv aller bisher durchgeführten Ablationsbehandlungen aufgerufen.
- Nach aufsteigender Reihenfolge der Behandlungsdaten wurde ein Patient gewählt.
- Ein bis zwei Tage vor der geplanten Ablationsprozedur wurde ein CT – Thorax durchgeführt.
- Die Daten aus der 2D CT-Bildgebungsdatei des betreffenden Patienten wurden „en bloc“ in das CartoXP™ –System importiert.
- Die verschiedenen Herzzräume wurden segmentiert, woraufhin der linke Vorhof aus dem Datenblock freigestellt und gekennzeichnet werden konnte. (siehe 5.2.3.)
- Danach wurde „Elektroanatomisches Mapping des linken Vorhofes (LA)“ des betreffenden Patienten im System gewählt (im System gespeichert). Alle Ablationspunkte aus der vorangegangenen Untersuchung wurden gelöscht.

- Es konnten verschiedene Darstellungen des Maps gewählt werden. (siehe 5.1.5.) In der vorliegenden Arbeit wurde das LAT Map verwendet. In diesem Map konnte die lokale Aktivierungszeit mit Hilfe einer Farbskala (Colour scale) dargestellt werden. Hierbei zeigte sich die früheste Aktivierung in der Farbe Rot, die Späteste in Lila. Dazwischen liegende Punkte wurden mit Hilfe der Spektralfarbenskala abgebildet.
- Die Funktion „Vessel tags“ wurde auf „show all“ gestellt. Hiermit wurden die Pulmonalvenen im Mapdisplay dargestellt.
- Die Funktion „Active only“ war bei allen Untersuchungen angewählt. Damit wurde die Statistik nur für das jeweilige aktive Map berechnet.
- Danach wurde das für die Behandlung wichtige Oberflächenbild des linken Vorhofes auf das Feld mit dem zuvor erstellten elektroanatomischen Map gezogen.
- Für jeden Patienten wurden nacheinander die verschiedenen Image-Registrierungsmöglichkeiten (Test 0, Test 1 und Test 2) durchgeführt.
- Die zu der jeweiligen Image-Registrierung gehörende Statistik wurde über die Funktion „Match Statistics“ aufgerufen und gespeichert.
- In der Funktion „Landmark Registration“ wurden über „Match Statistics“ die Werte für den Abstand zwischen den Punkten eines Landmark-Paares angegeben.
  - Der durchschnittliche Abstand (Aver)
  - Die Standardabweichung des durchschnittlichen Abstandes (St. Deviation)
  - Der minimale Abstand (Min)
  - Der maximale Abstand (Max)
- In der Funktion „Surface Registration“ wurden über „Match Statistics“ Werte angegeben über den Abstand zwischen dem Oberflächenbild und dem angezeigten Map.
  - Der durchschnittliche Abstand (Aver)
  - Die Standardabweichung des durchschnittlichen Abstandes (St. Deviation)
  - Der minimale Abstand (Min)
  - Der maximale Abstand (Max)

## **5.5. Untersuchungen - Die verschiedenen Tests**

### **5.5.1. Test 0 - automatisches Merging über Surface Registration**

Der freigestellte linke Vorhof wurde über die Funktion „Visual Alignment“ in das Display mit dem Map gezogen. Das Zusammenbringen des CT-Bildes mit dem elektroanatomischen Map wurde ausschließlich mit der automatischen Funktion „Surface

Registration“ durchgeführt. Hierbei ging man davon aus, dass die Lage des Patienten bei der Katheterablation und beim Erstellen des CT- Bildes die Gleiche war; der Patient lag auf dem Rücken. Somit mussten die Herzzräume theoretisch im Map und in der CT- Anatomie gleich sein.

Mit der Funktion „Surface“ wurden beide Bilder gemerged. Danach konnten über die Funktion „Match Statistics“ die oben beschriebenen statistischen Werte abgefragt werden.

### **5.5.2. Test 1 - Registration mit einem Landmarkpaar über den Pfad „Visual Alignment“**

Der freigestellte linke Vorhof wurde in das Display mit dem Map gezogen. Es wurde im Oberflächenbild ein markanter anatomischer Punkt gewählt. Danach wurde der entsprechende Punkt in dem elektroanatomischen Map gesucht. Beide Darstellungen konnten gedreht werden, um einen möglichst geeigneten Punkt zu finden. Beide Punkte wurden mit einem farbmarkierten Fähnchenpaar gekennzeichnet. Mit der rechten Maustaste über die Funktion „Map Landmark“ -- „create new“ entstand das erste Fähnchen im Oberflächenbild (CT - Anatomie). Das zweite Fähnchen im elektroanatomischen Map wurde mit der rechten Maustaste über die Funktion „Map Landmark“ -- „attach“ zugeordnet. Die Funktion „Landmark Registration“ verband nun beide Darstellungen. Über die Funktion „Match Statistics“ konnten die oben beschriebenen statistischen Werte abgefragt werden.

### **5.5.3. Test 2 - Registration mit 3 Landmarkpaaren**

Dieser Test wurde wie Test 1 durchgeführt, mit dem Unterschied, dass 3 Landmarkpaare gewählt werden, bevor die Funktion „Landmark Registration“ beide Anatomien verband.

## **5.6. Die Statistik**

Betrachtete man die Daten, die das System zur Überprüfung seiner Funktion zur Verfügung stellte, so konnten die Berechnungen mit Mittelwerte, deren Standardabweichungen und den Standardfehlern durchgeführt werden. Diese Werte ergaben sich aus den durchschnittlichen Abständen zwischen den gewählten Punkten auf dem CT- Oberflächenbild und dem angezeigten Map, oder aus den durchschnittlichen Abständen zwischen den Punkten der jeweiligen Landmark-Paare.

Die Tests wurden im Vorfeld im Jahre 2006 bei Durchsicht der Daten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München geplant.

---

Die Berechnungen wurden dort im Jahre 2009 mit dem System SPSS Version 17 durchgeführt.

### **5.6.1. T-Test für gepaarte Stichproben**

Da immer alle drei Tests bei jedem einzelnen Patienten durchgeführt wurden, waren die Ergebnisse systematisch verbunden. Sie wurden daher mit einem t-Test für gepaarte Stichproben berechnet (Paired samples t- Test). Wir konnten hiermit untersuchen, ob sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei verschiedenen Mergingfunktionen zeigte.

Hierbei war unsere Nullhypothese,  $H_0$  = Die Mittelwerte der Tests sind gleich; es ist sehr unwahrscheinlich, dass ein Test bessere Ergebnisse erzielt als die anderen.

Die Alternativhypothese ( $H_1$ ) war, dass zwischen den Mittelwerten der Tests ein signifikanter Unterschied bestand. Es wurde davon ausgegangen, dass eine bestimmte Mergingfunktion eine höhere Passgenauigkeit erzielen würde als die Anderen.

Test 1 wurde jeweils mit Test 2 und Test 0 verglichen (siehe Abschnitt 5.5).

Die Irrtumswahrscheinlichkeit lag bei  $p < 0,05$ .

### **5.6.2. Korrelationskoeffizient**

Zudem war von Interesse, ob bestimmte Variablen die Testergebnisse beeinflussen. Hierzu wurde untersucht, inwiefern die Anzahl der verwendeten Punkte im Map korrelierte mit der Passgenauigkeit zwischen dem CT- Oberflächenbild und der elektroanatomischen Rekonstruktion (EAM). Die Passgenauigkeit wurde repräsentiert über den durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare.

Weiterhin wurde untersucht, ob das Volumen des linken Vorhofes einen Einfluss auf die Passgenauigkeit zwischen dem Oberflächenbild und dem EAM hatte.

Die Variablen waren dabei quantitativ darstellbar, also intervallskaliert. Um den linearen Zusammenhang zwischen den beiden intervallskalierten Merkmalen zu untersuchen, wurde die Pearsons-Korrelation berechnet. Dies ist ein dimensionsloses Maß und kann Werte zwischen  $-1$  und  $+1$  annehmen, wenn ein vollständig negativer bzw. positiver linearer Zusammenhang besteht.

Bei einem Wert von 0 konnte von einem fehlenden linearen Zusammenhang ausgegangen werden.

Um diesen linearen Zusammenhang graphisch darzustellen, wurden die Daten in Streudiagramme eingegeben. Bei einer horizontalen Linie, also einem Korrelationskoeffizient von 0 wäre kein linearer Zusammenhang nachweisbar gewesen. Bei

einer auf- oder absteigenden Geraden mit einem Korrelationskoeffizient von +1 oder -1 wären die Merkmale mit einer hohen Wahrscheinlichkeit in einem linearen Zusammenhang gestanden.

## 6. Ergebnisse

### 6.1. Mittelwerte

Bei der ersten Betrachtung der gesammelten statistischen Ergebnisse ergaben sich folgende Werte:

	<b>Pts. im Map</b>	<b>Volumen (in ml)</b>	<b>Test 0 Aver (in mm)</b>	<b>Test 1 Aver. (in mm)</b>	<b>Test 2 Aver. (in mm)</b>
<b>Aver</b>	102	109	2,84	2,42	2,43
<b>St.Deviation</b>	33	41	2,85	0,58	0,54
<b>Max</b>	201	286	45,7	18,22	20,47
<b>Min</b>	42	31	1,4	0	0

**Tab. 2** - Angezeigt ist die Zusammenfassung der akquirierten Werte aller 84 Patienten. Dabei steht Pts. für die Anzahl der verwendeten Punkte beim Erstellen des Maps, Volumen für das Volumen des linken Vorhofes im Map, Test 0 Aver. zeigt den durchschnittlichen Abstand der Punkte zum CT-Bild, Test 1 und 2 zeigen den Abstand der verwendeten Landmarkenpaare untereinander

Im Durchschnitt wurden 102 Punkte zum Erstellen eines elektroanatomischen Maps verwendet. Dabei wurden für ein Map maximal 201 und minimal 42 Punkte gespeichert. Das Volumen des linken Vorhofes wurde im Durchschnitt mit 109 ml angegeben. Dabei wurde das maximale Volumen mit 286 ml und das minimale Volumen mit 31 ml angegeben.

Der durchschnittliche Abstand vom elektroanatomisch erstellten Map zur hinzugefügten Anatomie aus den CT-Daten betrug 2,84 mm (Test 0). Hierbei wurde der maximale Abstand mit 45,7 mm und der minimale Abstand mit 1,4 mm angegeben.

Bei der Verwendung eines Landmarkpaares zur Surface Registration (Test 1) wurde der Abstand der Landmarks zu einander im Durchschnitt angegeben mit 2,42 mm. Der maximale Abstand wurde mit 18,22 mm, der minimale Abstand mit 0 mm angegeben.

Bei der Verwendung dreier Landmarkpaare (Test 2) wurde der Abstand der Landmarkpaare zu einander im Durchschnitt angegeben mit 2,43 mm. Der maximale Abstand wurde mit 20,47 mm, der minimale Abstand mit 0 mm angegeben.

### 6.2. Test 1 im Vergleich zu Test 2

**Paired Samples Test**

		Paired Differences		
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	T1= 1 Landmark Aver. (in mm) - T 2 = 3 Landmarks Aver.(in mm)	-,00714	,20527	,02240

**Paired Samples Test**

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	T1= 1 Landmark Aver. (in mm) - T 2 = 3 Landmarks Aver.(in mm)	,751

**Tab. 3** - Test 1 im Vergleich zu Test 2 vergleicht die Mittelwerte der Abstände der Landmarkpaare untereinander

Verglich man den durchschnittlichen Wert der Abstände der Landmarkpaare von Test 1 zu Test 2, ergab sich bei einem P-Wert von 0,751 kein signifikanter Unterschied zwischen Test 1 und 2.

### 6.3. Test 1 im Vergleich zu Test 0

**Paired Samples Test**

		Paired Differences		
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	T1= 1 Landmark Aver. (in mm) - T 0 Aver. (in mm)	-,4244	2,7302	,2979

**Paired Samples Test**

		Sig. (2-tailed)
Pair 1	T1= 1 Landmark Aver. (in mm) - T 0 Aver.	,158

	Sig. (2-tailed)
(in mm)	

**Tab. 4** - Test 1 im Vergleich zu Test 0 vergleicht die Mittelwerte der Abstände der Landmarkpaare untereinander und die Mittelwerte ohne Landmarken bei Surface Registration ohne Landmarks

Verglich man den durchschnittlichen Wert der Abstände der Landmarkpaare von Test 1 zu den Abständen der Punkte im Test 0, ergab sich bei einem p-Wert von 0,158 kein signifikanter Unterschied.

#### 6.4. Korrelation zwischen Anzahl der verwendeten Punkte im Map und dem durchschnittlichem Abstand eines Landmarkenpaares (Test 1)

Die Pearson-Korrelation ergab folgende Werte:

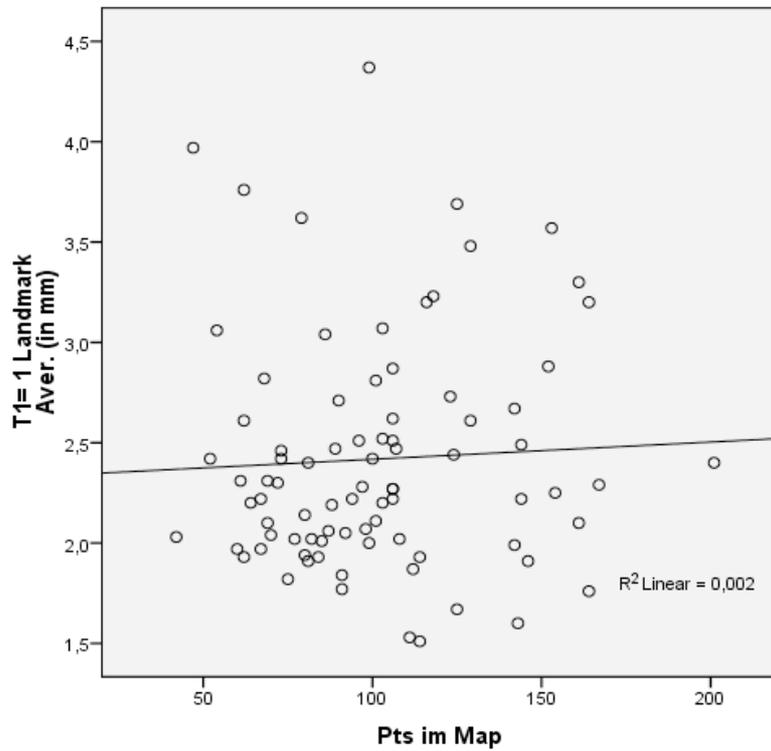
##### Correlations

		Pts im Map	T1= 1 Landmark Aver. (in mm)
Pts im Map	Pearson Correlation	1	,049
	Sig. (2-tailed)		,661
	N	84	84
T1= 1 Landmark Aver. (in mm)	Pearson Correlation	,049	1
	Sig. (2-tailed)	,661	
	N	84	84

**Tab. 5** - Zeigt die Korrelation zwischen der Anzahl der verwendeten Punkte im Map und dem durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare zu einander (in mm)

Der gemessene Korrelationskoeffizient war 0,049. Hiermit ergab sich, dass die beiden Faktoren in keinem nachweisbaren linearen Zusammenhang zueinander standen.

Wurden die gemessenen Werte graphisch zueinander in Beziehung gebracht, ergab sich folgendes Bild:



**Abb. 22** – Streudiagramm zwischen der im Map verwendeten Anzahl der Punkte und dem durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare

### 6.5. Korrelation zwischen dem Volumen des linken Vorhofes und dem durchschnittlichen Abstand eines Landmarkpaares (Test 1)

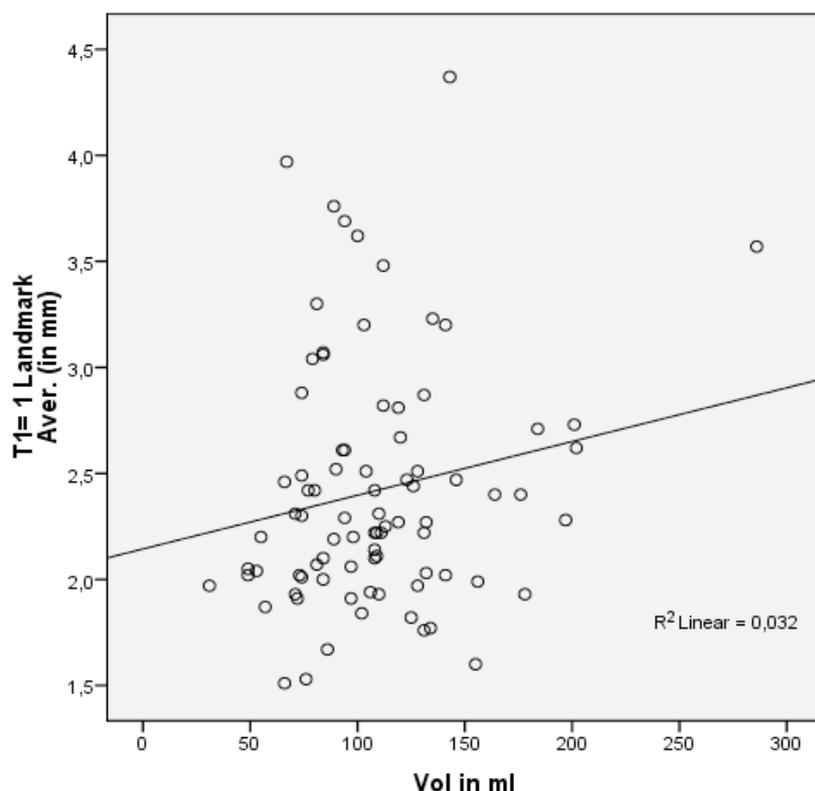
Die Pearson-Korrelation ergab folgende Werte:

#### Correlations

		T1= 1 Landmark Aver. (in mm)	Vol in ml
T1= 1 Landmark Aver. (in mm)	Pearson Correlation	1	,179
	Sig. (2-tailed)		,103
	N	84	84
Vol in ml	Pearson Correlation	,179	1
	Sig. (2-tailed)	,103	
	N	84	84

**Tab. 6** - Zeigt die Korrelation zwischen dem Volumen des linken Vorhofes und dem durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare zueinander (in mm)

Wurden die gemessenen Werte graphisch zueinander in Beziehung gebracht, ergab sich folgendes Bild:



**Abb. 23** – Streudiagramm zwischen dem Volumen des linken Vorhofes (in ml) und dem durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare

Der gemessene Korrelationskoeffizient war 0,179. Hieraus ergab sich, dass die beiden Faktoren, wenn überhaupt, in einem nur sehr schwachen linearen Zusammenhang standen. Ein direkter Zusammenhang war nicht nachweisbar.

## 7. Diskussion

Bereits 1997 wurde die hohe Treffsicherheit der Ablationskatheter und die Genauigkeit der elektroanatomischen Abbildungsmöglichkeit der Herzzräume des CARTO- Systems in einer Studie der Arbeitsgruppe um Lior Gebstein belegt. [19]

2005 konnte eine Studie der Universität Leiden von L. Tops et al. zeigen, dass es mit dem inzwischen entwickelten Zusatzmodul CartoMerge™ tatsächlich möglich war das zuvor gefertigte CT oder MRT im elektroanatomischen Map zu integrieren. [66]

Eine Studie von Dong et al. bestätigte dies 2006 in einem Hundemodell. [13] Dabei zeigte sich nach Autopsie eine Abweichung der elektronischen Projektion des Ablationspunktes und des abgebildeten Markers im CT von  $2,1 \pm 1,2$  mm an den Pulmonalvenen.

Nach der Bildintegration (Registrierung) bietet das System CartoMerge zur Kontrolle des erstellten Maps eine statistische Überprüfung über die Funktion „Match Statistics“ an.

Diese zeigt die Daten zum Übereinstimmungsgrad der Landmarkpaare von Landmark Registration, Surface Registration oder von beiden an.

In der vorliegenden Arbeit ergab sich der beste Mittelwert mit der Funktion „Landmark Registration“ (Test 1 und 2- Abstand der Landmarkpaare zu einander). Es ergab sich ein Mittelwert von  $2,42 \pm 0,56$  mm, womit diese Ergebnisse in etwa vergleichbar waren mit der Arbeit von Dong et al. [13]

Verglich man den durchschnittlichen Wert der Abstände der Landmarkpaare von Test 1 zu den Abständen der Punkte im Test 0, ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der P-Wert betrug 0,158.

Verglich man den durchschnittlichen Wert der Abstände der Landmarkpaare von Test 1 zu Test 2, ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Der P-Wert betrug 0,751.

In den statistischen Berechnungen ergab sich somit kein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Registrierungsmöglichkeiten um die im CT erstellte Anatomie mit der elektrophysiologisch erstellten Anatomie (EAM) zusammen zu bringen.

### 7.1. Registration über „Surface Registration“ - Test 0

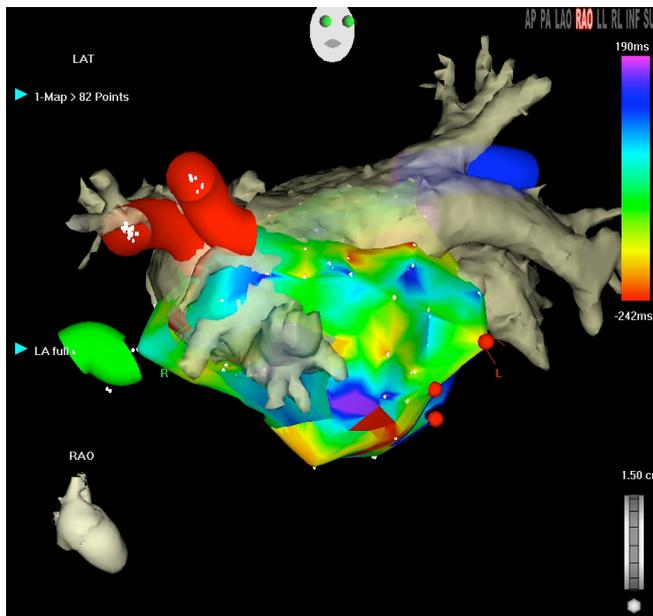
Klinisch stellte sich die Sache allerdings anders dar. Betrachtete man nochmals die Mittelwerte, so fiel auf, dass Test 0 einen deutlich schlechteren minimalen Abstandswert (1,4 mm) als Test 1 und 2 (0 mm) aufwies.

	<b>Pts.im Map</b>	<b>Volumen (in ml)</b>	<b>Test 0 Aver (in mm)</b>	<b>Test 1 Aver. (in mm)</b>	<b>Test 2 Aver. (in mm)</b>
<b>Aver</b>	102	109	2,84	2,42	2,43
<b>St. Deviation</b>	33	41	2,85	0,58	0,54
<b>Max</b>	201	286	45,7	18,22	20,47
<b>Min</b>	42	31	1,4	0	0

**Tab. 7** - Zusammenfassung der gesammelten Daten (siehe auch Tabelle 2)

Vor allem zeigte der maximale Abstandswert, welche Probleme auftraten, wenn man sich ausschließlich auf die Berechnungen des Programms verlassen wollte. Ein maximaler Abstand von 45,7 mm zwischen dem Oberflächenbild des CTs und dem elektroanatomischen Map bedeutete, dass sich die Herzzräume unter Umständen überhaupt nicht treffen. Immer wieder fiel auf, dass das visuelle Ergebnis bei der Anwendung von „Surface Registration“ keine ernst zu nehmende Mergingfunktion war. Obwohl die

statistischen Ergebnisse nicht signifikant von einander abwichen, war das visuell erzielte Ergebnis häufig inakzeptabel. (Abb.24)



**Abb. 24** - Die Darstellung zeigt eine verdrehte Anatomie, in der sich durch die Achsenverschiebung ein verzerrtes Bild der Pulmonalvenen zeigt

### **7.2. Der Vergleich zwischen der Registration mit einem (Test 1) und mit 3 Landmarkpaaren (Test 2)**

Aus den statistisch ermittelten Werten ergab sich kein signifikanter Unterschied, ob ein Merging der CT-Anatomie mit dem EAM mit einem Landmarkpaar (Test 1) oder drei Landmarkpaare (Test 2) gewählt wurde. Dabei schnitt Test 1 bei allen Mittelwerten geringfügig besser ab als Test 2. Es galt dabei zu bedenken, dass die Landmarkpaare visuell nach markanten anatomischen Merkmalen ausgewählt und manuell gesetzt wurden. Die Erfahrung des Untersuchers spielte also eine wichtige Rolle.

Auch hierbei zeigte sich das Phänomen, dass die angezeigte Statistik nicht immer übereinstimmte mit dem klinischen Ergebnis.

### **7.3. Korrelation zwischen Anzahl der verwendeten Punkte im Map und dem durchschnittlichem Abstand eines Landmarkenpaares (Test 1)**

Wird ein elektroanatomisches Map gefertigt, empfiehlt der Hersteller nach der Funktion „Smooth Reconstruction“ noch mindestens drei weitere Punkte in der Herzkammer zu registrieren, um ein ausreichend genaues anatomisches Bild herzustellen.

Voruntersuchungen hatten gezeigt, dass wesentlich mehr Punkte registriert werden mussten, um ein zufriedenstellendes Bild des Herzraumes zu bekommen.

In der vorliegenden Arbeit wurden im Schnitt 102 Punkte für ein Map registriert. Die Korrelationsberechnung nach Pearson ergab, dass die beiden Faktoren in keinem linearen

Zusammenhang zueinander standen. Das Registrierungsergebnis, also die Passgenauigkeit zwischen elektroanatomischen Map (EAM) und CT- Oberflächenbild wurde nicht besser, wenn beim Erstellen des EAMs mehr Punkte verwendet wurden.

Im Umkehrschluss ließ sich eben auch nicht herausarbeiten wie viele Punkte maximal gebraucht wurden, um ein gutes Map zu erstellen. Im Laufe der Zeit hat sich der Gebrauch dieser Methode weiter eingespielt. In einer späteren Arbeit von Kuklik et al 2008 wurden im Schnitt nur noch  $48 \pm 13$  endokardiale Punkte für ein Map verwendet. [35]

#### **7.4. Korrelation zwischen dem Volumen des linken Vorhofes und dem durchschnittlichen Abstand eines Landmarkpaares (Test 1)**

Bei der Fragestellung, ob das Volumen des linken Vorhofes im Zusammenhang stand mit der Passgenauigkeit der Registrierung, wurde ebenfalls eine Pearson-Korrelation errechnet. Mit einem Korrelationskoeffizient von 0,179 ergab sich, wenn überhaupt nur ein sehr schwacher linearer Zusammenhang zwischen den beiden Faktoren. Ein direkter linearer Zusammenhang konnte nicht nachgewiesen werden. Es konnte aber ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, dass dieser äußerst schwache Zusammenhang nicht zufällig zustande gekommen war.

#### **7.5. Fallstricke und systemimmanente Eigenheiten in der Anwendung von der CT-Bildintegration in die EAM**

Immer wieder war zu beobachten, dass die Darstellung des Registrierungsprozesses am Display nicht konform lief zu den statistischen Ergebnissen aus dem System.

Dazu ließ sich sagen, dass die Statistik im System nur eine mathematische Näherung an die tatsächlichen Gegebenheiten sein konnte.

Es gibt keinen definierten Nullpunkt im Körper von dem aus gemessen werden konnte, da biologisch gewachsene Strukturen eine schier unermessliche Anzahl an anatomischen Divergenzen ergeben. Eine genaue Überprüfung wäre somit nur möglich gewesen mit einer vorher angebrachten Markierung und einer operativen Kontrolle nach Ablation, wie zum Beispiel im Hundemodell von Dong et al. [13]

Zudem bietet das CartoMerge -System eine stehende Darstellung eines schlagenden Herzen an. Durch Funktionen wie „Cardiac Gating“ (siehe 5.1.2.1.) ist es möglich durch die Fixierung des Bildes in einem definierten EKG- Moment und dem mathematischen Abgleich mit den vorherigen Daten ein stabiles Bild zu erzeugen. Die Bewegung des schlagenden Herzens wird durch einen ständigen Datenabgleich kompensiert. Durch die Kompensationen entsteht eine Annäherung an die tatsächliche Situation in situ.

Die zuvor gefertigte computertomographische Darstellung ist ebenfalls eine Momentaufnahme des sonst schlagenden Herzens. Somit handelte es sich um eine doppelte Kompensation, in der ein mathematisch berechneter Durchschnitt eben nur eine Annäherung an die tatsächliche Situation sein konnte.

Als weitere Schwierigkeit zeigte sich die Ungenauigkeit des EAMs, wenn sich der Patient während der Ablationsbehandlung bewegt hatte. War die Bewegung klein, also im Bereich von 1-3 cm, konnte das CartoMerge®-System diese durch eine Elektrode auf dem Rücken des Patienten und dem Location Pad unter dem Behandlungstisch kompensieren. Die Distanz des Katheters und der Elektrode im Verhältnis zum Location Pad wurde mathematisch abgeglichen. Das System machte es somit möglich kleine Eigenbewegungen des Patienten auszugleichen (siehe 5.1.1. Katheterlokalisierung). Hiermit sollte auch die vertikale Bewegung durch die Atemverschieblichkeit des Patienten ausgeglichen werden. War die Bewegung so groß, dass der Patient aus dem Referenzbereich rutschte, musste ein neues Map erstellt werden.

Das System suggeriert mit der aufgezeigten Statistik eine mathematische Genauigkeit, die es eigentlich nur annähernd beschreiben kann. So ist es gut möglich, dass sich in sämtlichen veröffentlichten Arbeiten die gemessenen durchschnittlichen Abstände in den Statistiken ähnelten, da sie immer wieder durch einen systemimmanenten Datenabgleich erstellt wurden.

## **7.6. Ausblicke in der Anwendung von CT-Bildintegration in die EAM**

Trotz der vorherbeschriebenen Fallstricke war es möglich bei allen Patienten eine klinisch brauchbare und hilfreiche Bildintegration zu erzielen. Bei ungenauer Darstellung gelang es über die Funktion „Manual Alignment“, das Bild nach dem Merging über eine manuelle Ausrichtung des Oberflächenbildes zu verändern. Über die Funktionen „XY Move“ und „Rotate“ konnte das Bild entlang der XY-Achse eingestellt, bzw. gedreht werden, sodass sich schließlich bei allen Patienten eine gute Übereinstimmung zeigte.

Eine Arbeit von Kistler et al 2009 konnte zeigen, dass die Durchleuchtungszeit durch die Anwendung der CartoMerge- Integration erheblich gesenkt werden konnte ( $49 \pm 27$  min vs. nur EAM  $62 \pm 26$  min). [32]

Demgegenüber steht eine nicht unerhebliche Strahlenbelastung der ein Patient bei einer CT-Thoraxaufnahme ausgesetzt ist. Durch die Weiterentwicklung der CT-Technik konnte inzwischen eine erhebliche Reduktion dieser Strahlenbelastung erzielt werden.

Zusammenfassend kann man von einem Nutzen für Patient und behandelnden Arzt bei der CT- Bildintegration während einer Ablationsbehandlung ausgehen.

Ob es durch die CT- Bildintegration schließlich auch zu einer signifikanten Verminderung der Komplikationen gekommen ist, werden hoffentlich weitere Arbeiten in der Zukunft aufzeigen.

## **8. Zusammenfassung**

In den letzten Jahren ist das Erstellen einer elektroanatomischen Landkarte zum festen Bestandteil der Katheterablationen geworden. Studien haben in der Zwischenzeit gezeigt, dass die erstellten Maps ausreichend präzise Abbildungen der Herzhöhlen ergeben, sodass sie bei den Ablationsbehandlungen eine wertvolle Unterstützung geworden sind. Die Darstellung der Katheterspitze in Echtzeit und das Muster vom Ablauf der Herzerregung vereinfachen die Arbeit und tragen zum Erfolg der Ablationsbehandlung bei.

Als es mit dem CartoMerge - System möglich wurde, das zuvor erstellte CT-Bild zu integrieren, wurde diese zusätzliche Funktion dankbar aufgenommen. Es war am Hundemodell von Dong et al gezeigt worden, dass die durchgeführte Ablationspunkte in einem verblüffend hohen Maß präzise mit der Abbildung auf dem Display übereinstimmten. [13]

Im Sommer 2005 hatte das elektrophysiologische Team im Deutschen Herzzentrum München begonnen mit dieser Bildintegration, dem „Merging“ zu arbeiten. In der Bedienungsanleitung des Systems wird ein denkbar einfaches Vorgehen beschrieben, wobei das System mehrere Möglichkeiten aufzeigte die Bildintegration vor der Ablationsbehandlung durchzuführen. Zudem erstellt das System nach jeder Bildintegration zur Kontrolle eine Statistik, sodass eine zusätzliche Absicherung möglich ist. Bis zum Frühling 2006 arbeiteten sämtliche Ärzte des elektrophysiologischen Teams auf verschiedene Art und Weise mit CartoMerge und es entstand eine Diskussion darüber, welches die präziseste und Zeit sparendste Art war mit den gegebenen Integrationsmöglichkeiten um zu gehen.

Die vorliegende Arbeit ist eine methodische Aufarbeitung aller vorher durchgeführten Ablationsbehandlungen bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern im linken Vorhof. Wir wollten offene Fragen klären und einen möglichst effizienten Arbeitsablauf im Umgang mit dem CartoMerge - System herausarbeiten.

---

Zusammenfassend ergaben sich folgende Fragen:

- Welche Mergingfunktion (Registration) ist am besten für die Pulmonalvenenisolation geeignet?
- Verbessert eine größere Anzahl von Messpunkten im erstellten Map das Mergingergebnis?
- Beeinflusst das Volumen des linken Vorhofes das Mergingergebnis?

In der vorliegenden Arbeit wurden für jeden Patienten nacheinander die verschiedenen Mergingfunktionen angewendet und mit der Funktion „Match Statistics“ überprüft. Diese Funktion zeigt die Daten zum Übereinstimmungsgrad von Landmark Registration, Surface Registration oder beiden an. Die statistischen Daten wurden gesammelt und in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie der TU-München ausgewertet. Hierbei stellte sich heraus, dass kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der verschiedenen Anwendungen bestand. Die Ergebnisse waren insgesamt zufrieden stellend mit einem durchschnittlichen Abstand von  $2,42 \pm 058$  mm. Dieses stand im Widerspruch zu den klinischen Erfahrungen, in denen zum Teil sehr gute statistische Werte keine gute Passform zwischen der CT-Anatomie und elektroanatomisches MAP (EAM) im Display zeigten. Auch umgekehrt fanden sich in Einzelfällen schlechtere statistische Werte bei klinisch sehr guter Bildintegration. Auch die Anzahl der verwendeten Markierungspunkte beim Erstellen eines MAPs korrelierte nicht mit der Passgenauigkeit der Bildintegration, ebenso wenig das Volumen des linken Vorhofes.

In der Diskussion in Kapitel 7.5 werden Fallstricke und systemimmanente Gegebenheiten in der Anwendung aufgezeigt, die eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen abgeben könnten.

Insgesamt kann aber gesagt werden, dass bei allen Patienten durch zusätzliche manuelle Funktionen eine gute Bildintegration erreicht werden konnte. Die Darstellung des Ablationskatheters in Echtzeit innerhalb einer guten anatomischen Rekonstruktion erleichtert die Arbeit während der Behandlung ungemein. Somit konnte die Durchleuchtungs- und die Behandlungszeit signifikant reduziert werden.

Auf die Erfahrung und das Geschick des abladierenden Arztes kann aber nach wie vor auf keinen Fall verzichtet werden.

---

## Literaturverzeichnis

1. Allesie, M., Ausma, J., Schotten, U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 54 (2002) 230 - 246
2. Arentz, T., von Rosenthal, J., Blum, T., Stockinger, J., Bürkle, G., Weber, R., Jander, N., Neumann, F.J., Kalusche, D. Feasibility and safety of pulmonary vein isolation using a new mapping and navigation system in patients with refractory atrial fibrillation. *Circulation* 108 (2003) 2484 - 2490
3. Bauer, A., Deisenhofer, I., Schneider, R., Zrenner, B., Barthel, P., Karch, M., Wagenpfeil, S., Schmitt, C., Schmidt, G. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart Rhythm.* 3 (2006) 1428 - 1435
4. Becker, A.E. How structural normal are human atria in patients with atrial fibrillation? *Heart Rhythm* 1 (2004) 627 - 631
5. Benjamin, E., Wolf, P., D'Agostino, R., Silbershatz, H., Kannel, W., Levy, D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 98 (1998) 946 - 952
6. Benutzerhandbuch, Arbeiten mit dem CartoXP EP Navigationssystem. Biosense Webster, Jonson & Jonson company (2005)
7. Cappato, R., Calkins, H., Chen, S.A., Davies, W., Iesaka, Y., Kalman, J., Kim, Y.H., Klein, G., Packer, D., Skanes, A. Worldwide survey on the methods, efficiency, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 111 (2005) 1100 - 1105
8. Chen, S.A., Hsieh, M.H., Tai, C.T., Tsai, C.F., Prakash, V.S., Yu, W.C., Hsu, T.L., Ding, Y.A., Chang, M.S. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100 (1999) 1879 - 1886
9. Chugh, S., Bleakshear, J., Shen, W., Hammil, S., Gersh, B. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: Clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 37 (2001) 371 - 378
10. Deisenhofer, I., Schneider, M.A.E., Bohlen-Knauf, M., Zrenner, B., Ndrepepa, G., Schmieder, S., Weber, S., Schreieck, J.J., Weyerbrock, S., Schmitt, C. Circumferential mapping and electric isolation of pulmonary veins in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 91 (2003) 159 - 163
11. Dickfeld, T., Dong, J., Solomon, S.B., Lardo, A.C., Berger, R., Halperin, H., Calkins, H. Assessment of position error of catheter mapping system (Biosense Carto V8) with CT/MR image intergration capabilities. *Heart Rhythm* 2 (2005) 278
12. Dixit, S., Gerstenfeld, E.P., Callans, D.J., Marchlinski, F.E. Mechanisms underlying sustained firing from pulmonary veins: evidence from pacing maneuvers and pharmacological manipulation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 27 (2004) 1120 - 1129
13. Dong, J., Calkins, H., Solomon, S.B., Lai, S., Dalal, D., Lardo, A., Brem, E., Preiss, A., Berger, R.D., Halperin, H., Dickfeld, T. Integrated Electroanatomic Mapping with three-dimensional computed tomographic images for real-time guided ablations. *Circulation* 113 (2006) 186 - 194
14. Dong, J., Calkins, H. Image Integration Guided Catheter Ablations of Arrhythmias. *Business Briefing: US. Cardiology* (2006) 170
15. Ernst, S., Ouyang, F., Goya, M., Löber, F., Schneider, C., Hoffmann-Riem, M., Schwarz, S., Hornig, K., Müller, K.M., Antz, M., Kaukel, E., Kugler, C., Kuck, K.H. Total pulmonary vein occlusion as a consequence of catheter ablation for atrial fibrillation mimicking primary lung disease. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 14 (2003) 366 - 370
16. Feinberg, W.M., Blackshear, J.L., Laupacis, A., Kronmal, R., Hart, R.G. Prevalence, age distribution and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. *Arch. Inter. Med* 155 (1995) 469 - 473
17. Fetsch, T., Bauer, P., Engberding, R., Koch, H.P., Lukl, J., Meinertz, T., Oeff, M., Seipel, L., Trappe, H.J., Treese, N., Breithardt, G. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J.* 25 (2004) 1385 -1394

18. Fuster, V., Ryden, L.E., Cannom, D.S., Crijns, H.J., Curtis, A.B., Ellenbogen, K.A., Halperin, J.L., Le Heuzey, J.Y., Kay, G.N., Lowe, J.E., Olsson, S.B., Prystowsky, E.N., Tamargo, J.L., Wann, S., Smith, S.C. Jr., Jacobs, A.K., Adams, C.D., Anderson, J.L., Antman, E.M., Hunt, S.A., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., Priori, S.G., Blanc, J.J., Budaj, A., Camm, A.J., Dean, V., Deckers, J.W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Zamorano, J.L. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial - executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 48 (2006) 854 - 906
19. Gepstein, L., Hayam, G., Ben-Haim, S.A. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation* 95 (1997) 1611 - 1622
20. Gerstenfeld, E.P., Guerra, P., Sparks, P.B., Hattori, K., Lesh, M.D. Clinical outcome after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 12 (2001) 900 - 908
21. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L., Selby, J., Singer, D. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implication for rhythm management and stroke prevention: the Antikoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 285 (2001) 2370 - 2375
22. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P., Clementy, J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339 (1998) 659 - 666
23. Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D.C., Garrigue, S., Takahashi, A., Hocini, M., Peng, J.T., Roudaut, R., Clementy, J. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101 (2000) 1409 - 1417
24. Haissaguerre, M., Shah, D.C., Jais, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I., Chauvin, M., Garrigue, S., Clemnty, J. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 102 (2000) 2462 - 2465
25. Haissaguerre, M., Hocini, M., Sanders, P., Sacher, F., Rotter, M., Takahashi, Y., Rostock, T., Hsu, L.F., Bordacher, P., Reuter, S., Roudaut, R., Clementy, J., Jais, P. Catheter ablation of long lasting persistent atrial fibrillation: clinical outcome and mechanisms of subsequent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 16 (2005) 1138 - 1147
26. Haissaguerre, M., Hocini, M., Takahashi, Y., O'Neill, M.D., Pernat, A., Sanders, P., Jonsson, A., Rotter, M., Sacher, F., Rostock, T., Matsuo, S., Arantés, L., Teng Lim, K., Knecht, S., Bordachar, P., Laborderie, J., Jaïs, P., Klein, G., Clémenty, J. Impact of catheter ablation of the coronary sinus on paroxysmal or persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 18 (2007) 378 - 386
27. Hocini, M., Haissaguerre, M., Shah, D., Jais, P., Peng, J.T., Yamane, T., Deisenhofer, I., Garrigue, S., Fuimaono, K., Pike, R., Clementy, J. Multiple sources initiating atrial fibrillation from a single pulmonary vein identified by a circumferential catheter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 23 (2000) 1828 - 1831
28. Jais, P., Haissaguerre, M., Shah, D.C., Chouairi, S., Gencel, L., Hocini, M., Clémenty, J. A focal source of atrial fibrillation treated by discrete radiofrequency ablation. *Circulation* 95 (1997) 572 - 576
29. Kannel, W.B., Abbot, R.D., Savage, D.D., Mc Namara, P.N. Epidemiological features of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 306 (1982) 1018 - 1028
30. Kannel, W.B., Wolf, P. Epidemiology of atrial fibrillation. In "Atrial Fibrillation: Mechanism and management", Falk, R.H., Podrid, P.J., (Hrsg.), Raven Press, New York, 1997, second edition, chapter 5
31. Kistler, P.M., Early, M.J., Harris, S., Abrams, D., Ellis, S., Sporton, S.C., Schilling, R.J. Validation of Three-Dimensional Cardiac Image Integration. *J Cardiovasc Elektrophysiol.* 17 (2006) 341 - 348
32. Kistler, P.M., Rajappan, K., Jahngir, M., Early, M.G., Harris, S., Abrams, D., Gupta, D., Liew, R., Ellis,

- S., Sporton, S.C., Schilling, R.J. The Impact of CT Image Integration into an Electroanatomic Mapping System on Clinical Outcomes of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 17 (2006) 1093 - 1101
33. Kistler, P.M., Schilling, R.J., Rajappan, K., Sporton, S.C. Image integration for atrial fibrillation ablation - pearls and pitfalls. *Heart Rhythm* 4 (2007) 1216 - 1221
34. Kottkamp, H., Hügl, B., Krauss, B., Wetzel, U., Fleck, A., Schuler, F., Hindricks, G. Electromagnetic Versus Fluoroscopic Mapping of the Inferior Isthmus for Ablation of Typical Atrial Flutter. *Circulation* 102 (2000) 2082 - 2086
35. Kuklik, P., Szumowski, L., Zebrowski, J.J., Sanders, P. Integration of the Data from electroanatomical mapping and CT image modality. *Int J Cardiovasc Imaging* 25 (2009) 425-432
36. Lazar, S., Dixit, S., Marchlinsky, F., Callans, D., Gerstenfeld, E. Presence of left- to- right atrial frequency gradient in paroxysmal but not persistent atrial fibrillation in humans. *Circulation* 110 (2004) 3181 - 3186
37. Li, D., Shinagawa, K., Pang, L., Leung, T.K., Cardin, S., Wang, Z., Nattel, S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation* 104 (2001) 2608 - 2614
38. Lin, W.S., Prakash, V.S., Tai, C.T., Hsieh, M.H., Tsaj, C.F., Yu, W.C., Lin, Y.K., Ding, Y.A., Chang, M.S., Chen, S.A. Pulmonary vein morphology in patients with paroxysmal atrial fibrillation initiated by ectopic beats originating from the pulmonary veins: implications for catheter ablation. *Circulation* 101 (2000) 1274 - 1281
39. Lip, G.Y., Halperin, J.L. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med.* 123 (2010) 484 - 488
40. Macle, L., Jais, P., Weerasooriya, R., Hocini, M., Shah, D.C., Choi, K.J., Scavée, C., Raybaud, F., Clementy, J., Haissguerre, M. Irrigated tip catheter ablation of pulmonary veins for treatment of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 13 (2002) 1067 - 1073
41. Marchlinski, F.E., Callans, D., Dixit, S., Gertenfeld, E.P., Rho, R., Ren, J.F., Zado, E. Efficacy and safety of targeted focal ablation versus PV isolation assisted by magnetic electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 14 (2003) 358 - 365
42. Mikaelian, B.J., Malchano, Z.J., Neuzil, P., Weichet, J., Doshi, S.K., Ruskin, J.N., Reddy, V.R. Integration of 3-dimensional cardiac computed tomography images with real-time electroanatomic mapping to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 112 (2005) 35 - 36
43. Miyasaka, Y., Barnes, M.E., Gersh, B.J., Cha, S.S., Bailey, K.R., Abhayaratna, W.P., Seward, J.B., Tsang, T.S. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 - 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 114 (2006) 119 - 125
44. Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneiders, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breinhardt, G., Steinbeck, G. The Registry of the German CompetenceNETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 11 (2009) 423 - 434
45. Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnavat, C., Ngarmukos, T. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: Mapping of the electrophysiologic substrate. *Electrophysiology* 43 (2004) 2044 - 2053
46. Natale, A., Pisano, E., Shewchik, J., Bash, D., Fanelli, R., Potenza, D., Santarelli, P., Schweikert, R., White, R., Saliba, W., Kanagaratnam, L., Tchou, P., Lesh, M. First human experience with pulmonary vein isolation using a through-the-balloon circumferential ultrasound ablation system for recurrent atrial fibrillation. *Circulation* 102 (2000) 1879 - 1882
47. Nattel, S., Shiroshita-Takeshita, A., Cardin, S., Pelletier, P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Curr Opin Cardiol.* 20 (2005) 21 - 25
48. Oral, H., Knight, B.P., Tada, H., Ozaydin, M., Chugh, A., Hassan, S., Scharf, C., Lai, S.W., Greenstein, R., Pelosi, F., Strickberger, S.A., Morandiy, F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 105 (2002) 1077 - 1081

49. Oral, H., Knight, B.P., Ozaydin, M., Chugh, A., Lai, S.W., Scharf, C., Hassan, S., Greenstein, R., Han, J.D., Pelosi, F., Strickberger, S.A., Morandy, F. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation* 106 (2002) 1256 - 1262
50. Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M., Chun, J., Falk, P., Khanedani, A., Antz, M., Kuck, K.H. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 110 (2004) 2090 - 2096
51. Ouyang, F., Antz, M., Ernst, S., Hachiya, H., Mavrakis, H., Deger, F.T., Schaumann, A., Chun, J., Falk, P., Hennig, D., Liu, X., Bansch, D., Kuck, K.H. Recovered pulmonary vein conduction as a dominant factor for recurrent atrial tachyarrhythmias after complete circular isolation of the pulmonary veins: lessons from double Lasso technique. *Circulation* 111 (2005) 127 - 135
52. Ouyang, F., Ernst, S., Chun, J., Bansch, D., Li, Y., Schaumann, A., Mavrakis, H., Liu, X., Deger, F.T., Schmidt, B., Xue, Y., Cao, J., Hennig, D., Huang, H., Kuck, K.H., Antz, M. Electrophysiological findings during ablation of persistent atrial fibrillation with electroanatomic mapping and double Lasso catheter technique. *Circulation* 112 (2005) 3038 - 3048
53. Pachon, M.E., Pachon, M.E.I., Pachon, M.J.C., Libo, T.J., Pachon, M.Z., Vargas, R.N., Pachon, D.Q., Lopez, M.F.J., Jatene, A.D. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF- ablation. *Europace* 6 (2004) 590 - 601
54. Pappone, C., Oral, H., Santinelli, V., Vicedomini, G., Lang, C.C., Manguso, F., Torracca, L., Benussi, S., Alfieri, O., Hong, R., Lau, W., Hirata, K., Shikuma, N., Hall, B., Morady, F. Atrio-esophageal fistula as a complication of percutaneous transcatheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation* 109 (2004) 2724 - 2726
55. Patten, M., Maas, R., Bauer, P., Lüderitz, B., Sonntag, F., Dluzniewski, M., Hatala, R., Opolski, G., Müller, H.W., Meinertz, T. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias - results of the SOPAT trial. *Eur Heart J.* 25 (2004) 1395 -1404
56. Rosiak, M., Dziuba, M., Chudzik, M., Cygankiewicz, I., Bartczak, K., Drozd, J., Wrancisz, J.K. Risk factors for atrial fibrillation: Not always severe heart disease, not always so 'lonely'. *Cardiol J.* 17 (2010) 437 - 442
57. Sanders, P., Berenfeld, O., Hocini, M., Jais, P., Vaidyanathan, R., Hsu, L., Garrigue, S., Takahashi, Y., Rotter, M., Sacher, F., Scavee, C., Ploutz-Snyder, R., Jalife, J., Haissaguerre, M. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 112 (2005) 789 -797
58. Scanavacca, M.I., Kajita, L.J., Vieira, M., Sosa, E.A. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 11 (2000) 677 - 681
59. Seshadri, N., Marrouche, N.F., Wilber, D., Packer, D., Natale, A. Pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: recent updates. *Pacing Clin Electrophysiol.* 26 (2003) 1636-1640
60. Schmitt, C., Ndrepepa, G., Weber, S., Schmieder, S., Weyerbrock, S., Schneider, M., Karch, M.R., Deisenhofer, I., Schreieck, J., Zrenner, B., Schömig, A. Batrial multisite mapping of atrial premature complexes triggering onset of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 89 (2002) 1381 - 1387
61. Schneider, C. „Das EPU- Labor - Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung“, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2005
62. Sra, J., Narayan, G., Krum, D., Malloy, A., Cooley, R., Bhatia, A., Dhala, A., Blanck, Z., Nangia, V., Akhtar, M.J. Computed tomography-fluoroscopy image integration-guided catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 18 (2007) 409 - 414
63. Sra, J. Cardiac image integration implication for atrial fibrillation ablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 22 (2008) 145 -154
64. Stabile, G., Turco, P., La Rocca, V., Stabile, E., De Simone, A. Is pulmonary vein isolation necessary for curing atrial fibrillation? *Circulation* 108 (2003) 657 - 660

65. Tiltz, R., Satomi, K., Takasaki, S., Chun, J., Schmidt, B. Antz, M., Zerm, T., Metzner, A. Köktürk, B., Ernst, S., Greten, H., Kuck, K.H., Ouyang, F. Inducibility of atrial tachyarrhythmias after circumferential pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: clinical predictor and outcome during follow-up. *Europace* 10 (2008) 949 – 954
66. Tops, L.F., Bax, J.J., Zeppenfeld, K., Jongbloed, M.R., Lamb, H.J., van der Wall, E.E., Schalij, M.J. Fusion of multislice computed tomography imaging with three-dimensional electroanatomic mapping to guide radiofrequency catheter ablation procedures. *Heart Rhythm*. 2 (2005) 1076 - 1081
67. Van Walraven, C., Hart, R.G., Wells, G.A., Petersen, P., Koudstaal, P.J., Gullov, A.L., Hellemons, B.S., Koefeld, B.G., Laupacis, A. A clinical prediction rule to identify patients with atrial fibrillation and a low risk for stroke while taking aspirin. *Arch Intern Me.* 163 (2003) 936 - 943
68. Vasamreddy, C.R., Lickfett, L., Jayam, V.K., Nasir, K., Bradley, D.J., Eldadah, Z., Dickfeld, T., Berger, R., Calkins, H. Predictors of recurrence following catheter ablation of atrial fibrillation using an irrigated-tip ablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15 (2004) 692 - 697
69. Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22 (1991) 983 - 988
70. Wolf, P.A., Mitchell, J.B., Baker, C.S., Kannel, W.B., D'Ágostino, R.B. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke and medical costs. *Arch. Intern. Med.* 158 (1998) 229 - 234

## Abbildungen

1. Klassifikation Vorhofflimmern VHF - Patterns of atrial fibrillation (AF), Figure 3, S.9, ACC/AHA/ESC Practice Guidelines 2006 [18]
2. Therapieplanung bei neu aufgetretenem Vorhofflimmern - Management of patients with newly discovered atrial fibrillation (AF) Figure 13, S.45 ACC/ AHA/ ESC Practice Guidelines 2006 [18]
3. Therapieplanung für die Konversion in einen Sinusrhythmus abhängig von den Begleiterkrankungen - Antiarrhythmic drug therapy to maintain sinus rhythm, Figure 15, S.46, ACC/ AHA/ ESC Practice Guidelines 2006 [18]
4. Therapieplanung für Patienten mit rezidivierendem paroxysmalem VHF - Pharmacological management of patients with recurrent paroxysmal atrial fibrillation, Figure 14, S.45, ACC/ AHA/ ESC Practice Guidelines 2006 [18]
5. Therapieplanung für Patienten mit rezidivierendem persistierendem und permanentem VHF - Pharmacological management of patients with recurrent persistent or permanent atrial fibrillation, Figure 16, S.456 ACC/ AHA/ ESC Practice Guidelines 2006 [18]
6. Location Pad - Drei Spulen unter dem Behandlungstisch erzeugen drei schwache Magnetfelder
7. Catheter Tip Lokation - Eine Sonde in der Katheterspitze misst die Energiedichte der drei schwachen Magnetfelder. Der angeschlossene Computer kann daraus die Lokalisation des Katheters im dreidimensionalen Raum berechnen
8. Catheter Tip Lokation - Durch Bewegung der Katheterspitze kann die Änderung der Energiedichte in den Magnetfeldern gemessen werden. Der angeschlossene Computer berechnet daraus die neue Lokalisation des Katheters
9. Two Sensors - Eine Elektrode auf dem Rücken des Patienten ist der Referenzpunkt (Location Reference Patch). Die Distanz zum Katheter (Mapping Catheter) und der Elektrode kann im Verhältnis zum Locationpad erfasst und mathematisch durch den angeschlossenen Computer abgeglichen werden
10. Location Reference Patch - Der durch die Magnetfelder genau erfasste Bereich ist kleiner als der Behandlungstisch. Die Referenzelektrode muss daher unter Röntgenkontrolle exakt unter dem Herzen angebracht werden
11. Cardiac Gating - In einem Oberflächen-EKG oder in einem intrakardial abgeleiteten EKG muss ein fixierter Zeitpunkt im Herzzyklus festgelegt werden. So kann die Lokalisation des Katheters in einem schlagenden Herzen erfasst werden

12. Reference Channel, Annotation & Window of Interest - Aus einem meist intrakardial abgeleiteten EKG wird ein Signal markiert (Annotation). Dieses wird so gewählt, dass Informationen aus der zu untersuchenden Herzkammer gesammelt werden können
13. Smooth Reconstruction - Um eine Form im dreidimensionalen Raum zu definieren braucht es vier Punkte. Aus den vom MAP-Katheter markierten Punkten wird eine organisch fließende Form erzeugt
14. Fill Threshold - Vom MAP-Katheter markierte Punkte mit übereinstimmender elektrischer Information zur Aktivierungszeit werden vom System zu einem Raster geformt und zu einer gleichfarbigen Fläche verbunden
15. Scar Reconstruction - Ist der Schwellenwert entsprechend eingestellt stellen sich Flächen ohne elektrische Aktivierungszeit (Narben) grau dar
16. Die verschiedenen Maps
17. Tagging vessels - Die großen Gefäße werden im Map mitangezeigt
18. Segmentation - Die Bildinformation aus dem CT-Bild wird „en bloc“ importiert und dann in verschiedene Organstrukturen segmentiert
19. Monitoransicht am Anfang der Bildintegration, Benutzerhandbuch CartoXP [6], S.70
20. Der Registrierungsprozess, oder aber das „Merging“, bringt das segmentierte Oberflächenbild aus dem CT mit dem elektroanatomisch erstellten Map zusammen
21. Registration Match view - Verschiedenfarbige Punkte zeigen den Abstand zwischen dem Oberflächenbild und dem Map an
22. Die im Map verwendete Anzahl der Punkte wird gegen den durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare aufgetragen
23. Das Volumen des linken Vorhofes (in ml) wird gegen den durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare voneinander aufgetragen
24. Ein nicht zufrieden stellendes Mergingergebnis. Durch die Achsenverschiebung zeigt sich ein verzerrtes Bild der Pulmonalvenen

## **Tabellen**

1. Das Patientenkollektiv
2. Die Durchschnittswerte der gesammelten Daten
3. Test 1 im Vergleich zu Test 2 - Ein Vergleich der Mittelwerte der Abstände der Landmarkpaare untereinander
4. Test 1 im Vergleich zu Test 0 vergleicht die Mittelwerte der Abstände der Landmarkpaare untereinander und die Mittelwerte ohne Landmarken bei Surface registration ohne Landmarks
5. Zeigt die Korrelation zwischen der Anzahl der verwendeten Punkte im Map und dem durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare zueinander (in mm).
6. Zeigt die Korrelation zwischen dem Volumen des linken Vorhofes und dem durchschnittlichen Abstand der Landmarkpaare zueinander (in mm).
7. Durchschnittswerte der gesammelten Daten, wie Tabelle 2.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A.W. Schömig (Ärztlicher Direktor des Deutschen Herzzentrums München von 2005 – 2012) für die Überlassung des Themas.

Besonders herzlich danke ich Frau apl. Prof. Dr. med. Isabel Deisenhofer, die Betreuerin meiner Doktorarbeit, für die freundliche und bereitwillige Aufnahme in ihre Arbeitsgruppe in der elektrophysiologischen Abteilung des Deutschen Herzzentrums München. Ihre vielfältigen Anregungen und stetige Diskussionsbereitschaft waren über die gesamte Zeit äußerst inspirierend.

Dem gesamten Team der Elektrophysiologie möchte ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und den vielen größeren und kleinen Hilfestellungen danken. Insbesondere möchte ich an dieser Stelle der Stationsleitung Frau Christine Schneider danken, die mit ihrer freundlichen und kompetenten Art und ihrem wunderbaren Buch „Das EPU-Labor“ viel zur Einarbeitung in die Elektrophysiologie beigetragen hat.

Mein außerordentlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Hans Ulrich Kreider-Stempfle, Chefarzt der Inneren Medizin der Asklepios Stadtklinik Bad Tölz, für sein stetiges Interesse an meiner Arbeit und der konstruktiven Kritik bei ihrer Durchsicht.

Meinen Söhnen Amiel und Leon sowie meiner Mutter Constance danke ich von tiefstem Herzen für ihren unerschütterlichen Glauben an das Gelingen des Projektes.

Ganz besonders danke ich zum Schluss Frau Dr. Vera Pedersen für ihre hochgradig kompetente und konsequente Unterstützung. Dieses immer in Einklang mit ihrer begeisterungsfähigen und liebevollen Art, sodass sie mir in der gesamten Zeit eine wertvolle Ratgeberin war.