

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum  
Klinikum rechts der Isar  
der Technischen Universität München  
(Ärztlicher Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

## **Vergleich der transvenösen Kryoablation mit der Radiofrequenzablation zur Behandlung von Patienten mit AV-Knoten-Reentry-Tachykardie: Eine prospektive randomisierte Pilot-Studie**

**Blerim Luani**

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. C. G. Schmitt
2. Univ.-Prof. A. Kastrati

Die Dissertation wurde am 04.10.2005 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 08.02.2006 angenommen.

**Vergleich der transvenösen Kryoablation mit der  
Radiofrequenzablation zur Behandlung von Patienten mit  
AV-Knoten-Reentry-Tachykardie: Eine prospektive  
randomisierte Pilot-Studie**

Teile der Doktorarbeit wurden im Jahr 2004 im „European Heart Journal“ publiziert:

**Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study.**

Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C.

Eur Heart J. 2004 Dec, 25(24): 2226-31

## Abkürzungen

Min.	- Minimum
Max.	- Maximum
ms.	- Millisekunden
Antegr.	- antegrad
Retrogr.	- retrograd
No.	- Anzahl
SD	- Standardabweichung
AVN	- Atrioventrikulärknoten
AVNRT	- Atrioventrikulär-Knoten-Reentry-Tachykardie
AVJRT	- atrioventricular junctional reentry tachycardia = AVNRT
ERP	- Effektive Refraktär-Periode
AH-Zeit	- Zeit zwischen der Vorhofdepolarisation und dem HIS-Potential
HV-Zeit	- Zeit zwischen dem HIS-Potential und der Ventrikeldepolarisation
VA-Zeit	- Zeit zwischen der Ventrikeldepolarisation und der Vorhofdepolarisation
VA-Block	- Blockierte Überleitung eines Ventrikelimpulses auf die Vorhöfe
SP	- slow pathway
FP	- fast pathway
RA	- Rechter Vorhof
RV	- Rechter Ventrikel
CS	- Sinus coronarius
CSp	- proximaler Sinus coronarius
CSd	- distaler Sinus coronarius
CSOS	- Ostium des Sinus coronarius
HRA	- high right atrium = hohes rechtes Atrium
RVA	- right ventricle apex = Spitze des rechten Ventrikels
RAO	- right anterior oblique = rechts anterior schräg
LAO	- left anterior oblique = links anterior schräg
EPU	- Elektrophysiologische Untersuchung
UKG	- Ultraschall-Kardiographie
RF-Ablation	- Radiofrequenzablation
HBE	- His-Bündel Elektrogramm

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Studienziel
3. Methoden
  - 3.1 AV-Knoten-Reentry-Tachykardie
    - 3.1.1 Anatomische Aspekte
    - 3.1.2 Elektrophysiologische Eigenschaften und AVNRT Formen
    - 3.1.3 Mechanismen der AVNRT
    - 3.1.4 EKG bei AVNRT
      - 3.1.4.1 Die Morphologie des QRS-Komplexes
      - 3.1.4.2 Die Morphologie der P-Welle
      - 3.1.4.3 ST-Strecken-Veränderungen und T-Negativierungen bei AVNRT
    - 3.1.5 Ätiologie der AVNRT
    - 3.1.6 Sonderformen der AVNRT
    - 3.1.7 Symptome der AVNRT
    - 3.1.8 Methoden zur Diagnostik der AVNRT
      - 3.1.8.1 Stimulation
      - 3.1.8.2 Adenosintriphosphattest
    - 3.1.9 Behandlungsmethoden der AVNRT
      - 3.1.9.1 AVNRT-Terminierung durch Vagusreiz
      - 3.1.9.2 Medikamentöse AVNRT-Terminierung
      - 3.1.9.3 Medikamentöse AVNRT-Prophylaxe
      - 3.1.9.4 Chirurgische Therapie
      - 3.1.9.5 Die transvenöse Katheterablation
    - 3.2 Die Radiofrequenzablation
      - 3.2.1 Die Biophysik der Radiofrequenzablation
        - 3.2.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung der AVNRT mit transvenöser Radiofrequenz-Katheterablation
      - 3.2.2 Unterschiede in der Behandlung der AVNRT mit transvenöser Radiofrequenz-Katheterablation bei verschiedenen AVNRT-Typen
      - 3.2.3 Die Strahlenexposition
    - 3.3 Die Kryoablation

- 3.3.1 Technologie des Kryoablationskatheters
  - 3.4 Studiendesign
    - 3.4.1 Endpunkt der Studie
    - 3.4.2 Run-in-Phase
    - 3.4.3 Datenanalyse
    - 3.4.4 Auswahl der teilnehmenden Patienten
    - 3.4.5 Einschlusskriterien
    - 3.4.6 Ausschlusskriterien
    - 3.4.7 Studienpatienten
      - 3.4.7.1 Standards zur Aufnahme und Nachsorge eines Patienten bei Ablation wegen AVNRT
      - 3.4.7.2 Nachsorge nach Ziehen der Schleusen
      - 3.4.7.3 Nachsorge auf Station
    - 3.4.8 Follow-up Untersuchungen
    - 3.4.9 Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
  - 3.5 Studienmaterialien
    - 3.5.1 Der Radiofrequenzablationskatheter
      - 3.5.1.1 Eigenschaften des Radiofrequenzablationskatheters (RF Marinr®)
    - 3.5.2 Der Kryoablationskatheter
      - 3.5.2.1 Eigenschaften des Kryoablationskatheters (Freezor®):
    - 3.5.3 Ablauf der Elektrophysiologischen Untersuchung
  - 3.6.1 Vorbereitung des Patienten
  - 3.6.2 Das Stimulationsprotokoll vor der Ablation
  - 3.6.3 Mapping während Sinusrhythmus
  - 3.6.4 Mapping und Radiofrequenzablation
  - 3.6.5 Kryomapping und Kryoablation
  - 3.6.6 Slow-Pathway-Ablation im Sinusrhythmus
  - 3.6.7 Das Protokoll nach Ablation
  - 3.6.8 Dokumentation
  - 3.6.9 Definition des primären Ablationserfolges
- 
4. Ergebnisse
  - 4.1 Patienten Eigenschaften
    - 4.1.1 Geschlechtsverteilung

- 4.1.2 Mittleres Alter
- 4.2 Die verschiedenen AVNRT-Typen
- 4.3 Induktionsmethoden der AVNRT vor Ablation
- 4.3.1 Notwendigkeit der Katecholamininfusion
- 4.4 AVNRT-Zykluslänge
- 4.5 Follow-up Dauer
- 4.6 Akute Ergebnisse
  - 4.6.1 Erfolgstyp
  - 4.6.2 EPU-Dauer
  - 4.6.3 Ablationsprozedurdauer
  - 4.6.4 Durchleuchtungszeit
- 4.7 Kryo-Mapping, Kryoablation und Radiofrequenz-Ablation
- 4.8 AV-Blockierungen
- 4.9 Die Atrioventrikuläre Überleitung
  - 4.9.1 PQ-Zeit
  - 4.9.2 AH-Zeit
  - 4.9.3 HV-Zeit
- 4.10 Elektrophysiologische Eigenschaften des junktionalen AV-Knotens
  - 4.10.1 Duale AV-Knoten-Physiologie
  - 4.10.2 ERP des fast pathway
  - 4.10.3 ERP des AV-Knotens
  - 4.10.4 Wenckebach-Intervall
- 4.11 Follow-up Ergebnisse
- 4.12 Primärer Endpunkt
- 4.13 Unerwünschte Ereignisse (adverse events)
  
- 5. Diskussion
  
- 6. Zusammenfassung
  
- 7. Literatur

# 1. Einleitung

Die Radiofrequenz-Katheterablation der langsamen Leitungsbahn hat sich als Methode der ersten Wahl bei der Behandlung der AV-Knoten-Reentrytachykardie etabliert. Diese Behandlungsmethode ist sehr effektiv, besitzt aber den Nachteil, dass in 0,3-2% der Patienten ein hochgradiger AV-Block verursacht werden kann. (9, 11, 14, 21, 31, 32, 63)

In diesen Fällen muss dann die absolute Indikation für die Implantation eines permanenten Schrittmachers gestellt werden.

Die Kryoablation wird in der Herzchirurgie seit vielen Jahren zur kurativen Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwendet. Die technologische Entwicklung brachte es mit sich, dass seit wenigen Jahren die Kryoablation auch transvenös zur Behandlung von Rhythmusstörungen eingesetzt werden kann. Bei der Modulation des AV-Knotens fanden zwei erste Studien mit kleinen Patientengruppen (Skanes et al. 2000; Riccardi et al. 2003) (61, 67), dass die transvenöse Kryoablation erfolgreich zur Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie (AVNRT) eingesetzt werden kann und potenzielle Vorteile bezüglich der Vermeidung von AV-Blockierungen gegenüber der Radiofrequenz-Ablation hat. Dies ist die erste Studie, die prospektiv und randomisiert diese beiden Behandlungsmethoden miteinander vergleicht.

## 2. Studienziel

Das Ziel dieser prospektiven, randomisierten Pilot-Studie bestand in einem Vergleich der transvenösen Kryoablation mit der Radiofrequenzablation in der Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie bezüglich der Sicherheit und Effektivität.



## 3. Methoden

### 3.1 AV-Knoten-Reentry-Tachykardie

Die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie gehört zu den häufigsten paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien mit einer Inzidenz von 60% unter diesen Arrhythmien. (39, 55, 75) Der AV-Knoten wurde schon vor 60 Jahren als der Ort der Kreisbahnerregung bei dieser Tachykardie postuliert (3), das morphologische Substrat der AVNRT ist noch nicht gesichert. Verschiedene Beobachtungen zeigen, dass das atriale Myokard eine wesentliche Komponente des Reentry-Kreislaufes ist. Deshalb wurde von manchen Autoren suggeriert die Terminologie in AV-junktionale Reentry –Tachykardie zu ändern (AVJRT). (34, 62) Diese Arrhythmie kommt bei Frauen ( $\cong 70\%$ ) häufiger als bei Männern ( $\cong 30\%$ ) vor. (9, 34) In unserer Studie waren 63% der Patienten weiblichen und 37% männlichen Geschlechts.

#### 3.1.1 Anatomische Aspekte

Zum besseren Verständnis von elektrophysiologischen Zusammenhängen soll an dieser Stelle kurz die Anatomie des rechten Vorhofs skizziert werden.

Der primitive Vorhof, der sich während der Embryonalentwicklung des Menschen bildet und in den der Sinus venosus einmündet, verlagert sich im Zuge der Entwicklung nach rechts. Er verschmilzt schließlich mit dem rechten Teil des primitiven Vorhofs zum rechten Vorhof.

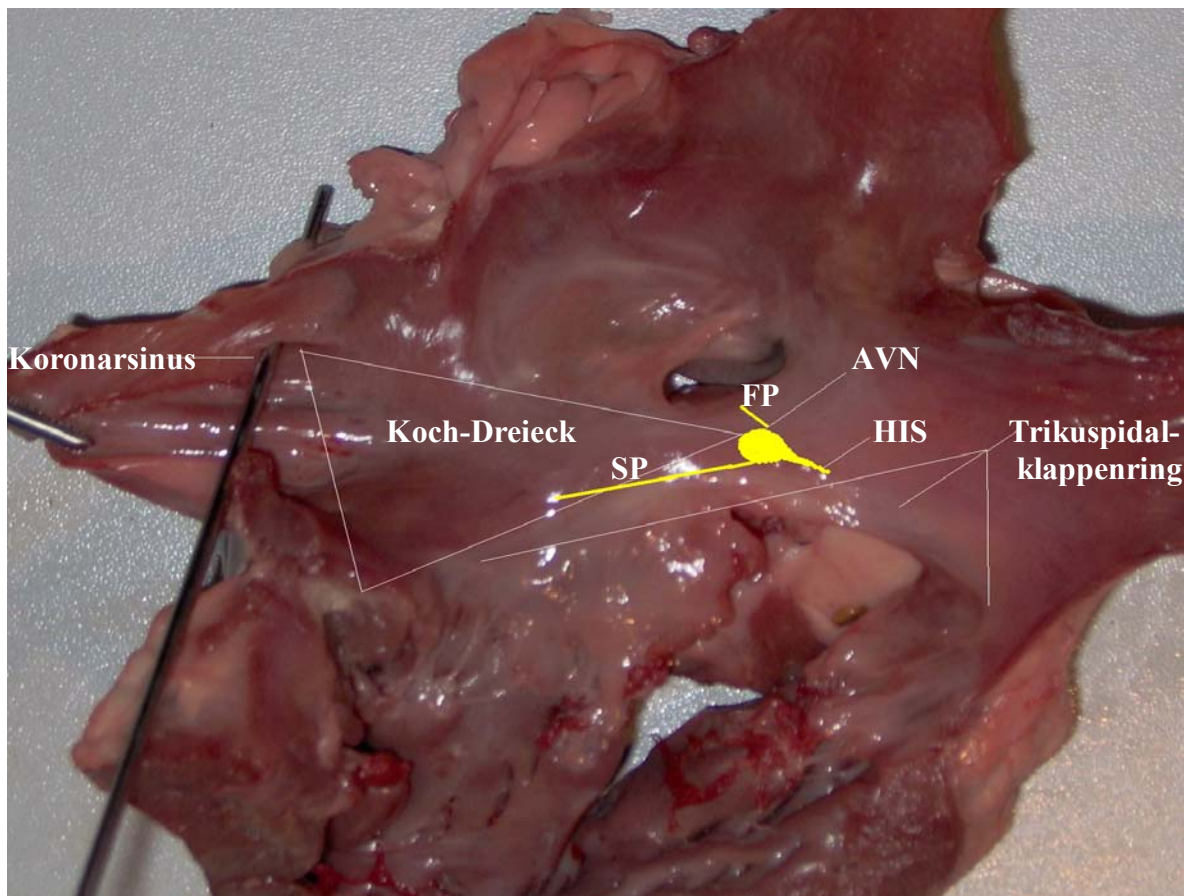
Die gemeinsame Mündung der koronaren Venen, der Koronarsinus, verläuft im posterioren Sulcus atrioventricularis, somit in unmittelbarer Nähe des linken Vorhofes. Durch einen im Koronarsinus positionierten Katheter können Potentiale aus dem linken Vorhof abgeleitet werden, die seinem inferioren Mitralklappen-nahen Anteil entsprechen. Das Koronarsinusostium ist zwischen der unteren Hohlvene und dem Rand der Trikuspidalklappe lokalisiert.

Das Koch'sche Dreieck wird nach posterior durch die Sehne von Todaro, nach medial durch den Ansatz der septalen Segel der Trikuspidalklappe und nach inferior

durch das Koronarsinustium begrenzt. Die Spitze des Dreiecks ist der membranöse Septum.

Das histologisch spezialisierte Gewebe, das den AV-Knoten ausmacht, besetzt eine relativ kleine Zone innerhalb des Kochschen Dreiecks. Der AV-Knoten selber ist eine halbovale Zellformation an der Basis des atrialen Septums, die sich von dem umliegenden Binde-, Muskel- und Fettgewebe unterscheidet.

Der AV-Knoten wird von Zellen umgeben, die morphologisch zwischen den Knotenzellen und atrialen Muskelzellen liegen. Diese transitorischen Zellen interponieren zwischen dem atrialen Myokard und den inferioren Knoten-Extensionen sowie zwischen dem linken Rand des kompakten AV-Knotens und dem linken atrialen Teil des Septums. Von allen Seiten ist der kompakte Knoten von transitorischen Zellen umgeben. Das atriale Myokard bildet eine diskrete Überlagerung an der Spitze des Kochschen Dreiecks. Diese Schicht dehnt sich nach anterior zum Vestibulum der Trikuspidalklappe aus. Die Zellen dieser Schicht haben ihren Ursprung aus der atrialen Wand anterior der Fossa ovalis.



**Lage des Koch'schen Dreiecks, AV-Knotens und His-Bündels am anatomischen Präparat (Schweineherz)**

Diese Zone wird als der so genannte fast pathway des AV-Knotens bezeichnet und besteht aus normalem Vorhofmyokard. Der slow pathway des AV-Knotens ist am inferioren Septum lokalisiert. Seine histologische Struktur ist noch abzuklären.

### 3.1.2 Elektrophysiologische Eigenschaften und AVNRT Formen

Neben der Bezeichnung AVNRT findet auch der Begriff AVJRT (AV junctional reentrant tachykardia) Verwendung, weil Teil des Reentry-Kreislaufes nicht nur der AV-Knoten sondern auch das perinodale atriale Gewebe ist. (53, 54) Im Gegensatz dazu ist das His-Bündel kein notwendiger Teil des Reentry-Kreislaufes (das His-Bündel-EKG zeigt dass der Reentry-Kreislauf proximal des Ableitungsortes stattfindet). (65, 77) Es gibt jedoch auch Formen der AVNRT, bei welchen der Vorhof nicht notwendiger Bestandteil des Reentrykreises ist und während laufender Tachykardie ein 2:1-Block zum Vorhof hin beobachtet werden kann.

In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie mit einer "dualen" Leitungseigenschaft des AV-Knotens assoziiert. Im AV-Knoten sind ein langsamer und ein schneller Leitungsweg angelegt mit verschiedenen Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärperioden („slow und fast pathway“). Eine Bahn leitet schneller und hat eine relativ lange Refraktärperiode (fast pathway), die andere leitet langsamer und hat eine kürzere Refraktärperiode (slow pathway). Die langsamere Leitungsbahn ist anatomisch meist im infero-posterioren Bereich des Kochschen Dreiecks gelegen. Die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie entsteht durch ein Reentry zwischen der schnelleren und der langsameren Leitungsbahn. (28) Dadurch können die im Folgenden dargestellten verschiedenen Formen der AVNRT erklärt werden.

### 3.1.3 Mechanismen der AVNRT

#### Die slow/fast-AVNRT

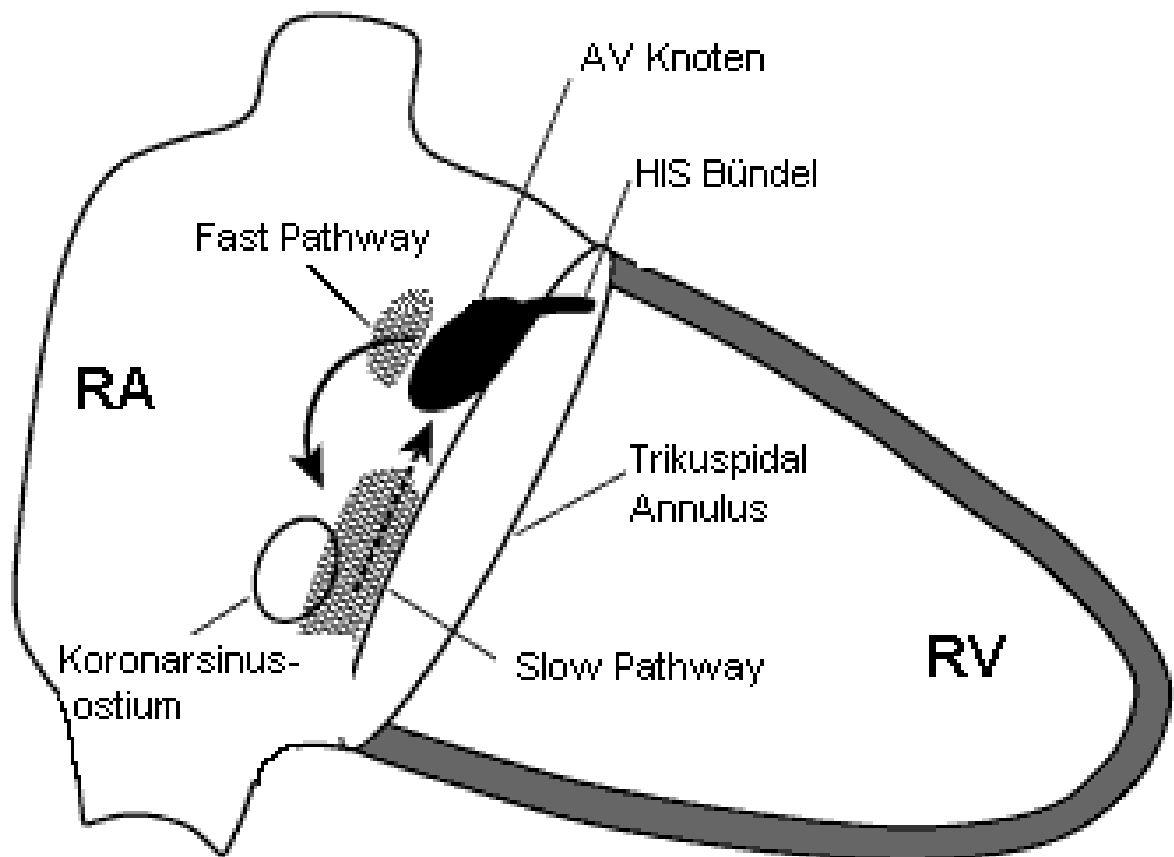
- bei der häufigeren Form, der slow/fast-AVNRT (Häufigkeit: ca. 90% der AVNRT), erfolgt die antegrade Überleitung über die langsamere AV-Knoten-Leitungsbahn (slow pathway) und die retrograde Überleitung über die schnellere AV-Knoten-Leitungsbahn (fast pathway). Der Entstehungsvorgang bei der slow/fast-AVNRT wird wie folgend angenommen: Der fast pathway hat eine längere Refraktärperiode als der slow pathway. Wenn eine vorzeitige atriale Depolarisation (oder seltener ein vorzeitiger junctionaler oder ventrikulärer Schlag, der retrograd überleitet wird) den fast pathway refraktär findet, kann sie über den slow pathway den AV-Knoten erreichen und die Kammern depolarisieren. Das PR-Intervall ist im Falle einer vorzeitigen Depolarisation, die den AV-Knoten über den slow pathway erreicht, länger als das bei einer Sinusknotendepolarisation, die über den fast pathway den AV-Knoten erreicht. Wenn der fast pathway in der Zeit, in der der slow-pathway-Impuls den distalen Zusammenfluss der beiden Leitungen erreicht hat, seine Depolarisierungsfähigkeit wieder erreicht hat, kann der Impuls retrograd über den fast pathway geleitet werden. Dieser Kreis kann sich dann wiederholen mit antegrader Leitung über den slow pathway und retrograder Leitung über den fast pathway. Das kann zu einer anhaltenden slow/fast AVNRT führen.

#### Die fast/slow-AVNRT

- bei der untypischen Form, der fast/slow AVNRT (Häufigkeit: ca. 4%), herrschen umgekehrte Verhältnisse. (8, 19, 49) Hier kann eine vorzeitige atriale Depolarisation (oder eine ventrikuläre Depolarisation die den AV-Knoten retrograd überquert) bei Refraktärität des fast pathway die Vorhöfe retrograd über den slow pathway depolarisieren. Der Impuls kann dann antegrad über den fast pathway den distalen Zusammenfluss der beiden Leitungen erreichen. So entsteht der Kreislauf der fast/slow AVNRT.

## Die slow/slow-AVNRT

- eine dritte Form der AVNRT, die slow/slow AVNRT (Häufigkeit: ca. 2%), ist ebenso identifiziert. Sie scheint eine langsame Bahn für die antegrade und eine andere langsame Bahn für die retrograde Überleitung zu benötigen. (19, 27, 36, 37, 42, 70)



Schematische Darstellung der Leitungsbahnen

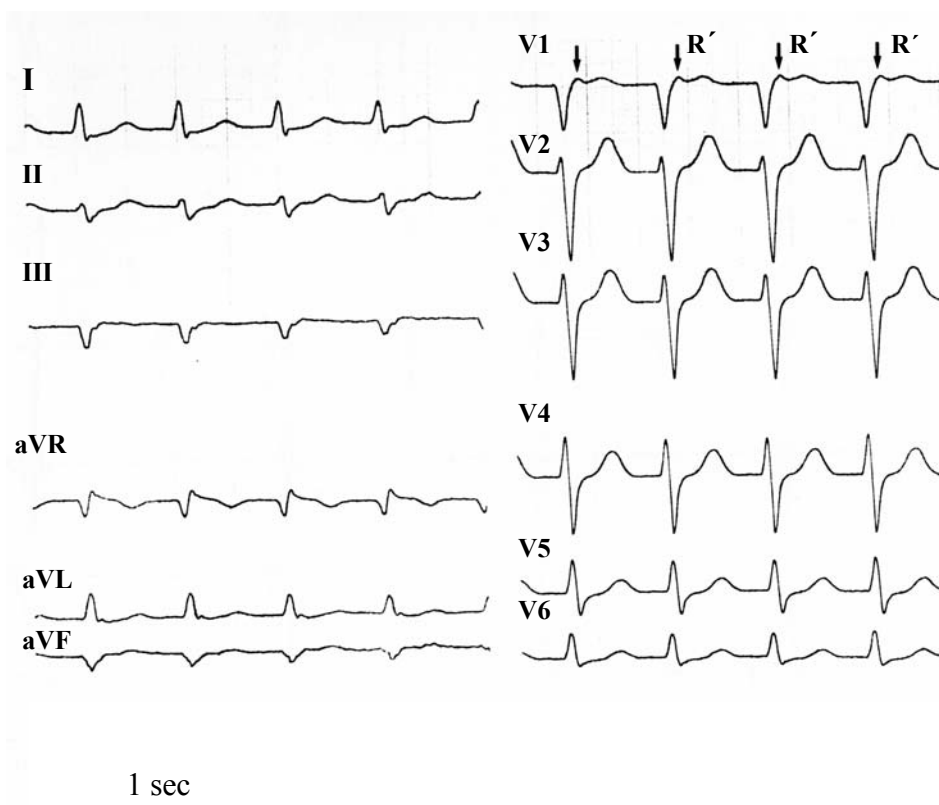
### 3.1.4 EKG bei AVNRT

#### 3.1.4.1 Die Morphologie des QRS-Komplexes

Die AVNRT ist eine regelmäßige Tachykardie mit einer Frequenz von 120-220/min. Die Breite der Kammerkomplexe ist dabei meist normal (schmal). Eine QRS-Verbreiterung bei frequenzabhängiger aberrierender ventrikulärer Leitung oder präexistendem Links- oder Rechtsschenkelblock kann vorkommen.

#### 3.1.4.2 Die Morphologie der P-Welle

Die Morphologie der P-Welle, wenn sie überhaupt im Oberflächen-EKG erscheint, ist als Folge der retrograden atrialen Aktivierung in den Ableitungen I, II, III, und AVF negativ.

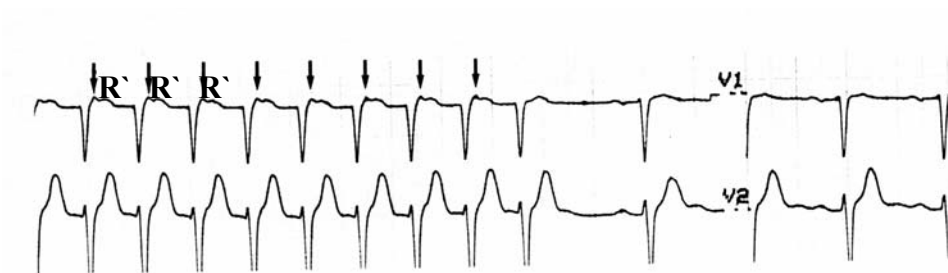


**12-Kanal EKG (50 mm/sec) einer slow-fast AVNRT ( Frequenz 200/min):**

Negative P-Welle am Ende des QRS-Komplexes in II, III und aVF, R' in V1

Bei der atypischen AVNRT-Form erscheint die P-Welle positiv oder isoelektrisch in der Ableitung I. Während der typischen AVNRT sind die P-Wellen in dem Elektrokardiogramm meistens nicht sichtbar, weil die Vorhöfe und die Ventrikel in der Regel gleichzeitig depolarisiert werden. Die P-Welle kann aber kurz vor oder nach dem QRS-Komplex erscheinen. (40) Wenn die P-Welle kurz nach dem QRS-Komplex einfällt können P und QRS fusionieren. Dadurch entsteht ein pseudo-R' in V1 und ein pseudo-S in den inferioren Ableitungen.

Während der atypischen Form der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, verläuft die antegrade Erregung über die schnellere Leitungsbahn (fast pathway) und die retrograde Erregung über die langsamere Leitungsbahn (slow pathway). Bei dieser Tachykardieform läuft die P-Welle bei Tachykardie dem QRS Komplex scheinbar voraus.



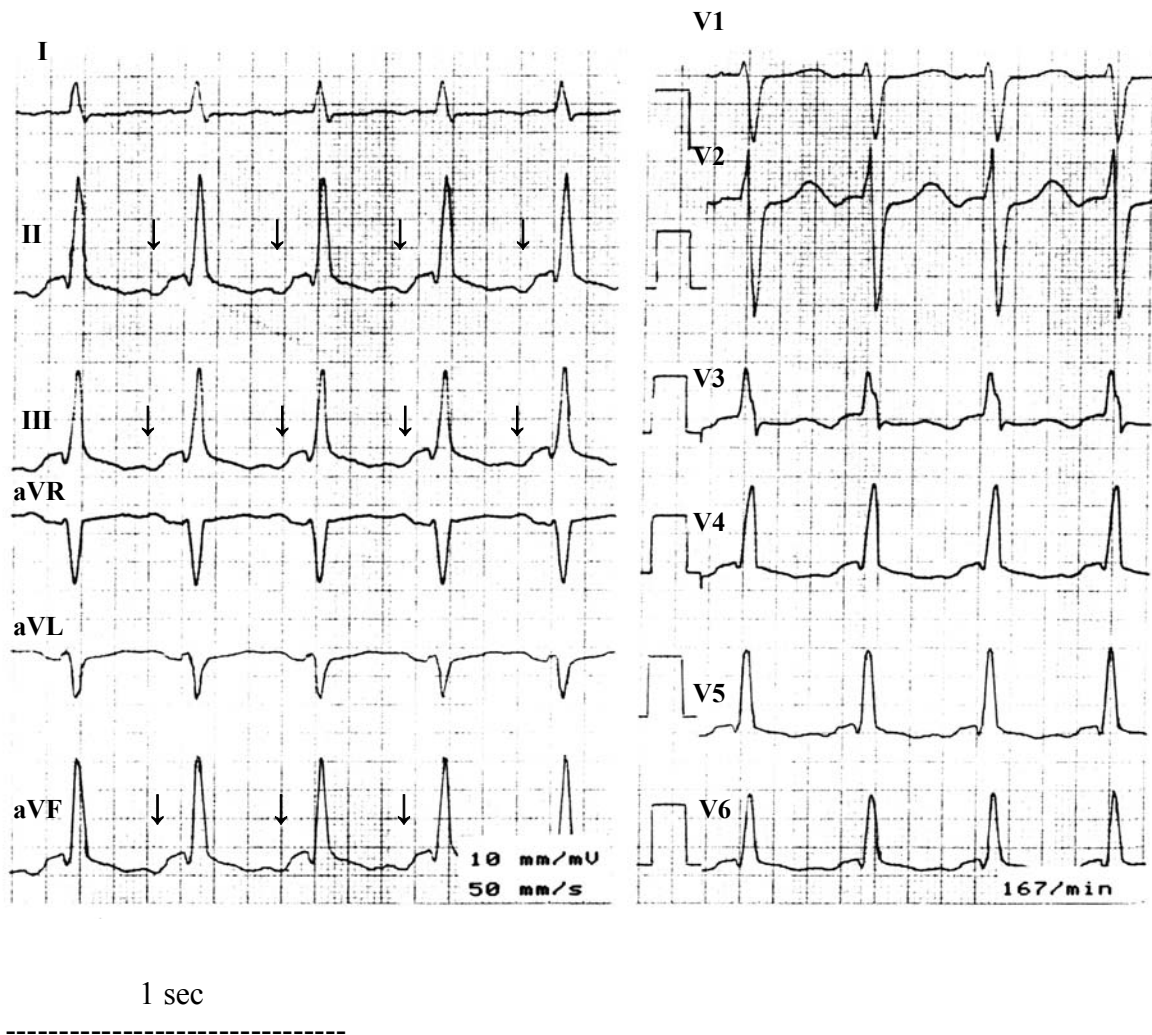
1 sec  
-----

**Spontanes Ende einer slow-fast AVNRT (Frequenz 190/min) gefolgt von Sinusrhythmus (V1 und V2 bei 25 mm/sec):** Das positive P, erkennbar als R' am Ende des QRS-Komplexes bei laufender Tachykardie fehlt bei Sinusrhythmus.

### 3.1.4.3 ST-Strecken-Veränderungen und T-Negativierungen bei AVNRT

Signifikante ST-Strecken-Senkungen werden häufig während oder im Anschluss einer AVNRT-Terminierung beobachtet. Die maximale Ausprägung der ST-Strecken-Senkung korreliert mit der Abnahme des systolischen Blutdruckes nach Terminierung einer AVNRT. (51)

Neu aufgetretene T-Negativierungen im Anschluss an eine AVNRT-Terminierung oder bis zu sechs Stunden danach werden häufig in den anterioren oder inferioren Ableitungen beobachtet und können von verschiedener Dauerhaftigkeit sein (Median = 34 Stunden). Das Auftreten der negativen T-Wellen kann nicht durch klinische Parameter, Tachykardie-Frequenz bzw. –Dauer, oder Präsenz und Ausprägung einer ST-Strecken-Senkung während der AVNRT vorausgesehen werden. Diese T-Wellen Negativierungen werden nicht durch eine koronare Herzkrankheit verursacht. Sie sind Repolarisations-Abnormalitäten die wahrscheinlich durch Alterationen in den Ionen-Strömungen bei hoher Frequenz entstehen. Es besteht keine Korrelation zwischen der Tachykardiefrequenz und der Präsenz bzw. Ausprägung der ST-Strecken-Veränderungen. (23, 35)



**12-Kanal EKG (50 mm/sec) einer fast-slow AVNRT (Frequenz 167/min):**

Negatives P in den Ableitungen II, III und aVF (↓), positive P-Welle in V1.



### 3.1.5 Ätiologie der AVNRT

Bei Patienten mit dieser Herzrhythmusstörung besteht eine angeborene Fehlbildung des AV-Knotens mit funktioneller Längsdissoziation. Diese funktionelle Längsdissoziation des AV Knotens kann durch externe Trigger, z.B. im Rahmen einer Hyperthyreose oder erhöhter Katecholaminausschüttung durch physischen oder psychischen Stress, apparent werden. Manchmal wird die AVNRT bei Mitralklappenprolaps und anderen Herzerkrankungen beobachtet. Der erhöhte vagale Tonus verändert die Leitungsgeschwindigkeiten und die Refraktärperioden von slow pathway und fast pathway nicht in gleichem Ausmaß, sondern der fast pathway ändert unter vagotoner Stimulation seine elektrophysiologischen Eigenschaften stärker. Die antegrade ERP bzw. FRP des fast pathway ist im Vergleich zur antegraden ERP bzw. FRP des slow pathway oder zur retrograden ERP des fast pathway deutlich verlängert. Es zeigt sich nur eine minimale Reduktion der retrograden 1:1 Überleitung über den fast pathway und eine erhebliche Reduktion in der antegraden 1:1 Überleitung. Diese Veränderungen der elektrophysiologischen Eigenschaften sind potentiell proarrhythmisch. Chiou et al. beschreiben dass die Echo-Zone für die Induktion einer AVNRT sich durch Erhöhung des Vagus-Tonus (durch Injektion von Phenylephrin) verbreitet. (10,60) Der unterschiedliche Einfluss des erhöhten vagalen Tonus auf diese elektrophysiologischen Parameter der slow pathway und fast pathway erleichtert die Induktion der AVNRT nach einer früh einfallenden atrialen Extrasystole und erlaubt das relativ häufigere Auftreten von AVNRT während dem Schlaf oder anderen Perioden mit erhöhtem parasymphathischen Tonus. (10)

### 3.1.6 Sonderformen der AVNRT

Trotz der hohen Erfolgsrate in der Behandlung der AVNRT mittels Radiofrequenzmodifikation des AV Knotens, bleiben die Einzelheiten des elektrophysiologischen Kreislaufes dieser Arrhythmie unklar. Vereinfachte Modelle können nicht alle Phänomene erklären, die mit dieser Arrhythmieart verbunden sind. Es wurde von ungewöhnlichen AVNRT-Fällen berichtet, bei denen während ventrikulärer Stimulation oder während AVNRT eine frühere retrograde atriale

Aktivierung über die linksatrial lokalisierten Elektrokardiogramme (Ableitungen über den Koronarsinuskatheter) aufgezeichnet wurde und nicht über die septalen-atrialen Elektrokardiogramme, mit frühester atrialer Aktivierung am lateralen oder posterolateralen Mitralklappenanulus. Dieses Phänomen kann als exzentrische retrograde Aktivierung der Vorhöfe bezeichnet werden. Elektrophysiologische Untersuchungen und Beobachtungen bestätigten die AVNRT als Tachykardiemechanismus in all diesen Fällen. (16) Auch konnte mit Hilfe der Radiofrequenzmodifikation des AV-Knotens die AVNRT bei all diesen Patienten erfolgreich therapiert werden und die dualen Leitungseigenschaften des AV Knotens wurden dabei beseitigt. Nach der Ablation hat sich die retrograde atriale Aktivierungssequenz während ventrikulärer Stimulation in allen beschriebenen Fällen geändert. Die septalen atrialen Elektrogramme zeichnen eine frühere Aktivierung auf als die linksatrialen Elektrogramme vom Koronarsinus (konzentrische Aktivierung). Die Beobachtungen in diesen Fällen können nicht mittels des traditionellen Modells des slow-, fast- oder intermediate-Leitungsbahnen des AV Knotens erklärt werden.

Es wurde ein Modell vorgeschlagen, welches einen Kreislauf in der Nähe des AV-Knotens mit linksatrialen und Koronarsinusverbindungen beinhaltet.

### 3.1.7 Symptome der AVNRT

Symptome können in jedem Alter auftreten, selten aber in der Kindheit. Sie sind nicht-spezifisch und oft abhängig von der Zykluslänge der Arrhythmie. Die Patienten klagen häufig über Palpitationen, Synkope bzw. Präsynkope, Unwohlsein, Hitzewallung, Schwindel oder Schwächegefühl. Die meisten der AVNRT-Patienten sind frei von einer organischen Herzerkrankung. Patienten mit signifikanten Herzerkrankungen können zusätzliche Symptome während der Arrhythmie aufweisen wie z.B. Dyspnoe oder Brustschmerz. Manche AVNRT-Patienten haben eine Polyurie während oder nach einer AVNRT. Ursache ist wahrscheinlich ein erhöhter rechtsatrialer Mitteldruck mit Erhöhung des Plasmaspiegels für Natriuretisches Peptid während der AVNRT. (1) Meistens liegt der Induktion der AVNRT kein auslösender Faktor zugrunde. Manchmal können Alkohol, körperliche Anstrengung, abrupter Lagewechsel und eine Erhöhung der vagalen Aktivität die AVNRT auslösen. Es

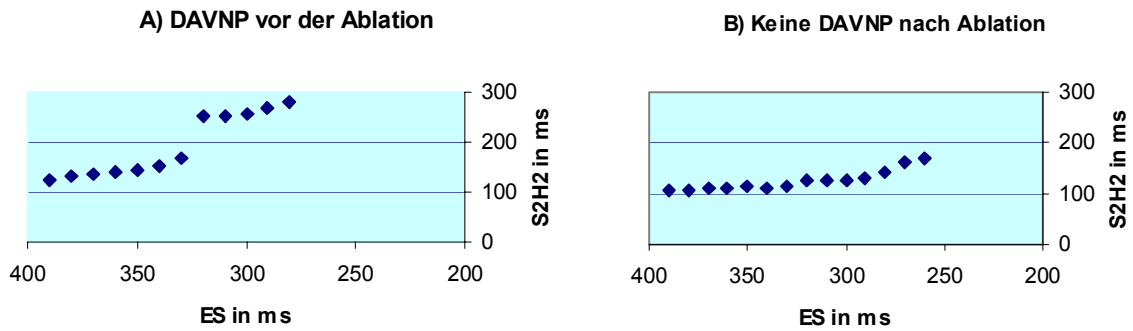
wurde auch über eine familiär auftretende AVNRT berichtet. (30) Induktion und Terminierung der AVNRT erfolgen paroxysmal.

### 3.1.8 Methoden zur Diagnostik der AVNRT

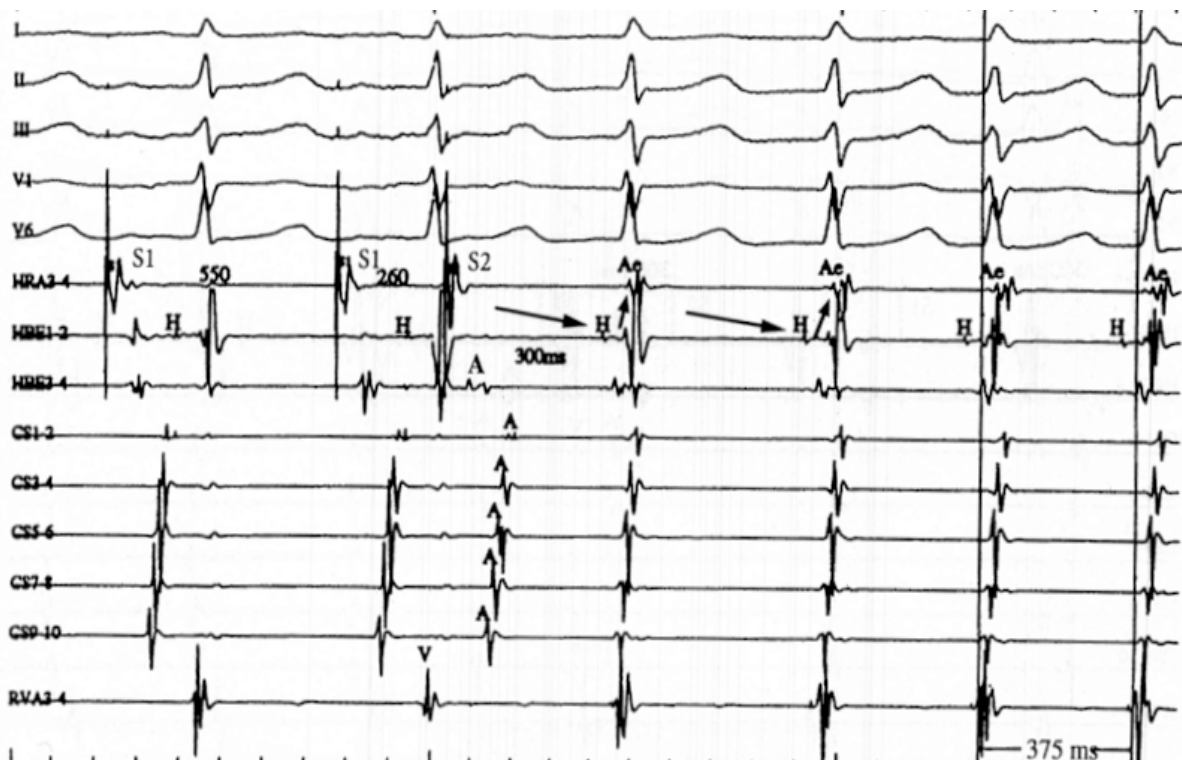
Üblicherweise erfolgt die Diagnose einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie anamnestisch und durch Dokumentation mit dem 12-Kanal-EKG bzw. dem Langzeit-EKG. Sie wird schließlich durch eine elektrophysiologische Untersuchung gesichert und die Therapie der AVNRT mittels Ablation kann anschließend in derselben Sitzung erfolgen. Der Nachweis zweier Leitungsbahnen des AV-Knotens und die reproduzierbare Induktion der Tachykardie während der elektrophysiologischen Untersuchung ist eine Voraussetzung für die Indikationsstellung der Katheterablation. Im sedierten Zustand gibt es Patienten mit dokumentierter AVNRT, bei denen die Induktion der Tachykardie während der elektrophysiologischen Untersuchung nicht möglich ist. Bei diesen Patienten kann eine empirische slow-pathway-Modifikation als eine potentiell kurative Methode angewendet werden.

#### 3.1.8.1 Stimulation

Die dualen Leitungseigenschaften des AV-Knotens können mittels dekrementaler atrialer Extrastimulation (um jeweils 10 ms) durch eine sprunghafte Zunahme der AH-Zeit um 50 ms nachgewiesen werden. (28) Diese sprunghafte Zunahme der AH-Zeit, der so genannte „Jump“, ist häufig mit einzelnen AV-Knoten-Echoschlägen oder dem Anlaufen einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie assoziiert.



**Nachweis der dualen AV-Knoten-Physiologie (DAVNP) mittels dekrementaler atrialer S1/S2-Stimulation (Grundinterwal 500ms):** sprunghafte Zunahme der AV-Leitung in Abbildung A bei ES=320 ms als Hinweis auf eine duale AV-Knotenleitung. Nach der Ablationsprozedur erfolgt keine Überleitung über den slow pathway, Abbildung B.



(Schmitt 1996, S 99)

**Induktion einer slow-fast-AVNRT bei dekrementaler atrialer S1/S2-Stimulation (550/260ms):** sprunghafte Zunahme der AV-Leitung als Hinweis auf eine duale AV-Knotenleitung und gleichzeitige Induktion der AVNRT

### 3.1.8.2 Adenosintriphosphattest

Die duale Physiologie des AV Knotens bei Patienten mit AVNRT kann nicht-invasiv durch den Adenosintriphosphattest nachgewiesen werden. Adenosintriphosphat (ATP) ist ein effektives Medikament, welches für die Terminierung einer AVNRT verwendet wird. Bei den meisten Patienten mit dualer AV-Knoten-Physiologie und typischer AVNRT scheint der fast pathway sensitiver auf die Adenosinwirkung als der slow pathway zu sein. Die mittlere Adenosindosis, die nötig ist um einen Block des Fast- bzw. slow pathway zu bewirken, ist  $2,7\pm 3,0$  bzw.  $7,2\pm 4,7$  mg ( $p=0.004$ ). (12) Tebbenjohannns et al. untersuchten die intravenöse Injektion von Adenosin im Sinusrhythmus und entdeckten, dass diese Prozedur für die Diagnostik einer dualen AV-Knoten-Physiologie verwendet werden kann. (72) Okumura et al. untersuchten die nicht-invasive Diagnostik der dualen AV-Knoten-Physiologie bei Patienten mit AVNRT durch den Adenosintriphosphattest. Patienten wird während Sinusrhythmus ATP (2,5 bis 30 mg, langsame Dosissteigerung um jeweils 2,5 mg) injiziert, bis zum Erscheinen einer dualen AV Knoten Physiologie (DAVNP) ( $\geq 50$  ms Zu- oder Abnahme des AH oder PR Intervalls zwischen zwei konsekutiven Schlägen bzw. zumindest ein Echoschlag) oder bis zur Beobachtung eines AV-Blockes Grad II oder III. Dieser Test hat eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 73%. (59)

### 3.1.9 Behandlungsmethoden der AVNRT

#### 3.1.9.1 AVNRT-Terminierung durch Vagusreiz

Durch Erhöhung des vagalen Tonus mit pharmakologischen oder physikalischen Maßnahmen ist es in vielen Fällen möglich, die Tachykardie zu terminieren. Dabei kommen folgende Maßnahmen in Frage:

- Maßnahmen durch den Patienten: Massage eines Augenbulbus (heute obsolet) oder Valsalva-Manöver (Bauchpresse z.B. in die Hocke gehen, Luft anhalten) kaltes Wasser trinken.
- Maßnahmen durch den Arzt: Massage eines Karotissinus. Hier erfolgt eine direkte Stimulation der arteriellen Barorezeptoren der Halsschlagader und der parasymphathischen Efferenzen.

Zum Mechanismus der Tachykardie-Terminierung durch die Erhöhung des vagalen Tonus existieren zwei Hypothesen; ein erhöhter Vagus-Tonus kann:

1. die Leitungsfähigkeit des antegraden slow pathway graduell reduzieren. (10)
2. die retrograde Leitung über den fast pathway abrupt blockieren. (4)

Durch die Veränderung dieser elektrophysiologischen Eigenschaften kann der Reentrykreislauf während der AVNRT unterbrochen werden.

#### 3.1.9.2 Medikamentöse AVNRT-Terminierung

Die AVNRT ist sehr gut medikamentös zu terminieren. Hier bieten sich verschiedene Möglichkeiten an. Mittel der ersten Wahl ist Adenosin. Adenosin führt selektiv zur antegraden Blockierung des slow pathway und somit zum Abbruch der Kreiserregung. Kurzzeitige totale AV-Blockierungen müssen in Kauf genommen werden, halten aber wegen der sehr kurzen Halbwertszeit von Adenosin nur wenige Sekunden an. Als Mittel der zweiten Wahl, wenn die Medikation mit Adenosin ineffektiv bleibt, kommen Verapamil oder Diltiazem in Frage. Diese beiden

Medikamente müssen vorsichtig appliziert werden da sie beide einen negativ inotropen Effekt haben und durch Vasodilatation zu schweren Hypotonien führen können. (15, 17, 71) Aufgrund längerer Halbwertszeit führen andere negativ dromotrope Medikamente (u.a. Propafenon, Flecainid, Ajmalin, Beta-Blocker) zu länger anhaltenden Überleitungsblockierungen.

- Adenosin (Adrekar®) Bolus 6-12 (18) mg i.v.; wichtig: großkalibrige Braunüle, schnell applizieren, gut nachspülen.
- Verapamil (Isoptin®) 5-10 mg i.v.

Bei manchen Patienten mit seltenen, gut tolerierbaren und lange andauernden Episoden kann die selbstständige Einnahme einer vorher bestimmten Dosis eines Antiarrhythmikums eine sofortige Terminierung bewirken. (2, 52)

### 3.1.9.3 Medikamentöse AVNRT-Prophylaxe

Bei einem kleinen Teil der Patienten lassen sich Tachykardieepisoden durch eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie verhindern. Bei vielen Patienten ist die Arrhythmie jedoch refraktär auf eine medikamentöse Therapie bzw. erzwingen Nebenwirkungen ein Absetzen. Eine medikamentöse Rezidivprophylaxe ist unsicher und nur im Einzelfall bis zur kurativen Behandlung durch Ablation zu empfehlen. Dabei steht die Therapie mit Verapamil im Vordergrund. Auch die  $\beta$ -Blocker-Therapie kann das Auftreten der Tachykardie nicht sicher verhindern und führt meist nur zur einen mäßigen Reduktion der Tachykardiefrequenz.

### 3.1.9.4 Chirurgische Therapie

Die herzchirurgische Therapie ist zwar potentiell kurativ, jedoch mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität behaftet. Sie hat tatsächlich zur kurativen Therapie mittels Kathetertechnik geführt. Die erfolgreiche Behandlung der AVNRT durch gezielte chirurgisch erzeugte Läsionen im Endokard des rechten Vorhofes diente als Grundlage für die Entwicklung der transvenösen Kryokatheterablation.

### 3.1.9.5 Die transvenöse Katheterablation

Derzeitige Behandlungsmethode der Wahl bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardie ist die transvenöse Radiofrequenz-Katheterablation von Anteilen des AV-Knotens. Die Prozedur der Katheterablation wird in einem elektrophysiologischen Labor ausgeführt. Üblicherweise können sowohl die Diagnostik als auch die Katheterablation in derselben Sitzung durchgeführt werden. (8)

Fortschritte im Mapping von Arrhythmien und in der Radiofrequenz-Ablation erlauben heute eine erfolgreiche kurative Behandlung jeder Form der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie durch Ablation der schnellen oder langsamen Bahn. Die Radiofrequenz-Ablation der AV-Knoten-Leitungsbahnen wurde 1990 eingeführt. Die Ablationsstelle der schnelleren Bahn ist gewöhnlich in der Nähe des anterioren und superioren Aspektes des Annulus der Trikuspidalklappe lokalisiert, während die der langsameren Bahn am posterior-inferioren Septum nahe dem Trikuspidalklappenannulus auf Höhe des Koronarsinusostiums lokalisiert ist. (76) Da die Ablationsstelle des fast pathway näher an dem kompakten AV-Knoten liegt, ist hier das Risiko eines atrioventrikulären Blocks durch Radiofrequenz-Ablation höher als bei der slow-pathway-Ablation. Die Ablation der schnelleren Bahn wurde mit einer Langzeit-Erfolgsrate von 82 bis 96 Prozent, einer Rezidivrate von 5 bis 14 Prozent und einer Inzidenz für hochgradige AV-Blocks von 0 bis 10 Prozent assoziiert. (8, 48, 49) Im Vergleich dazu wurde die Ablation der langsameren Bahn mit einer Langzeit-Erfolgsrate von 98 bis 100 Prozent, einer Rezidivrate von 0 bis 2 Prozent und einer Inzidenz für hochgradige AV-Blocks von 0,3 bis 2 Prozent assoziiert. (9, 11, 14, 20, 21, 27, 31, 32, 36, 37, 41, 42, 50, 63) Mit der geeigneten Ablationstechnik durch den Operator kann das Risiko eines AV-Blocks unterhalb von 1 Prozent reduziert werden, ohne dabei die Erfolgsrate zu beeinflussen. (38)

Zurzeit existieren zwei verschiedene Kriterien für den Erfolg der Modulation des AV-Knotens mit Radiofrequenz. Das eine ist die komplette Ablation der langsameren Leitungsbahn, so dass sich am Ende der Behandlung kein duales Leitungsverhalten des AV-Knotens mehr nachweisen lässt. Das zweite Kriterium ist die Modulation der pathophysiologischen Leitungseigenschaften des AV-Knotens, so dass zwar noch zwei verschiedene AV-Knoten-Leitungsbahnen nachweisbar sind, die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie aber durch elektrische Stimulation am Ende der Untersuchung



nicht mehr induzierbar ist. Welches der beiden Kriterien einer primären erfolgreichen Ablation auch einen besseren chronisch anhaltenden Erfolg zeitigt, konnte bisher nicht mit Sicherheit geklärt werden.

Die Studie von Seidl et al. (66) bestätigte die Kathetermodulation des AV-Knotens bzw. die Modifikation des slow pathway als eine effektive und sichere Methode in der Behandlung der AVNRT. Die Modulation des slow pathway wurde jedoch mit höheren Rezidivraten im Vergleich zu der Ablation des slow pathway assoziiert (23% versus 3%).

In der Studie von Borggrefe et al. (11) konnte zwischen Patienten bei denen der slow pathway ablatiert und Patienten bei denen der slow pathway moduliert wurde, kein signifikanter Unterschied im Bezug auf AVNRT-Rezidivraten beobachtet werden. Die Erhaltung der dualen AV-Knoten-Physiologie könnte sogar mit einem niedrigeren Risiko für eine später auftretende AV-Blockierung assoziiert sein.

Die Studie von Schmitt et al. 2005 zeigte, dass eine residuale Leitung über den slow pathway nach primär erfolgreicher Radiofrequenz-Katheterablation Derselben, kein prädikativer Faktor für AVNRT-Rezidive ist. (20)

## 3.2 Die Radiofrequenzablation

### 3.2.1 Die Biophysik der Radiofrequenzablation

Für die Katheterablation wird ein Wechselstrom mit einer Frequenz von 300 bis 750 kHz (Radiofrequenz) appliziert. Dieser Strom verursacht über eine Widerstandserhitzung am Übergang Elektrode-Gewebe eine Erwärmung des elektrodennahen Gewebes. (5) Da das Ausmaß der Gewebeerhitzung umgekehrt proportional zu dem Radius in der vierten Potenz ist (25), sind die durch Radiofrequenz-Energie verursachten Läsionen begrenzt. Typische Ablationskatheter mit einem Durchmesser von 2,2 mm (7 French) und einer 4 mm lange distalen Spitzenelektrode erzeugen Läsionen vom 5 bis 6 mm im Durchmesser und einer Tiefe von 2 bis 3 mm. (26, 69) Breitere Läsionen sind mit größeren Elektroden oder durch Salzlösung gekühlten Ablationskathetern möglich. (56) Obwohl der elektrische Schaden ein additiver Faktor sein kann, ist der primäre Mechanismus der Gewebeerstörung bei der Radiofrequenzablation ein thermischer. (68) Eine irreversible Gewebeerstörung setzt eine Gewebstemperatur von etwa 50°C voraus. (57) Bei den meisten Prozeduren wird die Leistung des Radiofrequenz-Generators manuell oder automatisch so eingestellt dass eine Temperatur von 60 bis 75°C an der Elektrode-Gewebegrenze erreicht wird. (7, 46) Wenn die Temperatur an der Elektrode-Gewebegrenze 100°C erreicht, können koaguliertes Plasma oder entwässertes Gewebe auf der Elektrode haften. Dadurch kann eine effektive Stromapplikation verhindert werden (sog. coating), so dass der Katheter entfernt werden muss. Koaguliertes Material kann sich von der Elektrode ablösen und zu einer thromboembolischen Komplikation führen. (24)

Die akute, durch Radiofrequenzstrom erzeugte Läsion, besteht histologisch aus einer zentralen Zone der Koagulationsnekrose, umgeben von einem hämorrhagischen und inflammatorischen Randsaum. Bleibende Läsionen sind durch eine Koagulationsnekrose charakterisiert und haben eine diskrete Abgrenzung. (33) Heilungen des Gewebes, die in der Grenzzone möglich sind, erklären die Arrhythmie rezidive einige Tage oder Wochen nach primär erfolgreicher Ablation. Die Arrhythmie kann rezidivieren, sofern das Zielgewebe in der Grenzzone statt in der

zentralen Nekrosezone liegt und die Entzündung ohne residuale Nekrose ausgeht. (47) Umgekehrt kann das Zielgewebe, das verantwortlich für die Erhaltung oder Entstehung einer Arrhythmie ist und nicht erfolgreich ablatiert werden konnte, erst später permanent funktional geblockt werden, wenn dieses Gewebe in der Grenzzone einer Läsion liegt und der mikrovaskuläre Schaden bzw. die Entzündung innerhalb dieser Zone in einer progressiven Nekrose endet. (45, 58)

Zum ersten Mal im klinischen Gebrauch wurde die Katheterablation in 1982 verwendet und mit Direkt-Strom Schocks ausgeführt. (22, 64)

Die Radiofrequenzablation ersetzte die Direkt-Strom Ablation weil sie mehrere Vorteile gegenüber Direkt-Strom aufweist. Einige dieser Vorteile sind:

- Fehlen der Skelettmuskel- oder Myokardstimulation;
- minimale Beschwerden während der Energieapplikationen;
- die Möglichkeit die Prozedur beim wachen Patienten durchzuführen;
- die Energie wird über die Dauer von 30 bis 120 sec appliziert, so dass eine frühzeitige Terminierung der Energieapplikation helfen kann, potentielle Komplikationen zu vermeiden

### 3.2.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung der AVNRT mit transvenöser Radiofrequenz-Katheterablation

Ärzte und/oder Patienten tendieren mehr zu einer konservativen Behandlung der AVNRT bei weiblichen Patienten. Frauen lassen die AVNRT später durch Ablation therapieren als Männer, nach längerem Bestehen der Symptome, und nach längerer Einnahme von Antiarrhythmika. Unabhängig davon haben die Ablationsprozeduren bei Frauen den gleichen Erfolg, die gleichen Komplikations- und Rückfallsraten wie die Ablationsprozeduren bei Männern. (13)

### 3.2.3 Unterschiede in der Behandlung der AVNRT mit transvenöser Radiofrequenz-Katheterablation bei verschiedenen AVNRT-Typen

Die Radiofrequenzablation ist effektiv sowohl bei Patienten mit gewöhnlichem als auch bei Patienten mit ungewöhnlichem AVNRT-Typ. Es gibt keine bedeutenden Unterschiede in der Behandlung dieser AVNRT-Typen bezüglich der therapeutischen Erfolgsrate, mittleren Applikationszahl oder applizierten Energie. Die erfolgreichen Ablationsstellen sind bei den Patientengruppen mit gewöhnlichem und ungewöhnlichem AVNRT-Typ verschieden lokalisiert.

Selektive Ablation an der Seite des slow pathway-Exits ist der wichtigste Faktor für eine erfolgreiche Katheterablation bei ungewöhnlichem AVNRT-Typ. Es sollte aber nur nach sorgfältiger Analyse durchgeführt werden. Der komplexe Mechanismus des ungewöhnlichen AVNRT-Typs sollte in Erwägung gezogen werden. (44)

### 3.2.4 Die Strahlenexposition

Das Ausmaß der Strahlenexposition während RF-Ablationsbehandlungen ist erheblich von der verwendeten Röntgenanlage und der angewandten Technik abhängig. In einer Studie, wurde das Lebens-Risiko bei einer Stunde Röntgenstrahlen-Exposition mit 0,1 Prozent für NPL und 20 pro 1 Million Geburten für genetische Defekte in der Patientennachkommenschaft geschätzt. (6) Die Radiofrequenzablation kann in viel weniger als in 60 Minuten Durchleuchtungszeit ausgeführt werden.

### 3.3 Die Kryoablation

Der Kryoablationskatheter entspricht in vielen Details einem Radiofrequenz-Standardablationskatheter. Im Wesentlichen unterscheiden sich die beiden Katheter voneinander dadurch, dass der Kryoablationskatheter ein koaxiales zentrales Doppellumen aufweist, wodurch Flüssigkeit unter Druck zur distalen Ablationselektrode geführt und Gas zurückgeleitet wird. Der Phasenwechsel von flüssig zu gasförmig findet beim Passieren der Ablationselektrode statt und bedingt den Temperaturabfall.

#### 3.3.1 Technologie des Kroyablationskatheters

Bei Verwendung eines Prototyps des Kryoablationskatheters konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass Design und Energieart die Positionierung des Katheters und die Erzeugung von Gewebsläsionen ermöglichen (18). Dadurch wurde die klinische Anwendbarkeit ermöglicht.

Die 4 mm Spitzenelektrode des steuerbaren 7 F Katheters zur Kryoablation wird mit der Kühlflüssigkeit Halocarbon (Freon ®) über ein im Schaft liegendes Doppellumen beschickt. Die Kühlflüssigkeit wird unter Druck aus der zentralen Konsole abgegeben, im Bereich der Spitzenelektrode findet ein Phasenwechsel von flüssig zu gasförmig statt und das Gas wird über das zweite Lumen zurück in die zentrale Konsole abgesaugt. Die Phasentransformation bewirkt eine rasche Kühlung auf  $-75^{\circ}\text{C}$ . Eine fortlaufende Temperaturkontrolle ist durch ein integriertes Thermocouple-Element gewährleistet. Der Katheter ist zum ausschließlichen Einmalgebrauch bestimmt

Bei Temperaturen unter  $-30^{\circ}\text{C}$  (Applikationsdauer  $\geq 2$  min.) kommt es zu einer durch intra- und extrazelluläre Eiskristallbildung verursachten dauerhaften Gewebsalteration, die letztendlich über eine Ruptur der Zellmembran in eine Nekrose mündet. Dieser Vorgang eignet sich besonders für die Ablation von arrhythmogenem Myokard, da das elektroden-anliegende Endokard nicht aufgebrochen wird und damit die Bildung endokardialer Thromben (im Gegensatz zur Radiofrequenzablation)

seltener zu beobachten ist. Die extrazelluläre Bindegewebmatrix, die überwiegend aus gewebssflüssigkeitsarmen Komponenten wie Elastin und Kollagen besteht, wird durch die Bildung von Eiskristallen weitgehend unverändert belassen.

Sowohl die Energiemenge als auch die Schnelligkeit mit der sie dem Gewebe entnommen wird kann kontrolliert werden. Das ermöglicht transiente oder permanente Effekte in den elektrischen Leitungseigenschaften der Zielzellen.

Die Kryotherapie bietet dem Elektrophysiologen die Möglichkeit an, potentielle Ablationsstellen sorgfältig zu testen, indem sie einen reversiblen elektrischen und thermischen Effekt induziert.

Die Kryotherapieprozedur bietet auch eine höhere Präzision durch die Kryoadhäsion.

## 3.4 Studiendesign

### 3.4.1 Endpunkt der Studie

Primärer Endpunkt:

Primärer Endpunkt der Studie ist der Anteil an primären Prozedurmisserfolgen, permanenten AV-Blocks und AVNRT-Rezidiven.

- Misserfolg der Ablationsprozedur (bzw. akuter Behandlungserfolg)
- Anzahl der AV-Blockierungen
- AVNRT-Rezidive (bzw. Dauerhaftigkeit des Behandlungserfolges) zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach 6 Monaten

Der Parameter Effektivität ist der elektrophysiologisch messbare Erfolg, definiert als: Modifikation des AV-Knotens oder Ablation der langsameren Leitungsbahn, wobei in beiden Fällen die Induktion einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie nicht mehr möglich ist. Die Auslösbarkeit der Tachykardie wird innerhalb der elektrophysiologischen Untersuchung nach Ablation festgestellt.

Der Parameter „AV-Blockierung“ bezieht sich auf die Diagnose eines AV-Blocks II°-III°, der durch Energieapplikation bei AV-Knoten-Modulation verursacht wird.

Zum Zeitpunkt der ambulanten Nachuntersuchung erfolgt die Beurteilung des Erfolges anhand der klinischen Symptomatik des Patienten. Jedes Wiederauftreten der Symptomatik, die der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zugeordnet werden kann, wird als klinischer Langzeitmisserfolg bewertet. Patienten mit einem Rezidiv der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie werden bei einer erneuten elektrophysiologischen Untersuchung nicht mehr mit der Kryoablationstechnik behandelt.

Sekundärer Endpunkt der Studie:

- Anzahl der gewebssalterierenden Energieapplikationen pro Patient
- Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung
- Dauer der Röntgendurchleuchtung

Die Effektivitäts- und Sicherheitsparameter sind objektiv, nicht-veränderbar und werden bereits als Standard zur Auswertung der Ablationstherapie bei AV-Knoten-Reentry-Tachykardie verwendet.

Die verwendeten Parameter sind objektiv und einfach zu messen. Die Sicherheit wird anhand der aufgetretenen Komplikationen während der Untersuchung und innerhalb des Nachverfolgungszeitraums berechnet.

### 3.4.2 Run-in-Phase

Jeder teilnehmende Untersucher hatte mindestens 5 Ablationen mit Kryoablation durchgeführt, bevor von ihm behandelte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

### 3.4.3 Datenanalyse

Die Daten werden als Mittelwert  $\pm$  SD, als Zahlen bzw. Prozentzahlen oder Median und 25-ste, 75-ste Perzentile präsentiert. Kontinuierliche Variablen werden mit Hilfe eines Mann-Whitney-Tests miteinander verglichen. Kategorische Daten werden mit Hilfe von  $\chi^2$ -Test oder Fisher-Test analysiert. Das Auftreten des Primären Endpunktes wurde nach der Kaplan-Meier Methode abgeschätzt; es wurde mithilfe des Log-Rank-Tests verglichen.  $P < 0,05$  gilt als statistisch signifikant.

### 3.4.4 Auswahl der teilnehmenden Patienten

Alle Studienteilnehmer haben nach schriftlicher und mündlicher Aufklärung über den Ablauf sowie mögliche Risiken der Studie schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der von der Ethikkommission des Deutschen Herzzentrums München genehmigten Studie erklärt.



### 3.4.5 Einschlusskriterien

Sämtliche Studienteilnehmer mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- klinische Verdachtsdiagnose einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie in der Anamnese (EKG)
- Bestätigung der Verdachtsdiagnose im Rahmen der elektrophysiologischen Untersuchung
- Einwilligung des Patienten zur Ablation und zur Nachuntersuchung

### 3.4.6 Ausschlusskriterien

Patienten, auf die mindestens eines der folgenden Kriterien zutraf, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

- Der Patient hatte sich bereits einer Ablation einer AVNRT unterzogen.
- Der Patient hat anatomische Besonderheiten, die mit einer Ablationsbehandlung interferieren können (kongenitale Herzerkrankung)
- Der Patient musste sich bereits einer Herzoperation unterziehen (z.B. operativer Verschluss eines Vorhofseptumdefektes).
- Der Patient hatte medizinische oder psychiatrische Probleme, welche die Auswertung der Studie stören können.
- Der Studienleiter hat den Patienten als nicht geeignet ausgeschlossen.
- Der Patient ist jünger als 18 Jahre und älter als 80 Jahre

Anmerkung: Wurde der Patient einmal in diese Studie eingeschlossen, so kann er nicht in eine andere Forschungsstudie oder Medikamentenstudie bis zum Abschluss des 6 Monats-Nachverfolgungszeitraumes eingeschlossen werden.

### 3.4.7 Studienpatienten

Zwischen Februar 2002 und August 2003, wurden alle 200 Studienteilnehmer im Deutschen Herzzentrum nach schriftlicher Einwilligung und Bestätigung der Diagnose in der Elektrophysiologischen Untersuchung randomisiert entweder der Kryoablation (n=100) oder der Radiofrequenz-Ablation (n=100) des slow pathways unterzogen. Die Randomisierung erfolgte nach einem PC-gesteuerten Schema: dabei wurden Blöcke von 50 Patienten gebildet, um gleiche Patientenzahlen in jeder Gruppe zu gewährleisten. Auf eine Stratifizierung wurde verzichtet.

Vor der elektrophysiologischen Untersuchung wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Eine vollständige Anamnese und körperliche Untersuchung, um sicherzustellen, dass der Patient die Einschlusskriterien erfüllt.
- Ein 12-Kanal EKG während Sinusrhythmus
- Ein 12-Kanal EKG während der Tachykardie, soweit verfügbar
- Eine transthorakale Echokardiographie (innerhalb von 6 Monaten vor der Untersuchung), um anatomische Pathologien auszuschließen und die Kontraktilität der Vorhöfe und Kammern zu bestimmen. Zusätzlich sollte eine transthorakale Echokardiographie innerhalb von 24 h nach der elektrophysiologischen Untersuchung stattfinden, um einen Perikarderguss post-interventionell erkennen zu können.

#### 3.4.7.1 Standards zur Aufnahme und Nachsorge eines Patienten bei Ablation wegen AVNRT

Es wurde eine ausführliche Anamnese anhand eines Anamnese-Bogens für supraventrikuläre Tachykardien erhoben. Die Aufklärungsblätter für die elektrophysiologische Untersuchung und Ablation wurden durch den Arzt und den Patienten einen Tag vor der Untersuchung unterschrieben. Dabei wurden die Notwendigkeit von Kurznarkose und Kardioversion sowie die Gefahr der AV-Knoten-Blockierung zusätzlich schriftlich vermerkt.

Vor der Untersuchung waren zur Beurteilung der Vorhofgrößen und zum Ausschluss eines Perikardergusses ein aktuelles Labor (INR < 2,0; keine systemische/serologische Entzündungszeichen) und eine transthorakale Echokardiographie notwendig. Eine transösophageale Echokardiographie war nur bei Assoziation mit Vorhofflattern oder Vorhofflimmern erforderlich.

#### 3.4.7.2 Nachsorge nach Ziehen der Schleusen

Die Patienten bekamen über einen Perfusor Heparin i.v 800 IE/h für 6 Stunden. Auf die Punktionsstelle wurde für 6 Stunden ein Druckverband angebracht und im EPU-Labor ein UKG zum Ausschluss eines Perikardergusses durchgeführt. Bei AV-Blockierungen und Komplikationen wurden entsprechende Maßnahmen getroffen.

#### 3.4.7.3 Nachsorge auf Station

Der Herzrhythmus der Patienten wurde für 24 Stunden durchgehend am Monitor überwacht. Täglich wurde ein Ruhe-EKG geschrieben, um eventuell neu aufgetretene PQ-Zeiten-Veränderungen, Sinustachykardien oder junctionale Rhythmen zu beobachten. Außerdem wurde immer ein Langzeit-EKG aufgezeichnet. Eine Verabreichung dromotrop-wirksamer Medikamente erfolgte nicht. Im Falle eines diagnostizierten Perikardergusses wurden tägliche UKG-Kontrollen durchgeführt.

#### 3.4.8 Follow-Up Untersuchungen

Alle Studienpatienten wurden in der Arrhythmie-Ambulanz des DHZ oder beim behandelnden Hausarzt nach 3, 6, 12 und 18 Monaten nachuntersucht, um ihren Zustand zu beurteilen. Die Nachuntersuchung erfasste das Wiederauftreten jeglicher Symptome einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, ein 12-Kanal EKG in Ruhe, ein

Langzeit-EKG sowie alle Komplikationen bzw. die aktuelle Medikation. Falls der Patient lediglich bei seinem Hausarzt erschien, war die Zusendung eines 12-Kanal-EKGs, der Anamnese bezüglich einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, aller Komplikationen und der aktuellen Medikation nötig.

### 3.4.9 Unerwünschte Ereignisse (adverse events)

Als unerwünschtes Ereignis („adverse events“) gelten alle medizinischen Ereignisse, die sich nachteilig auf den Patienten auswirken und die vom untersuchenden Arzt oder seinem Personal beobachtet werden. Diese Ereignisse hängen mit der Ablationsprozedur zusammen oder sind auf sie zurückzuführen.

Ein „adverse event“ ist eine geringfügige Komplikation, die sich unvorhersehbar beim Patienten im Rahmen der Studie ereignet. Dies kann, muss aber nicht mit den eingesetzten Geräten und der Prozedur verbunden sein.

Von einem bedrohlichen, unerwünschten Ereignis („serious adverse event“) spricht man wenn eine oder mehrere der unten beschriebenen Komplikationen auftreten:

- Lebensbedrohung bzw. Tod des Patienten
- Vorübergehende oder lebenslange körperliche Schädigung des Patienten
- Notwendigkeit umfangreicher medizinischer Eingriffe, um lebenslangen körperlichen Schaden für den Patienten zu verhindern
- Stationäre Aufnahme oder ein längerer Krankenhausaufenthalt

## 3.5 Studienmaterialien

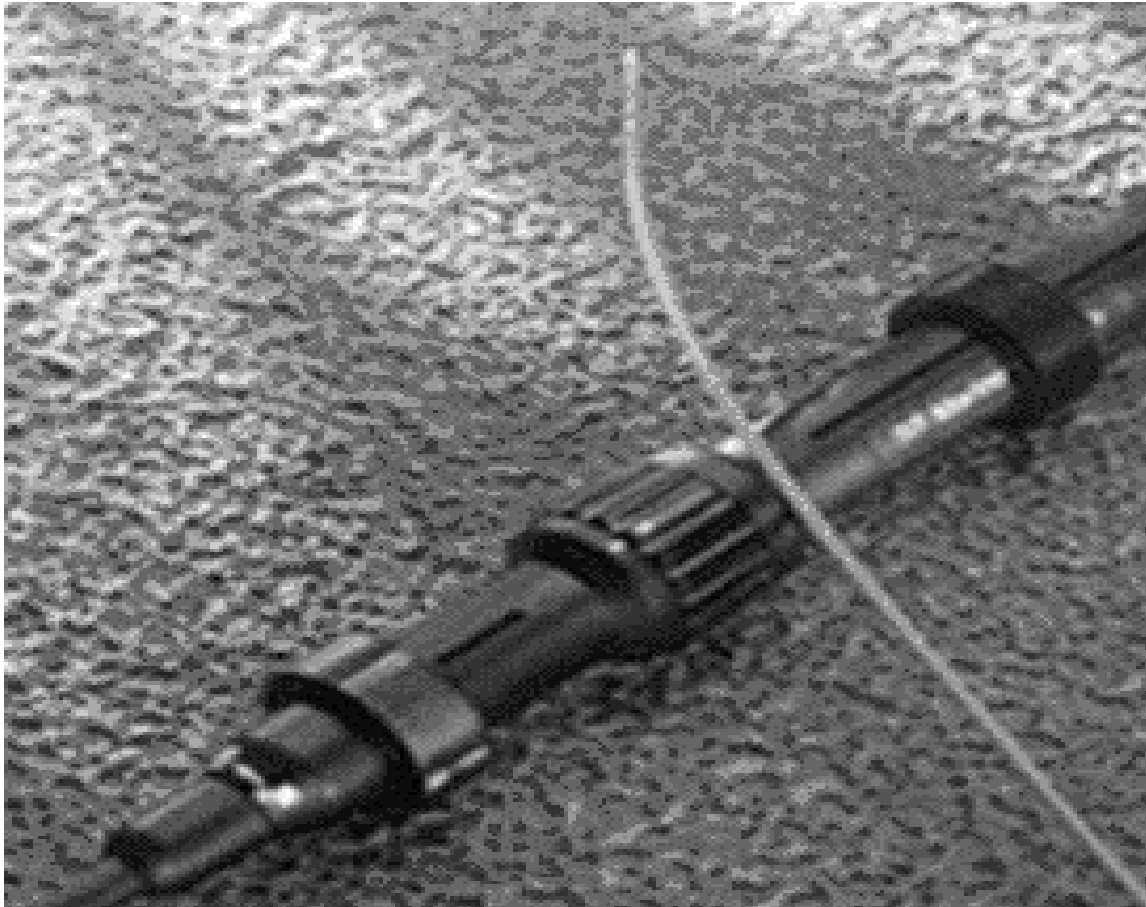
### 3.5.1 Der Radiofrequenzablationskatheter

Die Radiofrequenzablation wurde mittels eines 4mm Katheters (Marinr, Medtronic Inc.) durchgeführt. Der steuerbare Radiofrequenz-Ablationskatheter ist ein flexibler, strahlenundurchlässiger Katheter aus extrudiertem Polymer auf einer Edelstahlmantelung. Dieser Radiofrequenz-Katheter ist für den Einsatz im Rahmen einer intrakardialen Radiofrequenzablation über die Elektrodenspitze und eine separate an einer anderen Stelle angebrachte Elektrode (dispersive Elektrode) bestimmt. Der Radiofrequenz-Katheter kann auch zur intrakardialen Aufzeichnung oder Stimulation verwendet werden. Der Radiofrequenzstrom wurde durch einen Stromgenerator (Stockert, Biosense-Webster) zur Verfügung gestellt.

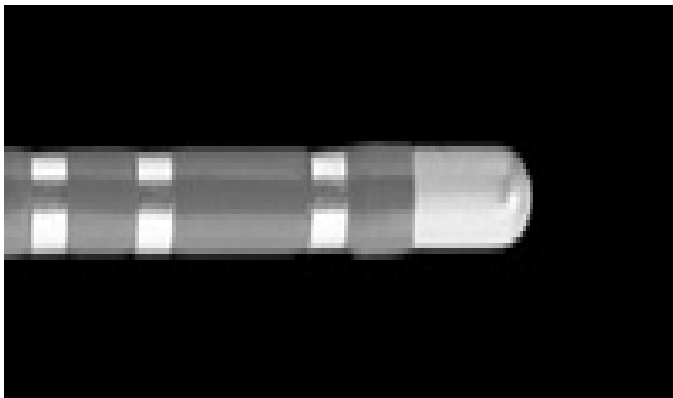
#### 3.5.1.1 Eigenschaften des Radiofrequenzablationskatheters (RF Marinr<sup>®</sup>)

- 7 French steuerbarer Katheter mit geflochtenem Edelstahlstiel
- 4mm Spitzelektrode mit Thermoelement
- multikrümmungsfähig, laterale Deflexion und Krümmungsbewegung möglich
- vierfach Elektroden
- 2-5-2 Elektrodenabstände
- Länge 110 cm

**A**



**B**



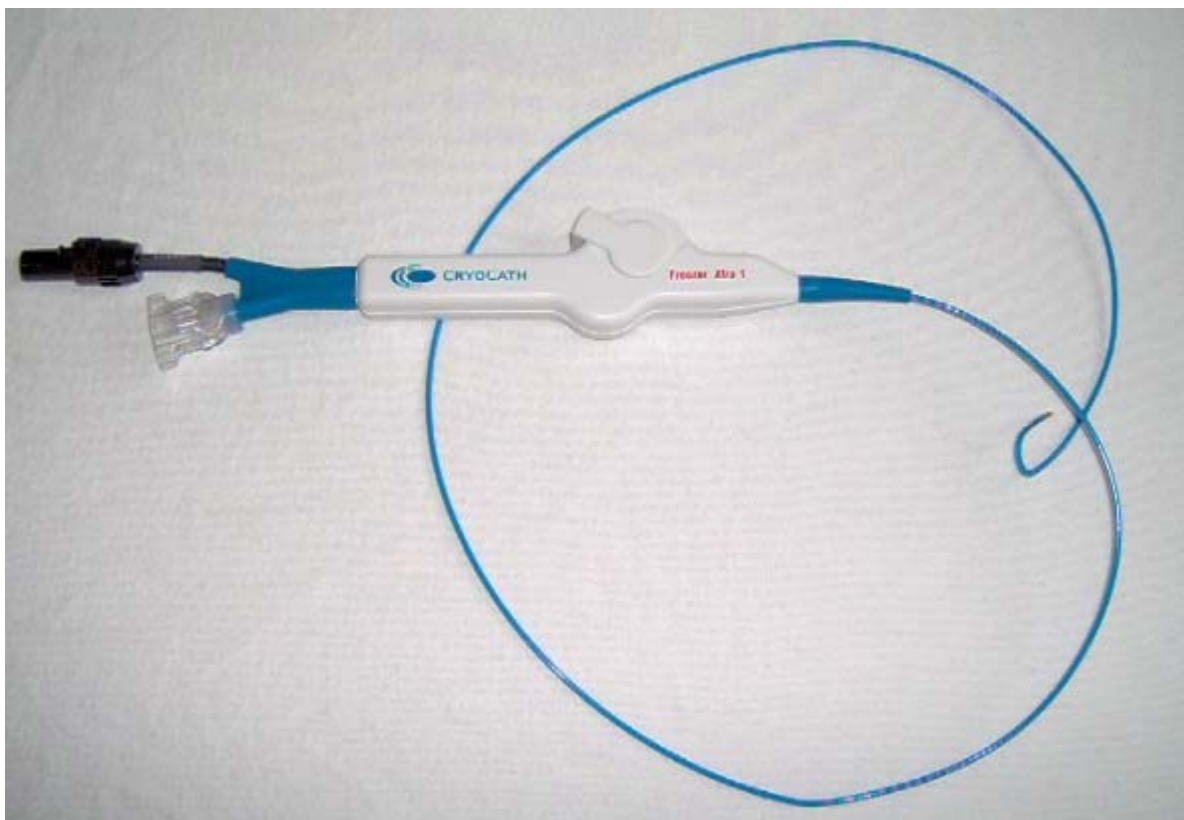
**Quadripolarer Radiofrequenz-Ablationskatheter (A) mit 4 mm Spitzenelektrode (B) und Griff des Katheter mit multidirektionaler Steuerungsmöglichkeit**

### 3.5.2 Der Kryoablationskatheter

Die Kryokatheterablation des slow pathway erfolgte durch ein Kryoablationssystem und einen Freezor Katheter von (CryoCath Inc.)

Freezor® ist ein flexibler und minimalinvasiver Kryoablationskatheter der lokale Läsionen für die Behandlung der AVNRT erzeugen kann.

An dem in der Studie verwendeten Kryoablationskatheter befindet sich eine 4 mm lange Spitzenelektrode. Der distale Katheteranteil ist steuerbar d.h. die Spitzenregion kann um etwa 180 ° gebogen werden. Unmittelbar proximal der Ablationselektrode befinden sich drei weitere 2 mm lange Ringelektroden zur bipolaren Ableitung von Potentialen. Elektrodendesign und Handhabung des Kryoablationskatheters entsprechen somit dem üblicherweise verwendeten Radiofrequenzablationskatheter, unterschiedlich ist im Wesentlichen die Energieart.



**Der Kryo-Ablationskatheter am Beispiel des 6mm Freezor Xtra 3**

### 3.5.2.1 Eigenschaften des Kryoablationskatheters ( Freezor®):

- 7 French in Durchmesser
- unidirektionaler Katheter
- 110cm Arbeitslänge
- 4mm Ablationselektrode
- 3 Größen (kurz, mittel, lang)
- 4 Mappingelektroden mit 2-5-2 Abständen



**Die Konsole des Kryoablationssystems**



## 3.6 Ablauf der Elektrophysiologischen Untersuchung

### 3.6.1 Vorbereitung des Patienten

Die Patienten wurden entsprechend der gängigen Vorgehensweise vor einer Ablation behandelt. Die Untersuchung erfolgte im nüchternen und nicht sedierten Zustand. Die Antiarrhythmika wurden vor der Ablation (mindestens 5 Halbwertszeiten) abgesetzt. Die Randomisierung in die beiden Arme und die Aufklärung des Patienten über den jeweiligen Randomisationsarm fand nach Sicherung der elektrophysiologischen Diagnose während der elektrophysiologischen Untersuchung statt. Eine standardisierte elektrophysiologische Untersuchung war notwendig, um die Diagnose der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zu sichern. Nach der Punktion erfolgte die Gabe von 5000 IE Heparin. Eine Sedierung des Patienten während der elektrophysiologischen Untersuchung war im zu begründenden Bedarfsfall erlaubt.

### 3.6.2 Das Stimulationsprotokoll vor der Ablation

Für die elektrophysiologische Untersuchung (EPU) wurden drei Katheter platziert: ein Katheter am His-Bündel, einer im Koronarsinus und der Dritte im rechten Ventrikel, wobei einer der drei Katheter der später zur Ablation Verwendete sein könnte.

Die RV-Stimulation wurde mit einer Basiszykluslänge von 500 ms und einem vorzeitigen Extrastimulus durchgeführt. Es erfolgte die Verkürzung des Extrastimulus-Intervalls um jeweils 10 ms bis zur Refraktärzeit des rechten Ventrikels. Anschließend wurde das retrograde Wenckebachintervall bestimmt.

Die atriale Stimulation erfolgte mit einer Zykluslänge von 500 ms bzw. 400 ms mit je einem Extrastimulus. Das Intervall des Extrastimulus wurde um jeweils 10 ms bis zur Refraktärzeit des Vorhofs verkürzt. Es folgte dann die Bestimmung des antegraden Wenckebachintervalls.

Eine eventuell induzierte Tachykardie wurde terminiert und das Stimulationsprotokoll entsprechend des oben genannten Schemas vervollständigt. Das Protokoll war für die Dokumentation der vollständigen AV-Knoten-Leitungseigenschaften jedes

Patienten notwendig. Das Intervall des „Sprungs“ und die Intervalle der Induktion wurden dokumentiert.

Nach Induktion der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie wurde die Präsenz einer akzessorischen Leitungsbahn durch standardisierte elektrophysiologische Manöver ausgeschlossen (z.B. keine atriale Aktivierung während der His-Bündel Aktivierung durch einen ventrikulären Extrastimulus).

Das Induktionsfenster der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie wurde bestimmt, wobei zur Bestimmung des kleinsten induzierenden Intervalls auch ein incrementales Stimulationsmanöver (beginnend bei der ERP des Vorhofs bzw. der Kammer) verwendet wurde. In den Fällen bei denen während des diagnostischen Simulationsprotokolls keine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie induziert werden konnte, wurde das Stimulationsprotokoll mit einem sympathomimetischen Medikament (z.B. Isoprenalin) wiederholt.

Bei Nichtauslösbarkeit einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie, jedoch klarem Nachweis von zwei AV-Knoten-Leitungsbahnen und klinisch dokumentierten Tachykardie (z.B. im 12-Kanal-EKG), erfolgte ein Einschluss in die Studie.

### 3.6.3 Mapping während Sinusrhythmus

Der Mapping-Katheter wurde von der His-Bündel Region (maximale Amplitude des His-Potentials) langsam entlang der Trikuspidalklappe zur Region des Koronarsinusostiums zurückgezogen. Das Ziel war die Registrierung des Potentials der langsamen Leitungsbahn (slow-pathway-Potential).

### 3.6.4 Mapping und Radiofrequenzablation

Die Lokalisierung des Ablationsortes für die Radiofrequenzablation erfolgte mit Hilfe des Mapping-Katheters anatomisch durch Röntgen-Kontrolle der Katheterlage und elektrophysiologisch durch Registrierung des slow-pathway-Potentials. Die Radiofrequenz-Ablation wurde unipolar und temperaturkontrolliert mit einer maximalen Temperatur von 65 °C und maximaler Leistung von 50 Watt mittels einer 4 mm Elektrode durchgeführt. Während der Radiofrequenz-Katheterablation des slow

pathway kommt es typischerweise zu einem junctionalen Rhythmus („Junctional Ectopy oder Accelerated Junctional Rhythm“. Diese Ektopie entsteht durch die Erwärmung des junctionalen AV-Knotens bei RF-Stromapplikation. Der Erwärmungseffekt auf die AVN- bzw. AVJ-Zellen führt zu einer erhöhten Schrittmacheraktivität dieser Zellen. Die wärmeempfindliche Zone „heat-sensitive area“ wird oberhalb oder sehr nah am kompakten AV-Knoten angenommen. (73) Dieser junctionale Rhythmus ist ein sensitives aber nicht spezifisches Zeichen einer erfolgreichen Radiofrequenzablation der AVNRT. Die Zykluslängen dieser junctionalen Rhythmen sind an effektiven Ablationsstellen signifikant länger als an den ineffektiven. Die VA-Überleitung während der junctionalen Ektopie muss sorgfältig beobachtet werden. Ein VA-Block während des akzelerierten junctionalen Rhythmus weist bei Patienten, die sich der Radiofrequenz-Ablation des slow pathway unterziehen, auf einen AV-Block hin. Das Risiko für einen AV-Block kann deutlich reduziert werden, indem man die Energieapplikation sofort nach dem Auftreten eines VA-Blockes unterbricht. (38)

Die Lokalisation der letztendlich erfolgreichen Ablationsstelle wurde dokumentiert. Dazu erfolgte in LAO-Ansicht eine kurze Röntgendokumentation. Die Wartezeit nach der Radiofrequenzablation lag bei 30 Minuten. Danach wurde das EPU-Protokoll unter Basiskonditionen wiederholt. Zuerst erfolgte die obligate Stimulation ohne Sympathomimetika, danach die fakultative Wiederholung der Stimulation nach Sympathomimetika-Gabe.

### 3.6.5 Kryomapping und Kryoablation

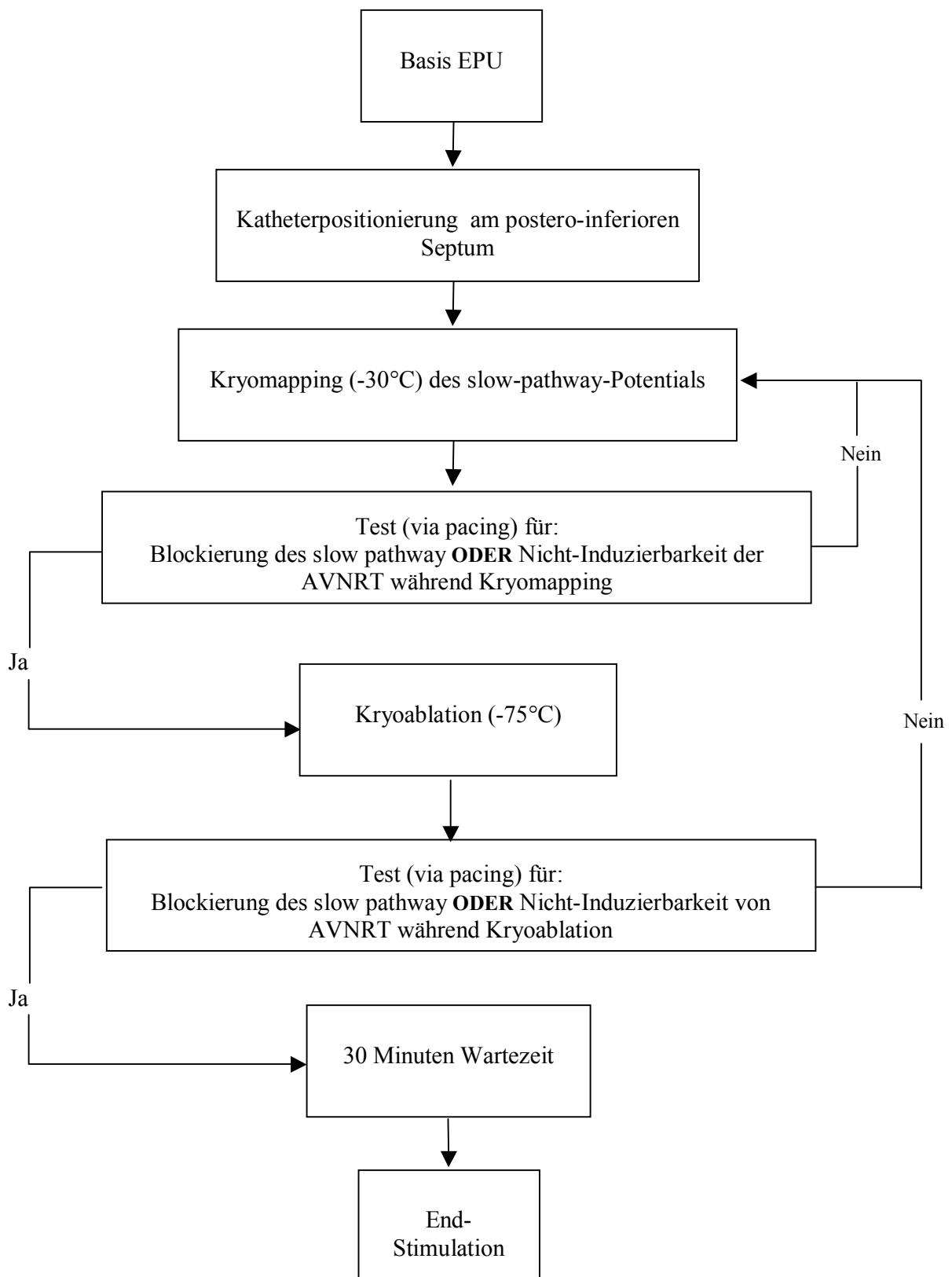
Das Aufsuchen des Ablationsortes für die Radiofrequenzablation erfolgte mittels Mapping-Katheter anatomisch durch Röntgen-Kontrolle der Katheterlage und elektrophysiologisch durch Registrierung des slow-pathway-Potenzials.

Das Kryomapping wurde an der inferoseptalen Position bei einer Temperatur von  $-30^{\circ}\text{C}$  mit programmierter atrialer Stimulation begonnen. Die Basisstimulation wurde mit einem Grundintervall von 400 ms bzw. einem Extrastimulus von 10 ms oberhalb des Sprungintervalls und Reduktion des Extrastimulus um jeweils 10 ms durchgeführt.

Bei einer Blockierung der langsamen Leitungsbahn und/oder fehlender

Induzierbarkeit der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie wurde mit der Kryoablation angefangen. Die Zieltemperatur lag bei  $-75^{\circ}\text{C}$  und die Applikationsdauer bei 4 Minuten. Die Lokalisation der erfolgreichen Ablationsstelle wurde dokumentiert. Dazu erfolgte in LAO-Ansicht eine kurze Röntgendokumentation. Wenn die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie weiterhin induzierbar war, wurde die Spitze des Mapping-Katheters weiter oberhalb des Septums positioniert und das Kryomapping wurde wiederholt. Die Kryoablation wurde nicht gestartet bevor ein Block des langsameren Leitungsweges und/oder die Nicht-Induzierbarkeit der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie nicht bestätigt werden konnte. Die Wartezeit nach der Kryoablation lag bei 30 Minuten. Anschließend wurde das EPU-Protokoll unter Basiskonditionen wiederholt. Zuerst erfolgte die obligate Stimulation ohne Sympathomimetika, danach die fakultative Wiederholung der Stimulation nach Sympathomimetika-Gabe. Bei fehlendem Erfolg hat kein Wechsel der Energie-Art (cross-over) in derselben Sitzung stattgefunden.

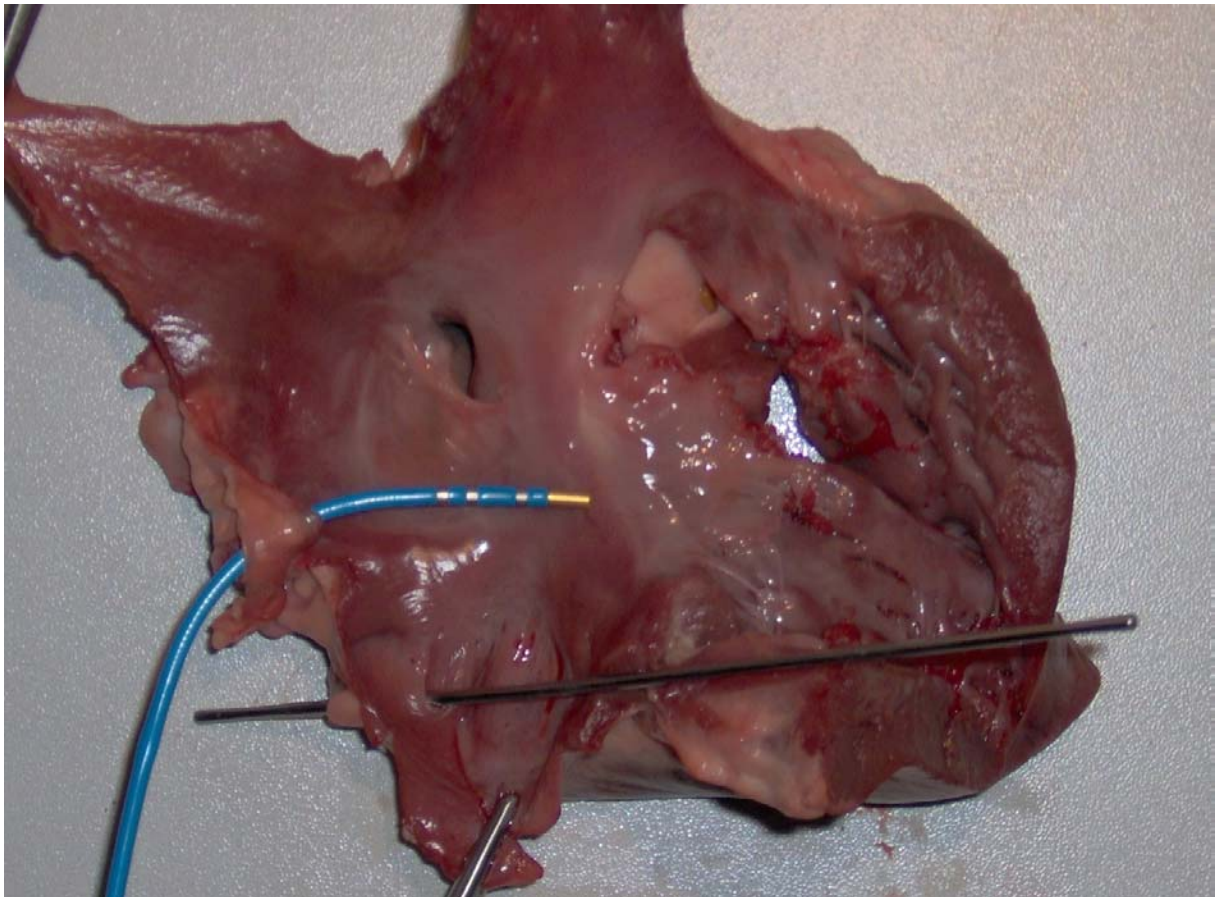
## Flussdiagramm zur Vorgehensweise bei Kryoablation



### 3.6.6 Slow-Pathway-Ablation im Sinusrhythmus

Die slow-pathway-Ablation sowohl mit der Radiofrequenz- als auch mit der Kryotechnik erfolgte aus verschiedenen Gründen im Sinusrhythmus:

- Im Sinusrhythmus kann die PQ-Zeit und die AV-Überleitung besser überwacht werden
- Der Ablationskatheter liegt bei langsamer Frequenz stabiler, bei Terminierung der Tachykardie könnte er dislozieren
- Die ablationsinduzierten junctionalen Schläge können als Erfolgskriterium gewertet werden
- Das slow-pathway-Potential während Tachykardie ist meist nicht sichtbar.

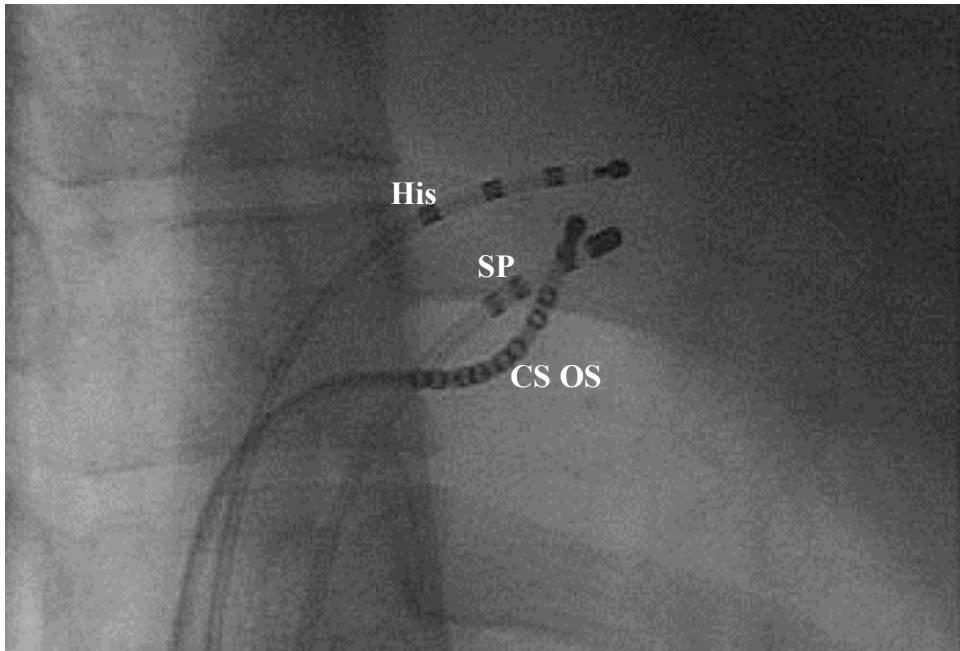


#### **Katheterlage am anatomischen Präparat**

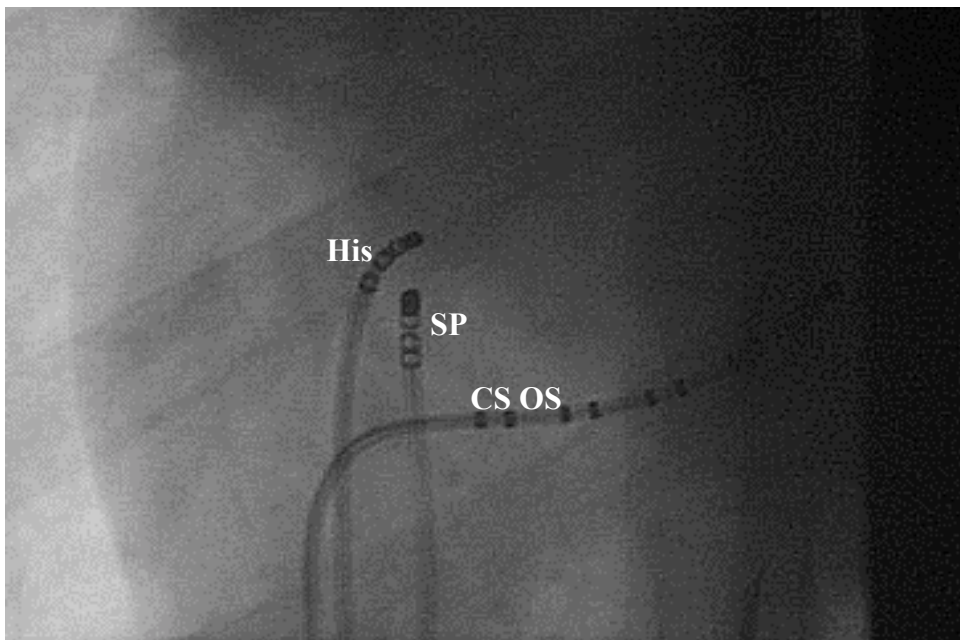
(Eröffneter rechter Vorhof, Schweineherz):

Der Kryo-Ablationskatheter liegt mit der Elektrodenspitze an inferiorer septaler Position nahe dem Trikuspidalklappenring, eine Sonde liegt im Koronarsinus.

**A**



**B**



**Röntgenanatomische Position der Katheter bei Mapping der AV-Knotenregion**

**A:** in der RAO 30°-Projektion , **B:** in der LAO 45° -Projektion

### 3.6.7 Das Protokoll nach Ablation

Die Wartezeit nach der letzten Ablation betrug 30 Minuten. Das Stimulationsprotokoll wurde unter Basiskonditionen wiederholt. Zunächst erfolgte die obligate Stimulation ohne Sympathomimetika, danach die fakultative Wiederholung der Stimulation nach Sympathomimetika-Gabe (z.B. Alupent). Für die abschließende elektrophysiologische Untersuchung zur Verifikation des Therapieerfolges wurden drei Katheter platziert: ein His-Bündel-Katheter, ein Koronarsinus-Katheter und ein Katheter im rechten Ventrikel. Die rechtsventrikuläre Stimulation fand mit einer Basiszykluslänge von 500 ms und einem Extrastimulus statt. Das Intervall des Extrastimulus wurde um jeweils 10 ms bis zur Refraktärzeit des rechten Ventrikels verkürzt. Danach wurde das retrograde Wenckebachintervall bestimmt. Die atriale Stimulation erfolgte mit einer Basiszykluslänge von 500 ms bzw. 400 ms mit je einem Extrastimulus. Das Intervall des Extrastimulus wurde um jeweils 10 ms bis zur Refraktärzeit des Vorhofs verkürzt. Anschließend wurde das antegrade Wenckebach-Intervall bestimmt.

### 3.6.8 Dokumentation

Bei der Radiofrequenzmethode wurden die verwendeten maximale und mittlere Leistungen, die Temperatur und die Dauer der Energieabgabe dokumentiert.

Beim Kryoablationsverfahren wurden die Dauer der Energieabgabe (maximal 4 Minuten; immer 4 Minuten, wenn vorher kein Erfolg erzielt werden konnte) und die Temperatur dokumentiert.

### 3.6.9 Definition des primären Ablationserfolges

Eine erfolgreiche Ablationsprozedur ist definiert durch die Nichtauslösbarkeit einer AV-Knoten-Reentry-Tachykardie durch Stimulation in Vorhof und Kammer. Während der Endstimulation darf maximal ein AV-Knoten-Echo auftreten. Ein zweites AV-Knoten-Echo bei Vorhof- oder Kammerstimulation gilt als Misserfolg. Als weiteres,



nicht obligates Kriterium einer erfolgreichen Ablation gilt, wenn die duale Physiologie des AV-Knotens nach Ablation nicht mehr dargestellt werden kann.

Sichere Parameter für den Ablationserfolg:

1. Keine duale AV-Knoten-Physiologie mehr nachweisbar
2. Jump der AV-Leitung ohne AV-nodale Echoschläge
3. Nur ein einziger Echoschlag, AVNRT nicht induzierbar
4. Keine AVNRT mehr induzierbar

Nicht als Erfolg zu betrachtende Ablationsprozedur:

1. zwei oder mehr Echoschläge bzw. AVNRT-Induktion
2. Induktion einer anhaltenden nicht-anhaltenden AVNRT

Ein Wechsel der Ablationsenergie in derselben Elektrophysiologischen Untersuchung war nicht erlaubt. Patienten, bei denen der primäre Endpunkt bezüglich des Prozedurerfolgs erreicht werden konnte, wurde empfohlen, sich einer zweiten Elektrophysiologischen Untersuchung mit RF-Ablation zu unterziehen.

## 4. Ergebnisse

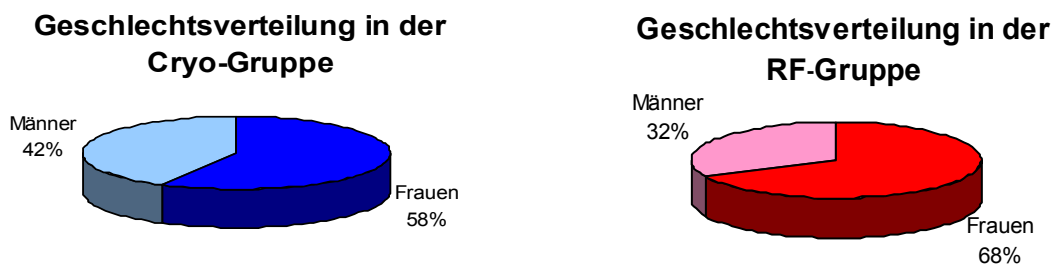
### 4.1 Patienten Eigenschaften

An dieser Studie haben 200 Patienten teilgenommen, 100 Patienten wurden mit Radiofrequenz- und 100 mit Kryoablation behandelt.

Die Populationen der zwei Gruppen unserer Studie wurden bezüglich der Patienteneigenschaften miteinander verglichen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Populationen was diese folgenden Variablen betrifft.

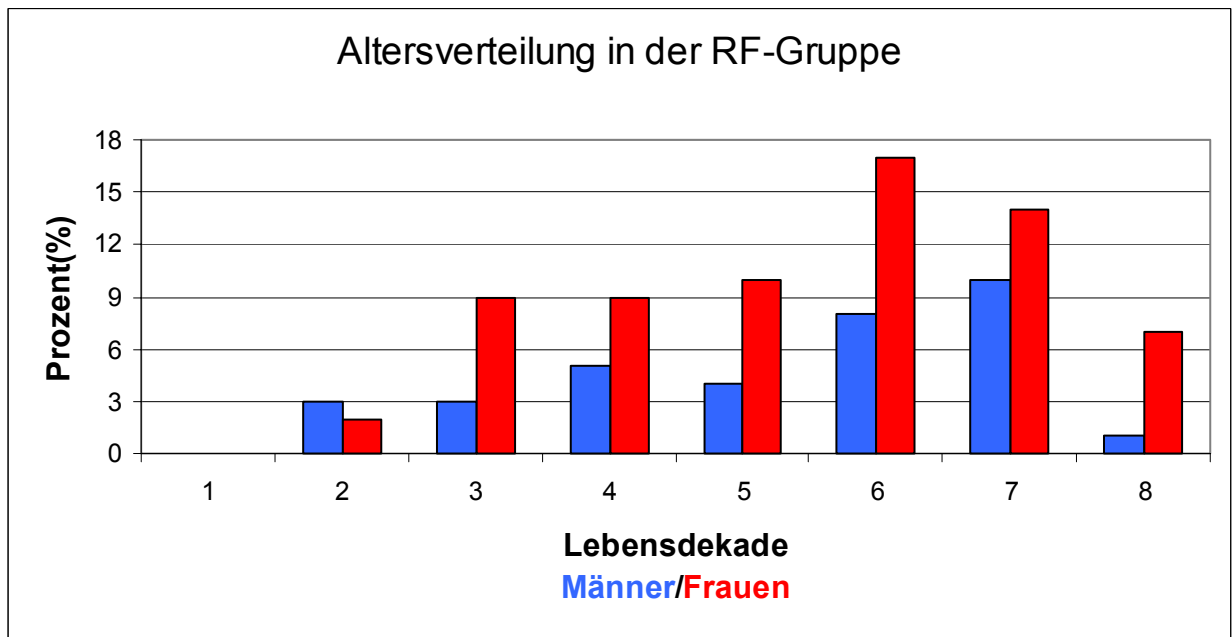
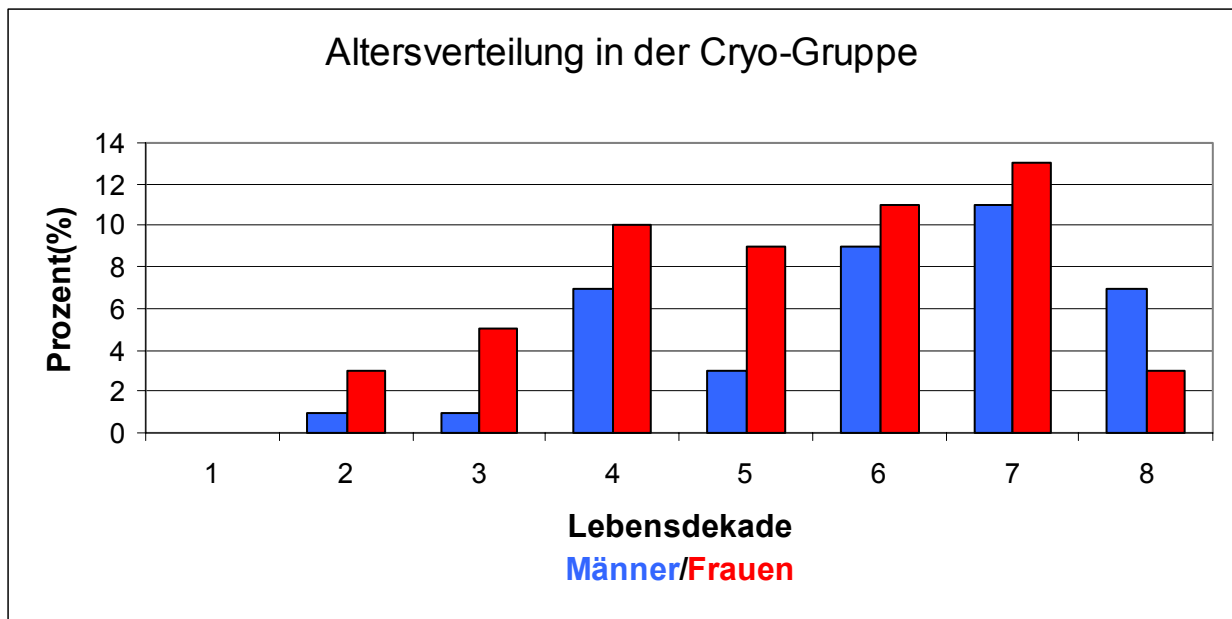
#### 4.1.1 Geschlechtsverteilung

In der Radiofrequenz-Ablationsgruppe waren 68 (68%) und in der Kryo-Ablationsgruppe 58 Patienten (58%) weiblichen Geschlechts.



#### 4.1.2 Mittleres Alter

Das mittlere Alter der Patienten in der Kryo-Gruppe lag bei  $51 \pm 18$  Jahre (Frauen  $49 \pm 17$ J, Männer  $55 \pm 18$ J) und in der Radiofrequenz-Gruppe bei  $51 \pm 17$  Jahre (Frauen  $51 \pm 17$ J, Männer  $52 \pm 15$ J).



## 4.2 Die verschiedenen AVNRT-Typen

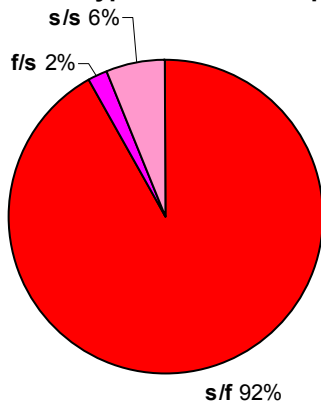
Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede was die Verteilung der verschiedenen AVNRT-Formen in den zwei Gruppen betrifft:

- In der RF-Gruppe hatten 92 Patienten (92%) eine slow-fast, 2 Patienten (2%) eine fast-slow und 6 Patienten (6%) eine slow-slow Form der AVNRT. Ein

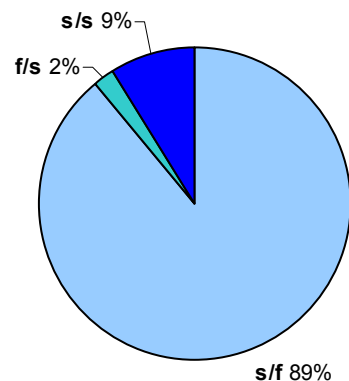
Patient in dieser Gruppe hatte sowohl eine fast-slow als auch eine slow-slow AVNRT-Form und wurde der slow-slow Untergruppe zugerechnet.

- In der Kryo-Gruppe hatten 89 Patienten (89%) eine slow-fast, 2 Patienten (2%) eine fast-slow und 9 Patienten (9%) eine slow-slow Form der AVNRT.

AVNRT-Typ in der RF-Gruppe



AVNRT-Typ in der Cryo-Gruppe



**s/f:** slow/fast AVNRT; **f/s:** fast/slow AVNRT; **s/s:** slow/slow AVNRT

19 Patienten (19%) in der Radiofrequenz-Patientengruppe und 25 Patienten (25%) in der Kryo-Patientengruppe hatten organische Herzerkrankungen. Bei den meisten Fällen handelte es sich um koronare Herzerkrankungen, hypertensive Herzerkrankungen und Klappenfehler.

In der Kryo-Patientengruppe hatten 11 Patienten eine koronare Herzerkrankung, 5 Patienten ein Aortenklappenvitium (bei einem Patienten bestand ein Zustand nach Aortenklappenersatz), 3 Patienten eine hypertensive Herzerkrankung, 3 Patienten einen Mitralklappenprolaps, 2 Patienten ein Mitralklappenvitium und 1 Patient einen Vorhofseptumdefekt. Bei 2 Patienten in der Kryo-Patientengruppe bestand ein Zustand nach Schrittmacherimplantation.

In der Radiofrequenz-Patientengruppe hatten 9 Patienten eine koronare Herzerkrankung, 3 Patienten eine hypertensive Herzerkrankung, 3 Patienten ein Aortenklappenvitium, 3 Patienten ein Mitralklappenvitium und 1 Patient ein

Vorhofseptumaneurysma. Bei 2 Patienten in der Radiofrequenz-Patientengruppe bestand ein Zustand nach Schrittmacherimplantation.

#### 4.3 Induktionsmethoden der AVNRT vor Ablation

Die Induktion der AVNRT während der elektrophysiologischen Untersuchung erfolgte durch verschiedene Stimulationsmanöver mit oder ohne Katecholamininfusion.

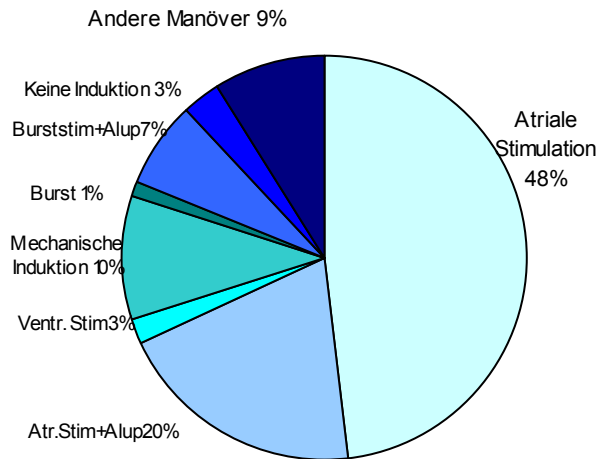
Induktion zumindest einer AVNRT-Episode in der RF-Gruppe durch:

1. atriale Stimulation bei 47 Patienten
2. atriale Stimulation und Katecholamininfusion bei 28 Patienten
3. ventrikuläre Stimulation bei 4 Patienten
4. Katheterpositionierung bei 4 Patienten
5. Burststimulation bei einem Patienten
6. Burststimulation und Katecholamininfusion bei 3 Patienten
7. keine AVNRT-Induktion bei einem Patienten
8. andere Stimulationsmanöver (wie z.B. antegrade oder retrograde Wenckebach-Stimulation) bei den restlichen Patienten

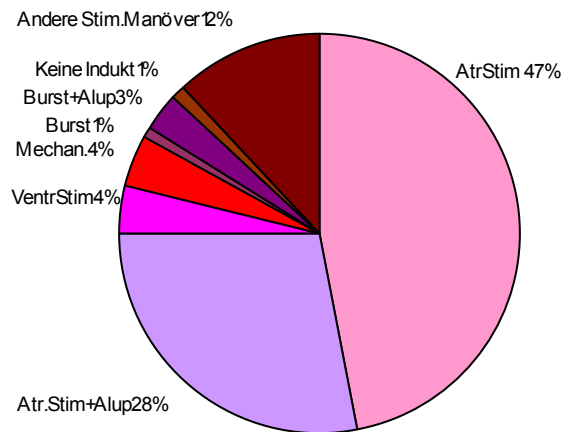
Induktion zumindest einer AVNRT-Episode in der Kryo-Gruppe durch:

1. atriale Stimulation bei 48 Patienten
2. atriale Stimulation und Katecholamininfusion bei 20 Patienten
3. ventrikuläre Stimulation bei 2 Patienten
4. Katheterpositionierung bei 10 Patienten
5. Burststimulation bei einem Patienten
6. Burststimulation und Katecholamininfusion bei 7 Patienten
7. keine AVNRT-Induktion bei 3 Patienten
8. andere Stimulationsmanöver (wie z.B. antegrade oder retrograde Wenckebach-Stimulation) bei den restlichen Patienten

#### AVNRT-Induktion in der Cryo-Gruppe



#### AVNRT-Induktion in der RF-Gruppe



### 4.3.1 Notwendigkeit der Katecholamininfusion

Bei 64% der Patienten in der RF-Gruppe und 67% der Patienten in der Kryo-Gruppe war die Katecholamininfusion für die Induktion der AVNRT nicht notwendig. Bei diesen Patienten wurde die AVNRT durch atriale bzw. ventrikuläre Stimulation oder mechanisch durch Katheterpositionierung ausgelöst. Bei manchen Patienten lief die AVNRT sogar spontan.

Bei einem Patienten der Radiofrequenz-Gruppe und bei 3 Patienten der Kryo-Gruppe konnte keine anhaltende AVNRT oder nur einzelne Echos während der elektrophysiologischen Untersuchung induziert werden. Die Ablation des slow pathway erfolgte trotzdem da eine duale Physiologie des AV-Knotens festgestellt werden konnte oder eine AVNRT vorher klinisch dokumentiert wurde.

### 4.4 AVNRT-Zykluslänge

Die mittlere Zykluslänge der AVNRT in der Kryo-Gruppe betrug  $359 \pm 62$  ms und in der Radiofrequenz-Gruppe  $357 \pm 69$  ms,  $p=0,80$ .

## 4.5 Follow-up Dauer

Der Follow-up-Median betrug in der Kryo-Patientengruppe 226 Tage (25' und 75' Perzentile 153 d und 378 d) und in der Radiofrequenz-Patientengruppe 270 Tage (25' und 75' Perzentile, 160 d und 390 d).

	Kryo (n = 100)	RF (n = 100)
<b>Frauen</b>	58 (58%)	68 (68%)
<b>Alter (Jahre)</b>	51 ± 18	51 ± 17
<b>Organische Herzerkrankungen</b>	25 (25%)	19 (19%)
<b>AVNRT- Zykluslänge (ms)</b>	357 ± 69	359 ± 62
<b>N von AVNRT</b>	100	101*
<b>AVNRT-Typ:</b>		
• <b>Slow-fast</b>	89 (89%)	93 (92%)
• <b>Fast-slow</b>	2 (2%)	2 (2%)
• <b>Slow-slow</b>	9 (9%)	6 (6%)
<b>Follow-up-Dauer (Tage)</b>		
<b>Median</b>	226	270
<b>25' / 75' Perzentile</b>	153/378	160/390

**Tabelle 1, Patienteneigenschaften**

Die Daten sind als Zahlen n bzw. Prozentzahlen (%) oder als Mittelwerte ± Standardabweichung repräsentiert. \* Ein Patient zeigte während der elektrophysiologischen Untersuchung zwei AVNRT-Formen.

## 4.6 Akute Ergebnisse

### 4.6.1 Erfolgstyp

Eine erfolgreiche Behandlung der AVNRT wurde in 98% der Patienten in der Radiofrequenz-Gruppe und in 97% der Patienten in der Kryo-Gruppe erreicht ( $p = 1$ ).

In beiden Gruppen wurden vier Erfolgstypen unterschieden:

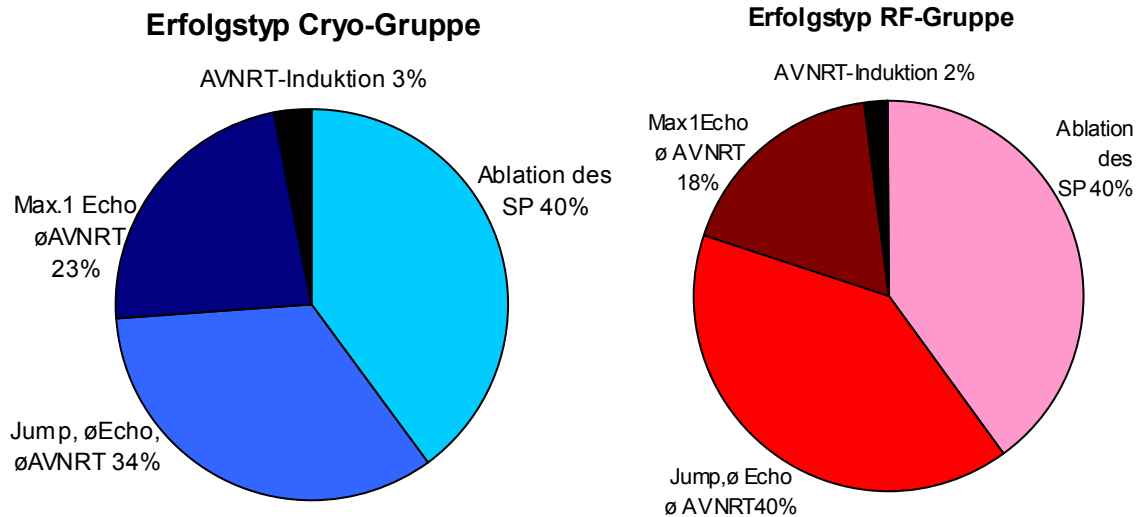
1. Ablation des slow pathways; nach der Ablationsprozedur keine duale AV-Knoten-Physiologie nachweisbar
2. Slow pathway nach der Ablationsprozedur vorhanden, kein Echo, keine AVNRT auslösbar, AH- oder HA-Jump jedoch existent.
3. Slow pathway nach der Ablationsprozedur vorhanden (AH oder HA Jump), maximal ein Echo, keine AVNRT auslösbar
4. AVNRT auslösbar (Bei zwei Patienten der RF-Gruppe und drei Patienten der Kryo-Gruppe konnte nach der Ablationsprozedur immer noch eine AVNRT ausgelöst werden), somit war kein primärer Erfolg erreichbar.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Erfolgstypen:

- a. In der Kryo-Gruppe zeigten 40% der Patienten keine duale AV-Knoten-Physiologie mehr, 34% der Patienten kein Echo-Phänomen trotz des bestehenden slow pathways, 23% der Patienten maximal ein Echo ohne AVNRT-Induktion, und 3% der Patienten eine auslösbare AVNRT nach der Ablationsprozedur.
- b. In der RF-Gruppe zeigten 40% der Patienten keine duale AV-Knoten-Physiologie mehr nach der Ablationsprozedur; bei 40% der Patienten war eine duale AV-Knoten-Physiologie nachweisbar, ein Echo oder

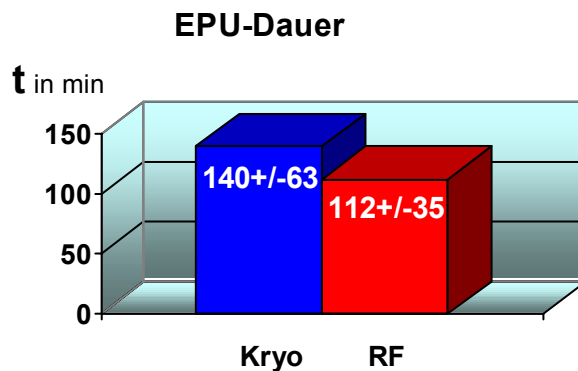


eine Tachykardie konnte aber nicht ausgelöst werden; bei 18% der Patienten konnte maximal nur ein Echo-Phänomen aber keine AVNRT ausgelöst werden; Bei 2% der Patienten konnte keine erfolgreiche Ablation durchgeführt werden, eine AVNRT war nach der Ablationsprozedur immer noch auslösbar.



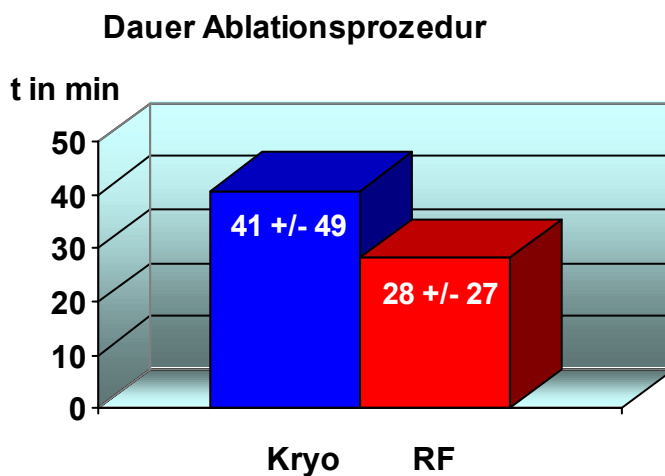
#### 4.6.2 EPU-Dauer

Die mittlere Dauer der Elektrophysiologischen Untersuchung betrug in der Kryo-Gruppe  $140 \pm 63$  min und in der Radiofrequenz-Gruppe  $112 \pm 35$  min ( $p = 0,001$ ) und war somit signifikant länger in der Kryo-Gruppe.



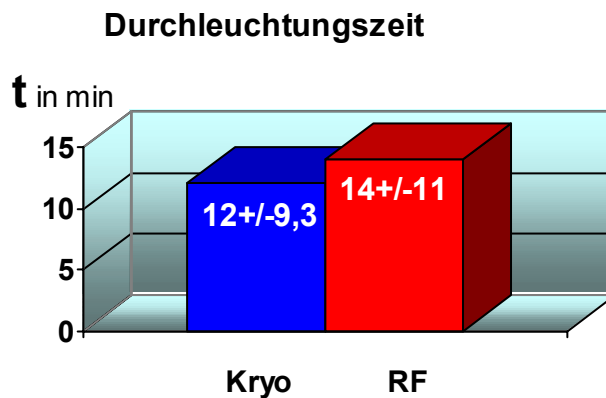
### 4.6.3 Ablationsprozedurdauer

Es gab einen signifikanten Unterschied bezüglich der Ablationsprozedurdauer zwischen den beiden Studiengruppen. Die mittlere Ablationsprozedurdauer in der Radiofrequenz-Gruppe (Zeit vom Anfang der ersten bis zum Ende der letzten Radiofrequenz-Ablation) betrug 28,28 min (Min. 1 min, Max. 137 min, SD 27,39 min). Die mittlere Ablationsprozedurdauer in der Kryo-Gruppe (Zeit vom Anfang des ersten Kryo-Mappings bis zur Ende der letzten Kryoablation) betrug 40,77 min (Min. 5min, Max. 315 min, SD 49,15 min).



### 4.6.4 Durchleuchtungszeit

Die mittlere Durchleuchtungszeit betrug in der Kryo-Gruppe  $12 \pm 9,3$  min und in der Radiofrequenz-Gruppe  $14 \pm 11$  min ( $p = 0,25$ ).



## 4.7 Kryo-Mapping, Kryoablation und Radiofrequenz-Ablation

Der Median der Kryo-Mappings in der Kryo-Gruppe war 4 pro Patient (25' und 75' Perzentile, 2 und 10). Darauf folgten  $3.6 \pm 3.4$  Kryo-Ablationen pro Patient. Die Zahl der Ablationen in der Radiofrequenz-Gruppe betrug  $7.6 \pm 5.5$  pro Patient ( $p = 0,002$ ). Die untenstehende Tabelle verschafft einen Überblick über die Zahl der effektiven und nicht-effektiven Kryo-Mappings. Bei einem effektiven Kryo-Mapping wird die langsame Leitungsbahn blockiert bzw. die AVNRT nicht mehr induziert; anschließend erfolgt eine Kryo-Ablation mit einer Zieltemperatur von  $-75^{\circ}\text{C}$  und einer Dauer von 4 Minuten.

	N-Patienten	Minimum	Maximum	Mittelwert	Stand.Abweich.
<b>KryoMapping N</b>	100	1	52	7,7	9,22
<b>Effektives KryoMapping N</b>	100	0	21	3,62	3,36
<b>Nicht-effektive KryoMapping N</b>	100	0	40	4,07	6,75
<b>Ablationen nach KryoMapping N</b>	100	0	21	3,62	3,36
<b>Effekt.Ablationen nach effektiven KryoMapping N</b>	100	0	8	2,1	1,56

**Tabelle 2. Kryomapping**

Während Kryo-Mapping oder Kryo-Ablation konnte keine junctionale Ektopie beobachtet werden, wie sie bei Radiofrequenzablation als Kriterium für eine richtige Ablationslokalisierung herangezogen wird. Es zeigte sich außerdem, dass bei diesen beiden Prozeduren die Katheterspitze an die Zielstelle haftete (Kryoadhärenz). Dadurch konnte eine Dislokation des Katheters vermieden werden und die Kontrolle der Katheterposition mittels Durchleuchtung war unnötig.

## 4.8 AV-Blockierungen

Bei 18% der Patienten der Kryo-Gruppe und bei 8% der Patienten der RF-Gruppe wurde zumindest ein transienter AV-Block beobachtet ( $p < 0,04$ ). In beiden Gruppen wurde kein kompletter AV-Block beobachtet. In der Radiofrequenz-Gruppe wurde ein permanenter AV-Block I° durch eine Radiofrequenzapplikation verursacht, obwohl die Energieabgabe 1,3 s nach dem Auftreten von VA-Block während junctionaler Ektope abgebrochen wurde. In der Kryo-Gruppe wurde kein permanenter AV-Block beobachtet. In der Radiofrequenz-Gruppe wurden 8 transiente AV-Blockierungen während der Radiofrequenz-Ablation (n=8) beobachtet. Dabei handelte es sich um 4 transiente AV-Blockierungen Grad I, 2 transiente AV-Blockierungen Grad II, 2 transiente AV-Blockierungen Grad III. In der Kryo-Gruppe wurden 17 transiente AV-Blockierungen durch Kryo-Ablation (n = 17) und 4 transiente AV-Blockierungen durch Kryo-Mapping (n = 4) verursacht. Es handelte sich dabei um 7 transiente AV-Blockierungen I°, 6 transiente AV-Blockierungen II° und 8 transiente AV-Blockierungen III°.

	RF		Kryo	
AVB verursacht durch:	Ablation	Kryo-Mapping	Kryo-Ablation	
AVBI° transient	4	1	6	
AVBII° transient	2	1	5	
AVBIII° transient	2	2	6	
AVBI° permanent	1	-	-	
ABII° permanent	-	-	-	
AVBIII° permanent	-	-	-	

**Tabelle 3. AV-Blockierungen**

Die AV-Block-Länge variierte in der Kryo-Gruppe von 2 bis zu 420 sec und in der Radiofrequenz-Gruppe von 2 bis 180 sec.

## 4.9 Die Atrioventrikuläre Überleitung

### 4.9.1 PQ-Zeit

Die mittlere PQ-Zeit in der Kryo-Gruppe betrug vor der Ablationsprozedur 161,6 ms (SD  $\pm$  22,18 ms, min. 116 ms, max. 228 ms) und in der Radiofrequenz-Gruppe 158,49 ms (SD  $\pm$  25,48 ms, Min. 106 ms, Max. 230 ms).

Nach der Ablationsprozedur betrug die mittlere PQ-Zeit in der Kryo-Gruppe 163,24 ms (SD  $\pm$  24,03 ms, Min. 120 ms, Max. 242 ms) und in der Radiofrequenz-Gruppe 160,91 ms (SD  $\pm$  29,13 ms, Min. 108 ms, Max. 274 ms). Die PQ-Zeit verlängerte sich nach der Ablationsprozedur in der Kryo-Gruppe um 1,01% und in der Radiofrequenz-Gruppe um 1,53%.

### 4.9.2 AH-Zeit

Die mittlere AH-Zeit während der Basis-Stimulation lag bei 60,69ms (SD  $\pm$  17,1 ms) in der Kryo-Gruppe und 60,39 ms (SD  $\pm$  17,81 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe. Nach der Ablationsprozedur betrug die mittlere AH-Zeit 60,41 ms (SD  $\pm$  16,36 ms) in der Kryo-Gruppe und 60,01 ms (SD  $\pm$  21,41 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe.

### 4.9.3 HV-Zeit

Die mittlere HV-Zeit während der Basis-Stimulation lag bei 44,69ms (SD  $\pm$  9,65ms) in der Kryo-Gruppe und 45,64 ms (SD  $\pm$  10,52ms) in der Radiofrequenz-Gruppe. Während der End-Stimulation (nach der Ablationsprozedur) lag die HV-Zeit bei 45,55 ms (SD  $\pm$  10,67 ms) in der Kryo- und bei 46,31 ms (SD  $\pm$  9,84ms) in der Radiofrequenz-Gruppe.

		N	Mittelwert (in ms)	Veränderung (in %)	Min. (in ms)	Max (in ms)	St.Abweich (in ms)
Kryo- Gruppe	<i>PQ-vor</i>	88	161,6		116	228	22,18
	<i>PQ-nach</i>	87	163,24	<b>+1,01</b>	120	242	24,03
	<i>AH-vor</i>	81	60,69		30	130	17,1
	<i>AH-nach</i>	74	60,41	-0,05	30	122	16,36
	<i>HV-vor</i>	81	44,69		24	68	9,65
	<i>HV-nach</i>	74	45,55	+1,92	28	74	10,67
RF- Gruppe	<i>PQ-vor</i>	91	158,49		106	230	25,48
	<i>PQ-nach</i>	90	160,91	<b>+1,53</b>	108	274	29,13
	<i>AH-vor</i>	85	60,39		32	114	17,81
	<i>AH-nach</i>	81	60,01	-0,63	35	164	21,41
	<i>HV-vor</i>	85	45,64		25	80	10,52
	<i>HV-nach</i>	81	46,31	+0,01	28	72	9,84

**Tabelle 4. Daten über die Atrioventrikuläre Überleitung**

## 4.10 Elektrophysiologische Eigenschaften des junctionalen AV-Knotens

### 4.10.1 Duale AV-Knoten-Physiologie

In der Kryo-Patientengruppe wurde während der Basis-Stimulation bei 88 Patienten (88%) ein antegrader Jump und bei 65 Patienten (65%) ein retrograder Jump beobachtet. Insgesamt wurde bei 97 Patienten (97%) zumindest ein antegrader oder retrograder Jump beobachtet und damit eine duale AV-Knoten-Physiologie bestätigt. Während der Endstimulation nach der Ablationsprozedur wurde in dieser

Patientengruppe bei 54 Patienten (54%) ein bestehender antegrader Jump und bei 36 Patienten (36%) ein retrograder Jump beobachtet. Bei 54 Patienten wurde nach der Ablationsprozedur zumindest ein antegrader bzw. retrograder Jump beobachtet und damit eine weiterhin bestehende Duale AV-Knoten-Physiologie beobachtet.

In der Radiofrequenz-Gruppe wurde während der Basis-Stimulation bei 98 Patienten (98%) ein antegrader Jump und bei 50 Patienten (50%) ein retrograder Jump beobachtet. Bei 98 Patienten (98%) wurde eine duale AV-Knoten-Physiologie durch zumindest einen antegraden oder retrograden Jump diagnostiziert. Während der Endstimulation nach der Ablationsprozedur wurde bei 50 Patienten (50%) ein antegrader Jump und bei 31 Patienten (31%) ein retrograder Jump beobachtet. Eine Duale AV-Knoten-Physiologie nach der Ablationsprozedur war bei 50 Patienten (50%) nachweisbar.

#### 4.10.2 ERP des Fast Pathway

Die mittlere antegrade Effektive-Refraktär-Periode (ERP) des Fast Pathway betrug vor der Ablation in der Kryo-Gruppe 339,44 ms (SD  $\pm$  62,28 ms) und in der Radiofrequenz-Gruppe 346,1 ms (SD  $\pm$  66,51 ms). Nach der Ablationsprozedur betrug die Effektive-Refraktär-Periode des Fast Pathway 311,39 ms (SD  $\pm$  57,73 ms) in der Kryo-Gruppe und 318,57 ms in der Radiofrequenz-Gruppe (SD  $\pm$  66,65 ms).

#### 4.10.3 ERP des AV-Knotens

Die mittlere antegrade ERP des AV-Knotens (antegrade ERP des slow pathway) betrug vor der Ablation 280 ms (SD  $\pm$  55,18 ms) in der Kryo-Gruppe und 261,43 ms (SD  $\pm$  46,53 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe. Die mittlere antegrade ERP des AV-Knotens nach der Ablationsprozedur betrug 259,61 ms (SD  $\pm$  61,69 ms) in der Kryo-Gruppe und 272,05 ms (SD  $\pm$  67,4 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe.

Die mittlere retrograde ERP des AV-Knotens (meistens = retrograde ERP des Slow Pathway) betrug vor der Ablationsprozedur 254,13 ms (SD  $\pm$  65,37 ms) in der Kryo-Gruppe und 258,87 ms (SD  $\pm$  67,92ms) in der Radiofrequenz-Gruppe. Die mittlere

retrograde ERP des AV-Knotens nach der Ablationsprozedur betrug 251,33 ms (SD  $\pm$  65,56 ms) in der Kryo-Gruppe und 248,11 ms (SD  $\pm$  59,85 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe.

#### 4.10.4 Wenckebach-Intervall

Das mittlere antegrade Wenckebach-Intervall während der Basis-Stimulation lag bei 332,34 ms (SD  $\pm$  53,63ms) in der Kryo-Gruppe und 340,89 ms (SD  $\pm$  54 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe. Während der End-Stimulation (nach der Ablationsprozedur) lag das mittlere antegrade Wenckebach-Intervall bei 328,35 ms (SD  $\pm$  66,17ms) in der Kryo-Gruppe und 342,96 ms (SD  $\pm$  63,57ms) in der Radiofrequenz-Gruppe.

Das mittlere retrograde Wenckebach-Intervall lag vor der Ablationsprozedur bei 341 ms (SD  $\pm$  70,52 ms) in der Kryo-Gruppe und 366,19 ms (SD  $\pm$  89,5 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe. Nach der Ablationsprozedur lag das mittlere retrograde Wenckebach-Intervall bei 323,65 ms (SD  $\pm$  63,43 ms) in der Kryo-Gruppe und 342,79 ms (SD  $\pm$  65 ms) in der Radiofrequenz-Gruppe.

		<b>N</b>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>
<b>Kryo-Gruppe</b>	Antegr. Jump Vor	95	84 (88%)	11 (12%)
	Antegr. Jump nach	90	51 (57%)	39 (43%)
	Retrogr. Jump vor	65	42 (65%)	21 (35%)
	Retrogr. Jump nach	45	16 (36%)	37 (64%)
<b>RF-Gruppe</b>	antegr. Jump Vor	90	89 (99%)	1 ( 1%)
	Antegr. Jump nach	91	51 (56%)	39 (44%)
	Retrogr. Jump vor	64	39 (61%)	25 (39%)
	Retrogr. Jump nach	32	22 (69%)	10 (31%)

**Tabelle 5a Elektrophysiologische Eigenschaften des AV-Knotens**



		<b>N</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>SD</b>
<b>Kryo-Gruppe</b>	ERP des FP vor (in ms)	72	210	510	339,44	62,28
	ERP des FP nach (in ms)	36	220	450	311,39	57,73
	Antegr. ERP-AVN vor (in ms)	59	190	470	280,00	55,18
	Antegr. ERP-AVN nach (in ms)	76	140	430	259,61	61,96
	Retrogr. ERP-AVN vor (in ms)	63	180	480	254,13	65,56
	Retrogr. ERP-AVN nach (in ms)	45	170	450	251,33	65,56
	Antegr. Wenckebach vor (in ms)	94	220	550	332,34	53,63
	Antegr. Wenckebach nach (in ms)	85	200	640	328,35	66,17
	Retrogr. Wenckebach vor (in ms)	80	220	610	341,00	70,52
	Retrogr. Wenckebach nach (in ms)	52	220	470	323,65	63,43
<b>RF-Gruppe</b>	ERP des FP vor (in ms)	77	210	520	346,10	66,51
	ERP des FP nach (in ms)	42	200	500	318,57	66,65
	Antegr. ERP-AVN vor (in ms)	56	170	390	261,43	46,53
	Antegr. ERP-AVN nach (in ms)	83	180	490	272,05	67,40
	Retrogr. ERP-AVN vor (in ms)	62	170	460	258,87	67,92
	Retrogr. ERP-AVN nach (in ms)	37	170	410	248,11	59,85
	Antegr. Wenckebach vor (in ms)	90	180	510	340,89	54,00
	Antegr. Wenckebach nach (in ms)	81	220	520	342,96	63,57
	Retrogr. Wenckebach vor (in ms)	84	220	670	366,19	89,50
	Retrogr. Wenckebach nach (in ms)	43	220	480	342,79	65,00

**Tabelle 5b Elektrophysiologische Eigenschaften des AV-Knotens**

Nach der Ablationsprozedur verkürzten sich generell im Vergleich zu den Basis-Stimulations-Werten die antegrade Effektive Refraktärperiode des Fast Pathway, die antegrade bzw. retrograde Effektive Refraktärperiode des AV-Knotens (antegrade bzw. retrograde ERP des Slow Pathway) und das antegrade bzw. retrograde Wenckebach-Intervall, wahrscheinlich durch die Katecholamininfusion während der Elektrophysiologischen Untersuchung. Es zeigten sich aber keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich dieser elektrophysiologischen Parameter.

Bei den Patienten beider Gruppen, denen keine Katecholaminen nach der Ablationsprozeduren infundiert wurden, verkürzte sich nur die antegrade effektive Refraktärperiode des fast pathway. Die antegrade bzw. retrograde effektive Refraktärperiode des AV-Knotens und das antegrade bzw. retrograde Wenckebach-Intervall verlängerten sich bei diesen Patienten nur unwesentlich.

	Kryo (n = 100)	RF (n = 100)	P Wert
No. von Kryomapping	7.7 ± 9.2	—	
No. der Ablationen	3.6 ± 3.4	7.6 ± 5.5	0.002
Erfolg der Prozedur	97 (97%)	98 (98%)	1
Residuale duale AV-Knoten- Physiologie	54/97 (52%)	50/98 (48%)	0.5
Transiente AVBs			
Zahl der Patienten	18 (18%)	8 (8%)	0.04
Fälle (Dauer)	Kryomapping	Kryoablation	RF-Ablation
AVB I°	1 (40s)	6 (2s-256s)	4(2s-180s)
AVB II°	1 (30s)	5 (7s-32s)	2(20s-36s)
AVB III°	2 (4s-29s)	6 (4s-20s)	2(6s-15s)
Permanente AVBs			
AVB I°	0		1 (1%)
AVB II° or III°	0		0
Procedurzeit (min)	140 ± 63	112 ± 35	<0.001
Durchleuchtungszeit (min)	12 ± 9.3	14 ± 11	0.25

**Tabelle 6 Zusammenfassung zur Darstellung der akuten Ergebnisse**

Werte sind als n (%) oder als Mittelwert ± SD dargestellt.

## 4.11 Follow-up Ergebnisse

Bei der Nachuntersuchung nach einer mittleren Zeit von 246 Tagen (25-ste Perzentile = 159 Tage, 75-ste Perzentile 379 Tage) hatten 8 Patienten aus der Kryo-Gruppe und 1 Patient aus der Radiofrequenz-Gruppe einen AVNRT-Rezidiv. Bei 2 von den 8 Patienten der Kryo-Gruppe manifestierte sich der AVNRT-Rezidiv nach dem 6. Monat post ablationem.

Zwei von den 3 Patienten der Kryo-Gruppe, bei denen kein Primärerfolg während der Ablationsprozedur erzielt werden konnte, wurden erfolgreich mit Radiofrequenztechnik in einer zweiten Sitzung ablatiert. Bei einem von diesen zwei Patienten erfolgte eine slow-pathway-Ablation im linken Atrium. Keiner von diesen zwei Patienten hatte nach der Radiofrequenz-Ablation ein AVNRT-Rezidiv. Der dritte Patient, bei dem während der ersten Sitzung kein Erfolg mittels Kryo-Ablation erzielt werden konnte, konnte über einer Follow-up-Periode von 6 Monaten weder ein AVNRT-Rezidiv dokumentiert werden noch hatte er Symptome die mit einem AVNRT-Rezidiv vereinbar wären.

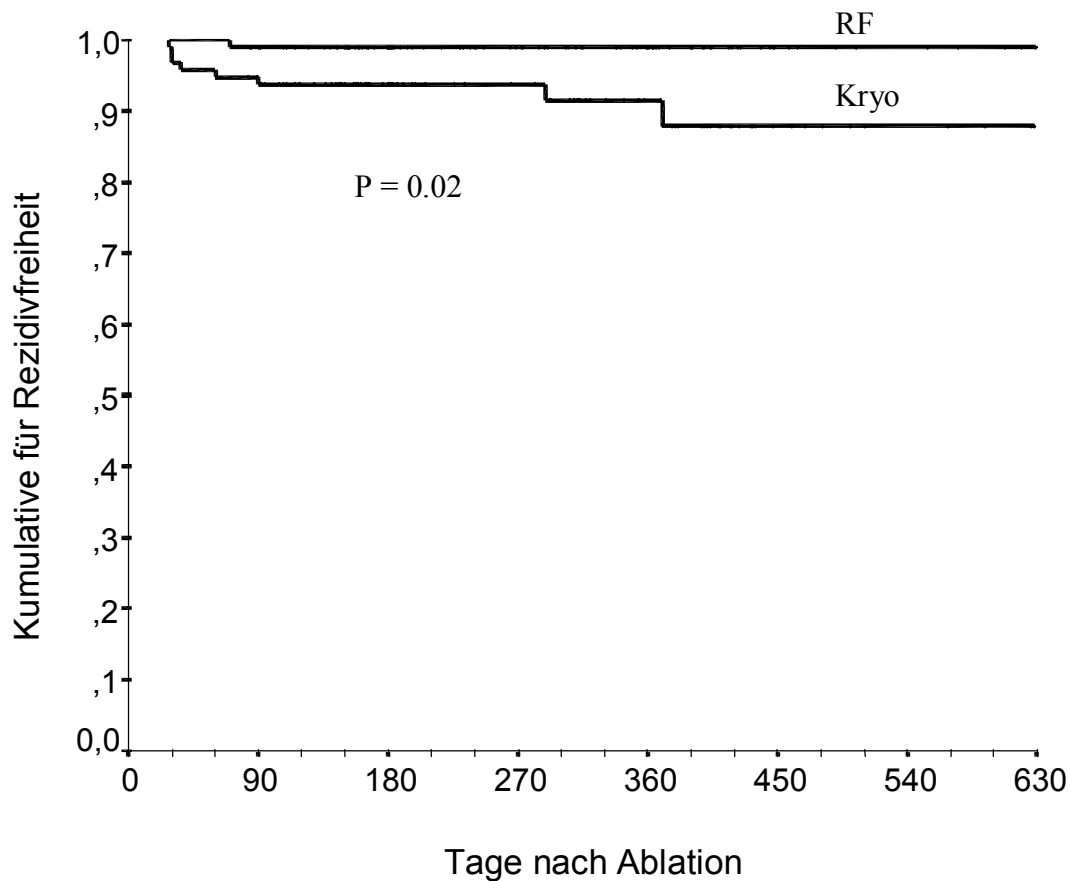
Einer von den zwei Patienten, bei denen während der ersten Ablationsprozedur kein Erfolg erzielt werden konnte, wurde in einer zweiten Sitzung erfolgreich mit Radiofrequenztechnik reablatiert. Bei dem anderen wurde die elektrophysiologische Untersuchung 3 Tage nach der ersten Sitzung wiederholt, es konnte aber keine AVNRT mehr induziert werden. Beide Patienten hatten kein AVNRT-Rezidiv in der Follow-up-Periode.

## 4.12 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde bei 11 Patienten der Kryo-Gruppe und 3 Patienten der Radiofrequenz-Gruppe nicht erreicht.

In der Kryo-Gruppe konnte bei 3 Patienten keine erfolgreiche Ablation mit Beseitigung der AVNRT während der ersten Sitzung erzielt werden. 8 weitere Patienten aus dieser Gruppe hatten zumindest ein AVNRT-Rezidiv.

In der Radiofrequenz-Gruppe konnte in der ersten Sitzung bei 2 Patienten keine erfolgreiche Ablation erzielt werden. Ein weiterer Patient aus dieser Gruppe hatte ein AVNRT-Rezidiv ( $P=0,03$ ). Wie bereits unter 4.8 beschrieben wurde in keinen der beiden Patienten-Gruppen eine komplette AV-Blockierung beobachtet.



#### Kaplan-Meier-Kurve für die AVNRT-Rezidivfreiheit

#### 4.13 Unerwünschte Ereignisse (adverse events)

Als einziges unerwünschtes Ereignis wurde eine bei der Punktion entstandene kleine AV-Fistel in der rechten Leiste bei einem Patienten der Radiofrequenz-Patientengruppe beobachtet.

Es wurden keine bedrohlichen unerwünschten Ereignisse (serious adverse events) in den beiden Patientengruppen beobachtet.

## 5. Diskussion

Das Ziel unserer Pilot-Studie war die Abschätzung der möglichen Vor- und Nachteile sowie der Sicherheit der Kryoablation im Vergleich zur bisher verwendeten Radiofrequenzablation bei der Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. Nach unserem Wissen repräsentiert diese Pilot-Studie die erste prospektive randomisierte Untersuchung, die die transvenöse Kryoablation mit der Radiofrequenzablation in der Behandlung der AVNRT vergleicht.

Der Effekt der Radiofrequenzablation kann bekanntermaßen erst nach der Entstehung einer permanenten Läsion festgestellt werden. Der primäre Mechanismus der Gewebeerstörung bei der Radiofrequenzablation ist hauptsächlich der thermische und weniger der elektrische Schaden. (68) Eine irreversible Gewebeerstörung wird bei einer Temperatur von cirka 50°C erreicht. (7) Eine bleibende Läsion, die durch Radiofrequenzstrom-Anwendung erzeugt wird, besteht aus einer zentralen Koagulationsnekrosezone mit diskreter Abgrenzung und der umliegenden hämorrhagischen bzw. inflammatorischen Zone. (33) Die zu ablatierende Leitungsbahn kann nach einer Radiofrequenzapplikation ihre elektrophysiologischen Eigenschaften nur dann zurückgewinnen, wenn sie in der Grenzzone statt in der zentralen Nekrosezone liegt und die postablatorische Entzündungsreaktion der Grenzzone nicht in einer progressiven Nekrose endet. Deshalb sind reversible Effekte auf dem Zielgewebe nach Radiofrequenzstrom-Anwendung nur dann möglich, wenn dieses Gewebe in der Grenzzone liegt. (47)

Im Gegensatz dazu, ermöglicht die Kryotechnologie den Effekt der prospektiven Ablation zu testen. Durch Kryomapping, mit einer weit höheren Temperatur als die Kryoablation, kann eine reversible Läsion geschaffen werden. Damit könnte sich die Möglichkeit ergeben, das Risiko für einen permanenten AV-Block zu verringern oder gar zu vermeiden, auch wenn dieses Risiko bei der Radiofrequenzablation sehr gering ist. In diesem Falle würde man besonders bei jungen Patienten und Patienten mit ungewöhnlicher AV-Knoten-Anatomie (z.B. Verlegung des fast pathway bzw. des AV-Knotens nach posterior oder kleines Areal im Kochschen Dreieck zwischen His-Bündel-Region, kompaktem AV-Knoten und Ostium des Koronarsinus) eine Therapiemethode auswählen, die mit einem geringeren Risiko für das Entstehen

eines AV-Blocks einhergeht. Insbesondere bei jüngeren Patienten würde man reduzierte Erfolgsraten bzw. höhere Arrhythmie-Rezidivraten bei der Behandlung mit der Kryotechnik in Kauf nehmen, wenn dadurch das Risiko für eine Schrittmacherimplantation vermieden werden könnte.

Die Patienteneigenschaften unterschieden sich in den beiden Studiengruppen nicht wesentlich voneinander. Bei den AVNRT-Patienten überwiegt das weibliche Geschlecht mit ca. 60-70 % (in der Studie von Calkins et al. 1999 (9) waren 70 % der 373 AVNRT-Patienten Frauen). In unserer Studie waren 63% der Studienteilnehmer Patientinnen (58 % in der Kryo-Patientengruppe und 68 % in der Radiofrequenz-Patientengruppe). Dagres et al. (13) vermuten, dass Frauen mehr zu einer konservativen Behandlung der AVNRT tendieren und die AVNRT später durch Ablation therapieren lassen als Männer (nach längerem Bestehen der Symptome, und nach längerer Einnahme von Antiarrhythmika). Das konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Das mittlere Alter der weiblichen Patienten unterschied sich in den beiden Patientengruppen nicht wesentlich von dem mittleren Alter der männlichen Patienten. In der Radiofrequenz-Gruppe hatten Frauen ein jüngeres mittleres Alter als Männer. In früheren Studien wird ein mittleres Alter der AVNRT-Patienten von etwa 44 Jahre beschrieben (9), in unserer Studie lag das mittlere Patientenalter bei  $51 \pm 17$  Jahren.

In der gegenwärtigen Literatur wird von einem Vorkommen der drei AVNRT-Formen wie folgend berichtet: 90 % slow/fast AVNRT, 4 % fast/slow AVNRT und 6 % slow/slow AVNRT (8, 19, 37, 49, 70) Die beschriebenen Ausnahmefällen kommen sehr selten vor. (16) In unserer Studie zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede was das Auftreten der drei AVNRT-Formen in den beiden Patientengruppen betrifft. In der Kryo-Gruppe hatten 89 Patienten (89 %) eine slow/fast-, 2 Patienten (2 %) eine fast/slow- und 9 Patienten (9 %) eine slow/slow-AVNRT. In der Radiofrequenz-Gruppe hatten 92 Patienten (92 %) einen slow/fast-, 2 Patienten (2 %) eine fast/slow- und 6 Patienten (6 %) eine slow/slow-AVNRT. Die Möglichkeiten der Tachykardieinduktion in den beiden Patientengruppen bzw. die nötigen Induktions-Manöver waren ähnlich. Bei 48 Patienten der Kryo-Gruppe bzw. 47 Patienten der Radiofrequenz-Gruppe wurde die AVNRT durch atriale Stimulation induziert. Bei anderen Patienten wurde die AVNRT durch ventrikuläre Stimulation, Burst-Stimulation oder mechanisch durch Katheterpositionierung induziert. Nur bei 33 Patienten (33 %) der Kryo-Gruppe und 36 Patienten (36 %) der Radiofrequenz-

Gruppe war die Katecholamininfusion für die Auslösung der AVNRT notwendig. Bei einem Patienten der Radiofrequenz-Gruppe und bei 3 Patienten der Kryo-Gruppe konnte keine AVNRT oder nur einzelne Echos während der elektrophysiologischen Untersuchung induziert werden. Die mittlere Zykluslänge der AVNRT in den beiden Gruppen unterschied sich ebenfalls nicht signifikant:  $359\pm 62$  ms in der Kryo-Gruppe und  $357\pm 69$  ms in der RF-Gruppe,  $p=0,8$

Unsere Studie bestätigte die Radiofrequenzablation als eine sehr effektive und sichere Methode in der Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie. Die primäre Erfolgsrate, die Arrhythmie-Rezidive und die Inzidenz für Komplikationen in der Radiofrequenz-Gruppe sind ähnlich zu den jeweiligen Daten die in früheren Studien beschrieben worden sind. Bei 98 % der Patienten der Radiofrequenz-Gruppe konnte die AVNRT erfolgreich ablatiert und primär nicht mehr induziert werden. Frühere Studien berichten von einer primären Erfolgsrate von 95-98 % je nach Erfahrung der jeweiligen Klinik bzw. des Untersuchers (in der Studie von Calkins et al. 1999 (9) wird eine Erfolgsrate von 97 % bei der AVNRT-Ablation angegeben). Einer von den zwei Patienten der Radiofrequenz-Gruppe, die primär nicht erfolgreich ablatiert werden konnten, wurde in einer zweiten Sitzung erfolgreich reablatiert. Beim zweiten konnte in einer zweiten Sitzung 3 Tage nach der ersten keine AVNRT mehr induziert werden. Möglicherweise lag hier der slow pathway in der Ablationsgrenzzone und das Gewebe wurde verzögert nekrotisch. Die häufigsten Komplikationen in der Radiofrequenzablation der AVNRT sind AV-Blockierungen I°-III°. Bei einem AV-Block III° und manchmal AV-Block II° wird die Implantation eines Schrittmachers notwendig. Die Komplikation eines hochgradigen AV-Blocks tritt bei 0,3-2 % aller AVNRT-Radiofrequenzablationen ein. (9, 11, 14, 21, 31, 32, 63) In unserer Studie wurde kein kompletter AV-Block beobachtet. Die einzige Komplikation in der Radiofrequenz-Patientengruppe war ein permanenter AV-Block I°. Es gibt zwei Faktoren, die mit höheren AV-Block-Ereignissen bei der Radiofrequenzablation assoziiert wurden: einerseits die Strukturanomalien des Herzens und andererseits die Ablation an multiplen Stellen. (9) Patienten mit Strukturanomalien des rechten Vorhofes wurden in unserer Studie nicht eingeschlossen. Die Konkordanz der Ablation an multiplen Stellen mit häufigem AV-Block-Auftreten ist nicht ganz klar. Es könnte mit längeren Prozeduren, größeren Kathetermanipulationen und Ermüdung des Untersuchers zusammenhängen.



In früheren Studien wird von einer hohen Erfolgsrate der slow pathway-Kryoablation in der Behandlung der AVNRT berichtet (Riccardi et al. 97 %, Skanes et al. 94 %). In der Kryo-Gruppe unserer Studie konnte eine erfolgreiche Beseitigung der AVNRT bei 97 Patienten (97 %) erreicht werden. Zwei von den 3 Patienten, bei denen keine erfolgreiche AVNRT erreicht werden konnte, wurden in einer zweiten Sitzung erfolgreich mittels Radiofrequenz-Ablation ablatiert. Warum gerade durch die Radiofrequenz-Methode ein Erfolg erreicht werden konnte, ist nicht klar. Möglicherweise hat ein zu tief sitzender slow pathway oder eine Endokardfibrose verhindert, dass an der Zielstelle die gewünschte Temperatur erreicht wird. Der dritte Patient hatte beim Follow-up kein AVNRT-Rezidiv. Obwohl die Ablation durch Kryotechnik mittels eines 4-mm Kryokatheters im Vergleich zur Radiofrequenzablation vergleichbar hohe akute Erfolgsraten aufweist, scheint sie hinsichtlich des chronischen Erfolges der Radiofrequenzablation unterlegen zu sein. In der Patientengruppe, die mit der Kryoablation behandelt wurde, beobachtete man eine signifikant höhere Rezidivrate und eine signifikant längere EPU- bzw. Ablationsprozedurdauer.

Die hohe Rezidivrate beeinflusste direkt den signifikant höheren kombinierten primären Endpunkt der Studie in der Kryo-Patientengruppe, verglichen mit dem der Radiofrequenz-Patientengruppe. Die signifikant höhere AVNRT-Rezidivrate in der Kryo-Patientengruppe könnte durch die kleineren Läsionen zustande kommen, die durch die Kryoablation, verglichen mit der Radiofrequenzablation erzeugt werden. Bei der Kryoablation wird das Phänomen der Kryoadhäsion beobachtet welches eine Katheterdislokation während der Ablation verhindert. Bei der Radiofrequenzablation verrutscht die Katheterspitze passiv, herzfrequenz- und atembewegungsabhängig wodurch größere Areale ablatiert werden. Ob beim Gebrauch eines Kryoablationskatheters mit einer 6-mm-Spitze und der Anwendung der Sicherheitsablation-Technik „safety application“, die verwendet wird um eine größere Läsion zu erzeugen, weniger AVNRT-Rezidive zu erwarten sind, muss noch weiter untersucht werden. Eine größere Läsion kann nicht nur durch den Gebrauch eines größeren Katheters erreicht werden sondern auch durch eine niedrigere Ablationstemperatur.

Ein weiterer Vorteil der Kryotechnik besteht darin, dass die Patienten während dieser Prozedur keine Schmerzen verspürten, weder während des Kryo-Mappings noch während der Kryo-Ablation.

Ein sehr wichtiger Vorteil der Kryoablationstechnik besteht in der Möglichkeit, die Effektivität einer prospektiven Kryoablation an einem potentiellen Zielgewebe mittels Kryo-Mapping zu testen, ohne eine permanente Läsion herbeizuführen. Dabei können auch unerwünschte Effekte an der zu testenden Ablationsstelle wie AV-Blockierungen vorausgesagt werden. Die Kryoenergie-Applikation mit einer höheren Temperatur als der kritischen Temperatur (Temperatur bei der irreversible Effekte auf dem Zielgewebe entstehen) erzeugt im Gegensatz zur letzten reversible elektrophysiologische Effekte auf dem Zielgewebe. Erst bei einer Kryoablation unterhalb einer kritischen Temperatur kommt es zu einer irreversiblen Läsion des Zielgewebes. Kryo-Mapping „ice mapping“ wurde während atrialer Stimulation mit einem Extrastimulus oder während laufender AVNRT durchgeführt. Die mittlere Zahl der Kryo-Mappings lag bei  $7,7 \pm 8,8$  pro Patient bei einer minimalen Temperatur von  $-30^{\circ}\text{C}$ . Die Zahl der effektiven Kryo-Mappings, durch die eine Blockierung der slow pathway-Überleitung erreicht wurde, lag bei  $3,62 \pm 3,36$  pro Patient (in der Studie von Riccardi et al. betrug die mittlere Kryo-Mapping-Zahl  $3,3 \pm 1,1$  und die mittlere Kryoablationen-Zahl  $2,6 \pm 1,0$ ) (67). Den effektiven Kryo-Mappings folgten  $3,62 \pm 3,36$  Kryoablationen. Die Zahl der Kryoablationen pro Patient, die meistens nach effektivem Kryo-Mapping erfolgten, ist signifikant kleiner als die Zahl der Radiofrequenzablationen pro Patient, die bei  $7,6 \pm 5,5$  liegt. Damit vermeidet Kryo-Mapping unnötige und nicht-effektive Läsionen. Durch die höhere Ablationszahl steigt das Risiko für die Entstehung eines AV-Blocks. (9) Daher ist Kryo-Mapping ein zusätzlicher Faktor der zur höheren Sicherheit der Kryotechnik beiträgt. Die Sensibilität des Kryo-Mapping, die elektrophysiologischen Eigenschaften einer potentiellen Ablationsstelle zu demonstrieren, ist aber begrenzt. Manchmal wurde während einer Kryoablation ein transienter AV-Block beobachtet, obwohl es beim Kryo-Mapping davor keine Zeichen für eine AV-Knoten-Blockierung gab.

In der chirurgischen Literatur wird beschrieben, dass eine Unterdrückung der elektrophysiologischen Eigenschaften eines Zielgewebes bei einer Kühlung auf  $0^{\circ}\text{C}$  zu erwarten ist. (29, 43) Diese Erfahrung wurde während offenen chirurgischen

Prozeduren gemacht. In Anwesenheit von Blut, das als eine Hitzequelle wirkt, muss die Temperatur der Katheterspitze auf unter 0°C abgekühlt werden, um den gewünschten Effekt auf das Zielmyokard zu erreichen. Bedingt durch die Störfaktoren ist es schwierig vorherzusagen, ob gleiche Temperaturen an verschiedenen lokalisierten Ablationsstellen erreicht werden. Kryomapping erfolgte in unserer Studie immer bis zu einer minimalen Temperatur von -30°C, da unterhalb dieser Temperatur das Risiko nicht-reversible Effekte auf der Ablationsstelle zu erzeugen, steigt. Manchmal wird eine niedrigere Temperatur der Katheterspitze als -30°C erforderlich um die Leitfähigkeit über den slow pathway zu blockieren. Außerdem musste das Kryomapping nach einer Applikationszeit von 60 Sekunden unterbrochen werden, um mögliche nicht-reversible Effekte zu vermeiden. Dadurch ist die atriale Stimulation während des Kryomapping begrenzt. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine oberflächliche Läsion selbst bei Kryomapping mit einer Temperatur von -30°C entsteht, ist nicht ausgeschlossen (Skanes et al.) (61). Eine frühere Studie zeigte, dass beim Kryomapping mit einer Temperatur höher als -40°C nur minimale anatomische oder histologische Veränderungen an der Ablationsstelle zu erwarten sind und selbst diese sind meistens mechanisch durch Kathetermanipulationen verursacht. (18) Es ist daher wichtig Kryomapping nur an den Stellen zu applizieren, an denen die elektrophysiologischen Parameter einen erwünschten Effekt suggerieren.

Wenn die Temperatur der Katheterspitze auf unter 0°C sinkt, kommt es durch Eiskristallbildung zu einer Fixierung der Katheterspitze an dem anliegenden Gewebe, ein Phänomen das man Kryoadhärenz nennt. Die Kryoadhärenz verhindert die Dislokation der Katheterspitze und damit die unbeabsichtigte Energieapplikation am kompakten AV-Knoten oder His-Bündel. Durch die Fixierung des Katheters an der Ablationsstelle wird auch eine ständige Kontrolle der Katheterposition mittels Durchleuchtung überflüssig.

Die mittlere EPU-Dauer bzw. Ablationsprozedurdauer in der Kryo-Gruppe war mit 140 min bzw. 40.77 min signifikant länger als in der RF-Gruppe. Die längere mittlere Ablationsprozedurdauer bzw. EPU-Dauer in der Kryo-Patientengruppe könnte hauptsächlich durch die längere Energie-Anwendung mit der Kryotechnik verursacht sein. Man muss allerdings berücksichtigen, dass die Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie mit der Kryoablationsmethode relativ neu ist und deshalb hier

eine Übungsphase „Learning Curve“ in Betracht gezogen werden muss. Außerdem könnten Fortschritte auf dem Gebiet der relativ neuen Kryo-Technologie in der Zukunft die Dauer der Ablationsprozedur verkürzen.

Die mittlere Durchleuchtungszeit in der Kryo-Gruppe war mit  $12 \pm 9,3$  min kürzer als in der RF-Gruppe ( $14 \pm 11$  min). Der wichtigste Faktor der zu kürzeren Durchleuchtungszeiten in der Kryo-Gruppe beiträgt ist das oben beschriebene Phänomen der Kryoadherenz.

Die wichtigste Komplikation bei der Radiofrequenzablationsprozedur ist der AV-Block. In Medizinzentren mit Erfahrung in der Behandlung der AVNRT durch die Radiofrequenzablation des slow pathway kommt diese Komplikation selten vor. Ob die alternative Ablationsenergie mittels Kryotechnik potentielle Vorteile bezüglich Vermeidung von kompletten AV-Blockierungen aufweist, muss noch weiter untersucht werden. Um signifikante Vorteile der Kryotechnik gegenüber der Radiofrequenztechnik bezüglich AV-Blockierungen nachzuweisen, bräuchte man größere Patientengruppen. Ein kompletter AV-Block in der Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie mit der Kryotechnik kann speziell durch einige charakteristische Eigenschaften der Kryoablation, die in dieser Pilot-Studie beobachtet wurden, vermieden werden. Transiente AV-Blockierungen durch Energie-Applikationen sind in der Kryo-Patientengruppe häufiger als in der Radiofrequenzpatientengruppe vorgekommen. Die Reversibilität des Effektes einer Kryoapplikation könnte dem Untersucher eine höhere Sicherheit geben, so dass er Ablationen an Stellen in der Nähe vom AV-Knoten großzügiger appliziert. Jede Blockierung der fast pathway-Überleitung oder des kompakten AV-Knotens war nach rechtzeitiger Unterbrechung der Kryoenergie-Applikation immer rückgängig. Das häufigere Auftreten von transienten AV-Blockierungen während der Kryoenergie-Anwendung in unserer Studie könnte mit einer niedrigeren Kryoablationstemperatur ( $-70^{\circ}\text{C}$ ) als in früheren Studien verbunden sein (Skanes et al.  $-50,9 \pm 7,8^{\circ}\text{C}$ ), wodurch größere Läsionen erzeugt werden können.

Der beschleunigte junctionale Rhythmus „Junctionale Ektopie“ ist ein sensitiver Marker einer erfolgreichen Radiofrequenzablation. (38) Er ist charakteristisch für die Radiofrequenzablation. Es existiert die Hypothese dass eine erleichterte Freisetzung des Kaliums oder anderer Substanzen durch die Erwärmung eine transiente

Erhöhung der Schrittmacherfunktion des junktionalen Areals (die AV-Knoten benachbarten Zellen) induzieren könnte. Bei der Kryoablation wird die Junktionale Ektopie außer bei der Wiedererwärmung des Gewebes nach Kryo-Applikation nicht beobachtet und damit kann die Integrität des fast pathway während einer Kryoablation besser kontrolliert werden.

Als Schlussfolgerung der Ergebnisse dieser Pilot-Studie kann formuliert werden:

Die transvenöse Kryoablation mittels eines Kryokatheters mit einer 4-mm-Spitze in der Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zeigt eine der Radiofrequenzablation vergleichbare primäre Erfolgsrate. Wegen der längeren Prozedurdauer und höheren AVNRT-Rezidivrate bei den Patienten die mit der Kryotechnik behandelt wurden, bleibt die Radiofrequenzablation die Standard-Methode für die Behandlung der AV-Knoten-Reentry-Tachykardie.

Durch die Möglichkeit, die Effektivität einer prospektiven Ablation an einem Zielgewebe mittels Kryo-Mapping zu testen ohne dabei eine permanente Läsion herbeizuführen, kann die Behandlung der AVNRT mit der Kryoablationstechnik besonders bei jüngeren Patienten und Patienten mit abnormer AV-Knoten-Anatomie indiziert sein, um dadurch das Risiko für einen permanenten AV-Block zu verringern oder sogar zu vermeiden. Bei Anwendung der Kryoablationstechnik muss mit einer höheren AVNRT-Rezidivrate gerechnet werden.

Potentielle Vorteile der transvenösen Kryoablation bei der AVNRT-Ablation können erst in einer größeren multizentrischen Studie determiniert werden.

## 6. Zusammenfassung

Die Radiofrequenz-Katheterablation des slow pathway hat sich als Methode der ersten Wahl in der Behandlung der AVNRT etabliert. Diese Methode ist sehr effektiv, besitzt aber den Nachteil dass in 0,3-2 % der Patienten ein höhergradiger AV-Block verursacht werden kann. In diesen Fällen muss dann die absolute Indikation für die Implantation eines permanenten Schrittmachers gestellt werden.

Seit wenigen Jahren wird auch die transvenöse Kryoablation zur Behandlung von Arrhythmien eingesetzt. Zwei erste Studien mit kleiner Patientenzahl fanden dass die transvenöse Kryoablation erfolgreich zur Behandlung der AVNRT eingesetzt werden kann und potentielle Vorteile bezüglich der Vermeidung von AV-Blockierungen gegenüber der Radiofrequenzablation hat.

Das Ziel unserer Pilot-Studie war die Abschätzung der möglichen Vor- und Nachteile sowie der Sicherheit der Kryoablation im Vergleich zur bisher verwendeten Radiofrequenzablation in der Behandlung der AVNRT.

Eine erfolgreiche Behandlung der AVNRT wurde in 98% der Patienten in der Radiofrequenzgruppe und in 97% der Patienten in der Kryogruppe erreicht. Bei 18% der Patienten der Kryogruppe und bei 8% der Patienten der Radiofrequenzgruppe wurde zumindest ein transienter AV-Block beobachtet. In der Radiofrequenzgruppe wurde ein permanenter AV-Block I° durch eine Radiofrequenz-Applikation verursacht. In der Kryogruppe wurde kein permanenter AV-Block beobachtet. Beim Follow-up nach einer mittleren Zeit von 246 Tagen hatten 8 Patienten aus der Kryogruppe und 1 Patient aus der Radiofrequenzgruppe ein AVNRT-Rezidiv.

Unsere Studie bestätigte die Radiofrequenz-Ablation als eine sehr effektive und sichere Methode in der Behandlung der AVNRT. Die primäre Erfolgsrate, die Arrhythmie-Rezidivrate und die Inzidenz für Komplikationen in der Radiofrequenz-Patientengruppe unserer Studie waren ähnlich zu den jeweiligen Daten früherer Studien.

Obwohl die Ablation durch Kryotechnik mittels eines 4mm Kryokatheters im Vergleich zu Radiofrequenz-Ablation vergleichbar hohe akute Erfolgsraten aufweist, scheint Sie hinsichtlich des Langzeiterfolges der Radiofrequenz-Ablation unterlegen zu sein. In der Patientengruppe, die mit Kryoablation behandelt wurde, beobachtete man eine

signifikant höhere Rezidivrate und eine signifikant längere EPU- bzw. Ablationsprozedurdauer. Verglichen mit der Radiofrequenzablation werden während der Kryoablation durch die Kryoadhäsion kleinere Läsionen erzeugt. Dadurch könnte eine höhere AVNRT-Rezidivrate zustande kommen. Die Kryoadhäsion verhindert auch eine Katheterdislokation während der Ablation und macht die ständige Röntgenkontrolle der Lokalisation des Ablationskatheters überflüssig. Ein wichtiger Vorteil der Kryoablationstechnik besteht in der Möglichkeit, die Effektivität einer prospektiven Ablation an einem potentiellen Zielgewebe mittels Kryomapping zu testen, ohne eine permanente Läsion herbeizuführen. Dabei können auch unerwünschte Effekte an der zu testenden Ablationsstelle wie AV-Blockierungen vorausgesagt werden.

Als Schlussfolgerung der Ergebnisse dieser Pilot-Studie kann formuliert werden:

Die transvenöse Kryoablation in der Behandlung der AVNRT zeigt eine der Radiofrequenzablation vergleichbaren primäre Erfolgsrate. Wegen der längeren Prozedurdauer und höheren Rezidivrate bei der Kryopatientengruppe bleibt die Radiofrequenzablation die Standardmethode für die Behandlung der AVNRT. Durch die Möglichkeit die Effektivität einer prospektiven Ablation sowie mögliche AV-Blockierungen an einem Zielgewebe mittels Kryomapping zu testen, kann die Behandlung der AVNRT mit der Kryotechnik besonders bei jüngeren Patienten und Patienten mit abnormer AV-Knoten-Anatomie indiziert sein, um dadurch das Risiko für höhergradige AV-Blockierungen zu verringern oder sogar zu vermeiden.

## 7. Literatur

1. Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, Miura Y, Araki M, Kuroiwa A, Nakashima Y. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Pacing Clin Electrophysiol 20 (1997) 2783-2788
2. Alboni P, Tomasi C, Menozzi C, Bottoni N, Paparella N, Fuca G, Brignole M, Cappato R. Efficacy and safety of out-of-hospital self-administered single-dose oral drug treatment in the management of infrequent, well-tolerated paroxysmal supraventricular tachycardia.  
J Am Coll Cardiol 37 (2001) 548-553
3. Baker P, Wilson F, Johnston F: The mechanism of auricular paroxysmal tachycardia.  
Am Heart J 26 (1943) 435-445
4. Belz MK, Stambler BS, Wood MA, Pherson C, Ellenbogen KA. Effects of enhanced parasympathetic tone on dual atrioventricular nodal conduction during atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Am J Cardiol 80 (1997) 878-882
5. Borggrefe M, Hindricks G, Haverkamp W, Breithardt G. Catheter ablation using radiofrequency energy.  
Clin Cardiol 13 (1990) 127-131
6. Calkins H, Niklason L, Sousa J, el-Atassi R, Langberg JJ, Morady F. Radiation exposure during radiofrequency catheter ablation of accessory atrioventricular connections.  
Circulation 84 (1991) 2376-2382
7. Calkins H, Prystowsky E, Carlson M, Klein LS, Saul JP, Gillette P. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation procedures using closed loop control.  
Circulation 90 (1994) 1279-1286
8. Calkins H, Sousa J, el-Atassi R, Rosenheck S, de Buitler M, Kou WH, Kadish AH, Langberg JJ, Morady F. Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular-tachycardias during a single electrophysiological test.  
N Eng J Med 324 (1991) 1612-1618



9. Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul P, Shoenberger J, Liem LB, Klein LS, Moser SA, Bloch DA, Gillette P, Prystowsky E. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction.  
Circulation 99 (1999) 262-270
10. Chiou CW, Chen SA, Kung MH, Chang MS, Prystowsky EN. Effects of continuous enhanced vagal tone on dual atrioventricular node and accessory pathways.  
Circulation 107 (2003) 2583-2588
11. Clague JR, Dagues N, Kottkamp H, Breithardt G, Borggrefe M. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients.  
Eur Heart J 22 (2001) 82-88
12. Curtis AB, Belardinelli L, Woodard DA, Brown CS, Conti JB. Induction of atrioventricular node reentrant tachycardia with adenosine: differential effect of adenosine on fast and slow atrioventricular node pathways.  
J Am Coll Cardiol 30 (1997) 1778-1784
13. Dagues N, Clague JR, Breithardt G, Borggrefe M. Significant gender-related differences in radiofrequency catheter ablation therapy.  
J Am Coll Cardiol . 42 (2003) 1103-1107
14. Delise P, Sitta N, Zoppo F, Coro L, Verlato R, Mantovan R, Sciarra L, Cannarozzo P, Fantinel M, Bonso A, Bertaglia E, D'Este D. Radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: the risk of intraprocedural, late and long-term atrioventricular block. The Veneto Region multicenter experience.  
Ital Heart J 3 (2002) 715-720
15. DiMarco JP, Sellers TD, Berne RM, West GA, Belardinelli L. Adenosine : electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia.  
Circulation 68 (1983) 1254-1263
16. Dizon J, Reiffel J, Kassotis J, Woollett I, Garan H.  
Change in the retrograde atrial activation sequence following radiofrequency modification of the atrioventricular node: implications for the electrophysiologic

- circuit of a variant of atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
J Cardiovasc Electrophysiol. 14 (2003) 461-466
17. Dougherty AH, Jackman WM, Naccarelli GV, Friday KJ, Dias VC. Acute conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia with intravenous diltiazem. IV Diltiazem Study Group.  
Am J Cardiol 70 (1992) 587-592
18. Dubuc M, Roy D, Thibault B, Ducharme A, Tardif JC, Villemaire C, Leung TK, Talajic M. Transvenous catheter ice mapping and cryoablation of the atrioventricular node in dogs.  
Pacing Clin Electrophysiol 22 (1999) 1488-1498
19. Epstein LM, Scheinman MM, Langberg JJ, Chilson D, Goldberg HR, Griffin JC. Percutaneous catheter modification of the atrioventricular node: a potential cure for atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Circulation 80 (1989) 757-768
20. Estner HL, Ndrepepa G, Dong J, Deisenhofer I, Schreieck J, Schneider M, Plewan A, Karch M, Weyerbrock S, Wade D, Zrenner B, and Schmitt C. Acute and long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia – an analysis of the predictive factors for arrhythmia recurrence.  
Pacing Clin Electrophysiol 28 (2) (2005) 102
21. Gaita F, Riccardi R, Scaglione M, Caponi D. Catheter ablation of typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In: Zipes DP, Haissaguerre M, eds. Catheter ablation of arrhythmias.  
Armonk, NY: Futura publishing Company (2002) 225-48
22. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: a therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia.  
N Engl J Med 306 (1982) 194-200
23. Gulec S, Ertas F, Karaouuz R, Guldal M, Alpman A, Oral D. Value of ST-segment depression during paroxysmal supraventricular tachycardia in the diagnosis of coronary artery disease.  
Am J Cardiol 83 (1999) 458-460

24. Haines DE, Verow AF. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium.  
Circulation 82 (1990) 1034-1038
25. Haines DE, Watson DD. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall.  
Pacing Clin Electrophysiol 12 (1989) 962-976
26. Haines DE, Watson DD, Verow AF. Electrode radius predicts lesion radius during radiofrequency energy heating. Validation of a proposed thermodynamic model.  
Circ Res. 67 (1990) 124-129
27. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy.  
Circulation 85 (1992) 2162-2175
28. Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P, Saoudi N, Guillem JP, Blanchot P. Closed-chest Ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
N Eng J of Med 20 (1989) 426-433
29. Harrison L, Gallagher JJ, Kasell J, Anderson RH, Mikat E, Hackel DB, Wallace AG. Cryosurgical ablation of the AV-node-His Bundle: a new method for producing AV block.  
Circulation 55 (1977) 463-470
30. Hayes, JJ Sharma, PP, Smith, PN, Vidaillet, HJ. Familial atrioventricular nodal reentry tachycardia.  
Pacing Clin Elektrophysiol 27 (2004) 73-76
31. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) Investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology.  
Eur Heart J. 14 (1993) 1644-1653

32. Hindricks G. Incidence of complete atrioventricular block following attempted radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in 880 patients. Results of the Multicenter European Radiofrequency Survey (MERFS) Investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology.  
Eur Heart J. 17 (1996) 82-88
33. Huang SK, Graham AR, Wharton K. Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations.  
Pacing Clin Electrophysiol 11 (1988) 449-459
34. Linuma H, Dreifus LS, Mazgalev T, Price R, Michelson EL. Role of the perinodal region in atrioventricular nodal reentry : evidence in an isolated rabbit heart preparation.  
J Am Coll Cardiol 2 (1983) 465-473
35. Imrie JR, Yee R, Klein GJ, Sharma AD. Incidence and clinical significance of ST-segment depression in supraventricular tachycardia.  
Can J Cardiol 6 (1990) 323-326
36. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI, Oren J, Overholt ED, Lazzara R. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction.  
N Eng J Med 327 (1992) 313-318
37. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avital B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M. Selective transcatheter ablation of the fast and the slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Circulation 85 (1992) 1318-1328
38. Jentzer JH, Goyal R, Williamson BD, Man KC, Niebauer M, Daoud E, Strickberger SA, Hummel JD, Morady F. Analysis of junctional ectopy during radiofrequency ablation of the slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Circulation 90 (1994) 2820-2826
39. Josephson ME, Wellens HJ. Differential diagnosis of supraventricular tachycardia.  
Cardiol Clin 8 (1990) 411-442

40. Kalbfleisch SJ, el-Atassi R, Calkins H, Langberg JJ, Morady F. Differentiation of paroxysmal narrow QRS complex tachycardias using the 12-lead electrocardiogram.  
J Am Coll Cardiol 21 (1993) 85-89
41. Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Williamson B, Vorperian VR, Man C, Hummel JD, Langberg JJ, Morady F. Randomized comparison of anatomic and electrogram mapping approaches to ablation of the slow pathway of atrioventricular node reentrant tachycardia.  
J Am Coll Cardiol 23 (1994) 716-723
42. Kay GN, Epstein AE, Dailey Sm, Plumb VJ . Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of the atrioventricular reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium, within the reentrant circuit.  
Circulation 85 (1992) 1675-1688
43. Klein GJ, Guiraudon GM, Perkins DG, Sharma AD, Jones DL. Controlled cryothermal injury to the AV node: feasibility for AV nodal modification.  
Pacing Clin Electrophysiol 8 (1985) 630-638
44. Kohno T, Ihara K, Sugawara K, Fukada Y, Miura H, Maesako N, Shirota K, Yamada T, Shiode N.  
Factors of the successful radiofrequency catheter ablation to the slow pathway in patients with uncommon atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Rinsho Byori 51 (2003) 300-305
45. Langberg JJ, Borganelli SM, Kalbfleisch SJ, Strickberger SA, Calkins H, Morady F. Delayed effects of radiofrequency energy on accessory atrioventricular connections.  
Pacing Clin Electrophysiol 16 (1993) 1001-1005
46. Langberg JJ, Calkins H, el-Atassi R, Borganelli M, Leon A, Kalbfleisch SJ, Morady F. Temperature monitoring during radiofrequency catheter ablation of accessory pathways.  
Circulation 86 (1992) 1469-1474
47. Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, el-Atassi R, Leon A, Borganelli M, Kalbfleisch SJ, Morady F. Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter

ablation.

J Am Coll Cardiol 19 (1992) 1588-1592

48. Langberg JJ, Harvey M, Calkins H, el-Atassi R, Kalbfleisch SJ, Morady F. Titration of power output during radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Pacing Clin Electrophysiol 16 (1993) 465-470
49. Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J. Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular reentrant tachycardia. Circulation 83 (1991) 827-835
50. Lindsay BD, Chung MK, Gamache MC, Luke RA, Schechtman KB, Osborn JL, Cain ME. Therapeutic end points for the treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia by catheter-guided radiofrequency current. J Am Coll Cardiol 22 (1993) 733-740
51. Lin Yj, Tai CT, Chiang CE, Lee KT, Yuniadi Y, Hunag BH, Liu TY, Lee PC, Kuo JY, Chen SA. Mechanism of repolarisation change during initiation of supraventricular tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol. 15 (2004) 1233-1237
52. Margolis, B, DeSilva, RA, Lown, B. Episodic drug treatment in the management of paroxysmal arrhythmias. Am J Cardiol 45 (1980) 621-626
53. McGuire MA, Bourke JP, Robotin MC, Johnson DC, Meldrum-Hanna W, Nunn GR, Uther JB, Ross DL. High resolution mapping of Koch's triangle using sixty electrodes in humans with atrioventricular junctional (AV nodal) reentrant tachycardia. Circulation 88 (1993) 2315-2328
54. McGuire MA, Janse MJ, Ross DL. "AV nodal" reentry: Part II: AV nodal, AV junctional, or atrionodal reentry? J Cardiovasc Elektrophysiol 4 (1993) 573-586
55. Mendez C, Moe GK . Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart. Circ Res. 19 (1966) 378-393

56. Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, Arruda M, Wang X, Ohtomo K, Beckman KJ, McClelland JH, Lazzara R, Jackman WM. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency ablation with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation.  
Circulation 91 (1995) 2264-2273
57. Nath S, Lynch C III, Whayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation.  
Circulation 88 (1993) 1826-1831
58. Nath S, Whayne JG, Kaul S, Goodman NC, Jayaweera AR, Haines DE. Effects of radiofrequency catheter ablation on regional myocardial blood flow: possible mechanism for late electrophysiological outcome.  
Circulation 89 (1994) 2667-2672
59. Okumura Y, Watanabe I, Oshikawa N, Masaki R, Okubo K, Hashimoto K, Kofune T, Yamada T, Wakita R, Takagi Y, Saito S, Ozawa Y, Kanmatsuse K. Noninvasive diagnosis of dual AV nodal physiology in patients with AV nodal reentrant tachycardia by adenosine triphosphate test.  
Jpn Heart J. 44 (2003) 655-66
60. Olsovsky Mr, Belz MK, Stambler BS, Gilligan DM, Wood MA, Ellenbogen KA. Selective slow pathway ablation does not alter enhancement of vagal tone on sinus and atrioventricular nodal function.  
Am J Cardiol. 78 (1996) 1289-1292
61. Riccardi R, Gaita F, Caponi D, Grossi S, Scaglione M, Caruzzo E, Di Donna P, Pistis G, Richiardi E, Giustetto C, Bocchiardo M. Percutaneous catheter cryothermal ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: efficacy and safety of a new ablation technique.  
Ital Heart J 4 (2003) 35-43
62. Rosen KM, Mehta A, Miller RA. Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man.  
Am J Cardiol 33 (1974) 291-294
63. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry.  
Pacing Clin Electrophysiol 23 (2000) 1020-1028

64. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.  
JAMA. 248 (1982) 851-855
65. Schmitt, C, Miller, JM, Josephson, ME. Atrioventricular nodal supraventricular tachycardia with 2:1 block above the bundle of His.  
Pacing Clin Elektrophysiol 11 (1988) 1018-1023
66. Schwacke H, Brandt A, Rameken M, Vater M, Fischer M, Senges J, Seidl K. Long-term outcome of AV node modulation in 387 consecutive patients with AV nodal reentrant tachycardia.  
Z Kardiol. 91 (5) (2002) 389-95
67. Skanes AC, Dubuc M, Klein GJ, Thibault B, Krahn AD, Yee R, Roy D, Guerra P, Talajic M. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
Circulation 102 (2000) 2856-2860
68. Simmers TA, de Bakker JMT, Wittkampf FHM, Hauer RNW. Effects of heating with radiofrequency power on myocardial impulse conduction: is radiofrequency ablation exclusively thermally mediated?  
J Cardiovasc Electrophysiol 7 (1996) 243-247
69. Simmers TA, Wittkampf FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO. In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation.  
Pacing Clin Elektrophysiol 17 (1994) 523-531
70. Strickberger SA, Kalbfleisch SJ, Williamson B, Man KC, Vorperian V, Hummel JD, Langberg JJ, Morady F. Radiofrequency catheter ablation of atypical atrioventricular nodal reentrant tachycardia.  
J Cardiovasc Electrophysiol. 4 (1993) 526-532
71. Sung, RJ, Elser, B, McAllister, RG Jr. Intravenous verapamil for termination of reentrant supraventricular tachycardias: intracardiac studies correlated with plasma verapamil concentrations.  
Ann Intern Med 93 (1980) 682-689
72. Tebbenjohanns J, Niehaus M, Korte T, Drexler H. Noninvasive diagnosis in patients with undocumented tachycardias: value of the adenosine test to predict AV nodal reentrant tachycardia.  
J Cardiovasc Electrophysiol. 10 (1999) 916-923



73. Thibault B, de Bakker JM, Hocini M, Loh P, Wittkamp FH, Janse MJ. Origin of heat-induced accelerated junctional rhythm.  
J Cardiovasc Electrophysiol 9 (1998) 631-641
74. Wang YS, Scheinman MM, Chien WW, Cohen TJ, Lesh MD, Griffin JC. Patients with supraventricular tachycardia presenting with aborted sudden death: incidence, mechanism and long-term follow-up.  
J Am Coll Cardiol 18 (1991) 1711-1719
75. Wu D, Denes P, Amat-Y-Leon F, Dhingra R, Wyndham CR, Bauernfeind R, Latif P, Rosen KM. Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia.  
Am J Cardiol 41 (1978) 1045-1051
76. Wu D, Yeh SJ, Wang CC, Wen MS, Chang HJ, Lin FC. Nature of dual atrioventricular node pathways and the tachycardia circuit as defined by radiofrequency ablation technique.  
J Am Coll Cardiol 20 (1992) 884-895
77. Yeh, SJ, Yamamoto, T, Lin, FC, Wu, D. Atrioventricular block in the atypical form of junctional reciprocating tachycardia: evidence supporting the atrioventricular node as the site of reentry.  
J Am Coll Cardiol 15 (1990) 385-392

## **Danksagung**

Zum Abschluss dieser sehr interessanten Arbeit möchte ich mich herzlich bei meinen Doktorvätern Herrn Prof. C. Schmitt und Herrn Dr. B. Zrenner für die Möglichkeit der Mitgliedschaft bei einer international anerkannten Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der Elektrophysiologie bedanken.

Ich möchte hier auch speziell Herrn Dr. J. Dong für seine Hilfsbereitschaft und seine professionellen Vorschläge danken.

Ich bedanke mich besonders bei meiner Familie, die mich immer unterstützt und mir in jeder Situation geholfen hat, meine Ziele zu erreichen.

## Curriculum vitae

Name :	Luani	
Vorname :	Blerim	
Geboren am:	11.07.1977	
Geboren in:	Tepelene – Albanien	
Schulbildung:	1983 - 1991	Besuch der 8-Jährigen Schule in Tirana
	1991 - 1995	Besuch des Gymnasiums in Tirana
	1994	Erster Preis in der Nationalolympiade für Mathematik in Albanien
	1995	Abitur in Tirana, Note 1,0
	1995	Erteilung der Gold-Medaille im Abschluss des Gymnasiums
	1996 - 1997	Besuch des Studienkollegs in München
	1997	Feststellungsprüfung mit Abschluss des Studienkollegs, Note 1,4
Studium:	1997-2004	Student der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians- Universität München
	04/03-07/03	PJ an der Psychiatrischen Klinik der LMU München
	08/03-11/03	PJ an der Chirurgischen Klinik der LMU München
	12/03-03/04	PJ an der Medizinischen Klinik I im Klinikum Ingolstadt
	24.04.04	Ärztliche Prüfung mit Abschluss des Studiums , Gesamtnote 3,3
Berufliche Laufbahn:	06/04-09/04	Arzt im Praktikum im KH Landshut-Achdorf
	11/04-10/05	Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des KH Landshut-Achdorf
	seit 01.12.05	Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik des Klinikum Traunstein