

Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen  
Deutsches Herzzentrum München des Freistaates Bayern  
Technische Universität München, Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. A. Schömig)

**Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich von einem  
gekühlten Radiofrequenzablationssystem mit einem  
konventionellen 8mm-Elektrodenkatheter bei der  
isthmusgeführten Radiofrequenzablation von typischem  
Vorhofflattern**

Johanna Kumpmann

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. Dr. K. - L. Laugwitz

Die Dissertation wurde am 14.12.2005 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät der Medizin am 17.05.2006 angenommen.

# Inhalt

<b>1 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>4</b>
<b>2 EINLEITUNG.....</b>	<b>6</b>
2.1 EPIDEMIOLOGIE, ÄTIOLOGIE UND KOMPLIKATIONEN VON VORHOFFLATTERN.....	6
2.1.1 <i>Epidemiologie.....</i>	6
2.1.2 <i>Einteilung, Pathophysiologie und Pathogenese.....</i>	6
2.1.3 <i>Klinische Bedeutung.....</i>	9
2.2 THERAPIE VON VORHOFFLATTERN.....	10
2.2.1 <i>Pharmakologische Therapie und Alternativen zur Radiofrequenzablation.....</i>	10
2.2.2 <i>Hochfrequenzkatheterablation von Vorhofflattern.....</i>	12
2.2.3 <i>Physikalische Grundlagen der Radiofrequenzablation.....</i>	15
2.2.3.1 <i>Konventionelle Radiofrequenzablation.....</i>	15
2.2.3.2 <i>Gekühlte Radiofrequenzablation.....</i>	16
2.3 ZIEL DER ARBEIT.....	18
<b>3 MATERIAL UND METHODE.....</b>	<b>20</b>
3.1 TECHNIK UND DURCHFÜHRUNG.....	20
3.1.1 <i>Material.....</i>	20
3.1.1.1 <i>Konventionelle Radiofrequenzablation.....</i>	20
3.1.1.2 <i>Gekühlte Radiofrequenzablation.....</i>	20
3.1.2 <i>Technik der elektrophysiologischen Untersuchung.....</i>	21
3.1.3 <i>Technik der Radiofrequenzablation.....</i>	22
3.1.4 <i>Protokoll.....</i>	23
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV.....	24
3.2.1 <i>Gruppeneinteilung und Indikation.....</i>	24
3.2.2 <i>Vorbereitung.....</i>	25
3.2.2.1 <i>Anamnese und klinische Untersuchung.....</i>	25
3.2.2.2 <i>Apparative Diagnostik.....</i>	25
3.2.2.3 <i>Sedierung und Analgesie.....</i>	26
3.2.2.4 <i>Antikoagulation.....</i>	26
3.2.2.5 <i>Ausschlusskriterien.....</i>	26
3.3 STATISTISCHE ANALYSE.....	27
<b>4 ERGEBNISSE.....</b>	<b>28</b>
4.1 EFFIZIENZ DER VORHOFFLATTERABLATION.....	28
4.1.1 <i>Ergebnisse der Studie.....</i>	28

4.1.1.1 Erreichen des bidirektionalen Leitungsblockes.....	28
4.1.1.2 Wechsel zum alternativen Kathetersystem (cross-over).....	28
4.1.1.3 Benutzung einer langen Schleuse für den Ablationskatheter.....	29
4.1.1.4 Effizienz der Radiofrequenzablation.....	29
4.2 ERGEBNISSE DER SEKUNDÄREN ENDPUNKTE.....	30
4.2.1 <i>Sicherheit der Ablation</i> .....	30
4.2.2 <i>Medikation während der Radiofrequenzablation</i> .....	31
4.2.3 <i>Nachuntersuchung der Studienpatienten</i> .....	31
4.2.3.1 Rezidive.....	31
4.2.3.2 Vorhofflimmerinzidenz.....	32
<b>5 DISKUSSION.....</b>	<b>34</b>
5.1 EFFIZIENZ DER VORHOFFLATTERABLATION.....	34
5.1.1 <i>Vergleich mit früheren Studien zu gekühlten Ablation</i> .....	34
5.1.2 <i>Vergleich mit früheren Studien zur Verwendung vergrößerter Ablationselektroden</i> .....	35
5.2 SICHERHEIT DER ABLATION.....	36
5.3 SCHMERZEN WÄHREND DER RADIOFREQUENZABLATION.....	38
5.4 REZIDIVRATE.....	38
5.4.1 <i>Inzidenz von Vorhofflimmern</i> .....	39
5.5 DISKUSSION DER METHODE.....	41
5.5.1 <i>Katheterdesign</i> .....	41
5.5.2 <i>Hilfsmittel</i> .....	41
5.5.3 <i>Verwendung eines für die Untersucher unbekanntem Ablationssystem</i> .....	42
5.5.4 <i>Geringer Studienumfang</i> .....	43
5.5.5 <i>Interessenkonflikt</i> .....	43
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>44</b>

# 1 ZUSAMMENFASSUNG

Der Mechanismus von typischem Vorhofflattern ist durch intrakardiales Mapping seit ungefähr 15 Jahren als Makroreentry im rechten Vorhof um die Trikuspidalklappe verstanden worden. Seit dieser Zeit wurde die Ablationstherapie ständig verbessert in Hinblick auf die Effektivität und auf niedrige Rezidiv- und Komplikationsraten. Inzwischen gilt die lineare Radiofrequenzablation im Bereich des cavotrikuspidalen Isthmus des rechten Vorhofes als die Behandlung der Wahl von typischem Vorhofflattern. Die konventionelle Radiofrequenzablation mit 4mm-Elektrodenkathetern ist allerdings zum Teil schwierig und langwierig und mit einer bedeutsamen Rezidivrate verbunden. Die Effektivität eines vor kurzem in die Therapie eingeführten Kathetersystems zur gekühlten Radiofrequenzablation wurde in dieser Arbeit verglichen mit der Effektivität eines ebenso bewährten 8mm-Elektrodenkatheters in der Therapie von typischem Vorhofflattern. Das gekühlte Radiofrequenzablationssystem ermöglicht tiefere und größere Läsionen im Myokard. Durch eine interne Kühlflüssigkeit wird die Elektrodenspitze des Ablationskatheters während der Abgabe von Hochfrequenzstrom gekühlt und dadurch die Temperatur der Ablationselektrode und der myokardialen Kontaktfläche gesenkt. Ein rascher Impedanzanstieg wird verhindert, und trotz höherer Energieabgabe wird das Risiko für eine Koagelbildung an der Katheterspitze minimiert.

Zahlreiche Untersuchungen haben die Überlegenheit von gekühlten Ablationskathetern und von Kathetern mit vergrößerter Ablationselektrode gegenüber den konventionellen 4mm-Elektrodenkathetern in bezug auf die Radiofrequenzapplikationsanzahl, die Prozedurdauer und die Röntgenzeit bewiesen. Unlängst wurde die gekühlte Ablationstechnik als die Therapie erster Wahl bei typischem Vorhofflattern empfohlen.

Jedoch bleibt unklar, ob Ablationskatheter mit vergrößerter oder mit gekühlter Ablationselektrode die bessere Wahl für die Ablation von typischem Vorhofflattern ist.

Um diese Frage zu klären, wurde die Effizienz der beiden Ablationstechniken in einer prospektiven Studie verglichen.

Die Untersuchungen fanden in einem Zeitraum von 21 Monaten statt. Das Studiendesign entsprach einer prospektiven, randomisierten Studie mit 100 Patienten, die an typischem Vorhofflattern litten. Bei ihnen wurde nach einer Randomisierung entweder mit einem 8mm-Elektrodenkatheter oder mit einem gekühlten Ablationskatheter eine Isthmusablation durchgeführt.

Bei 99% der Patienten wurde ein bidirektionaler Leitungsblock im cavotrikuspidalen Isthmus erreicht. Die Anzahl der Radiofrequenzapplikationen bis zu einem bidirektionalen

Leitungsblock, zur Ablationsdauer und zur Röntgenzeit zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Während einer mittleren Nachuntersuchungsperiode von  $8,3 \pm 4,1$  Monaten bekamen drei Patienten (6%) der 8mm-Elektrodenkatheter-Gruppe und ein Patient (2%) der gekühlten Elektrodenkatheter-Gruppe ein Rezidiv von typischem Vorhofflattern.

Beide Techniken haben exzellente Ergebnisse in bezug auf den Primäreffekt und eine niedrige Rezidivrate der Herzrhythmusstörung. Außerdem zeigen beide Ablationsmethoden kürzere Ablationsdauer und weniger Röntgenzeit als die vorher genannte konventionelle 4mm-Elektrodenkatheter-Ablation mit dem gleichen Endpunkt eines bidirektionalen Leitungsblocks.

In unserer Studie traten außer dem einmaligen Ereignis eines höhergradigen AV-Blockes keine ernsthaften Komplikationen auf. Das bedeutet, dass die Radiofrequenzablation eine sichere Therapie für typisches Vorhofflattern darstellt, unabhängig davon, ob ein 8mm-Elektrodenkatheter oder ein gekühlter Ablationskatheter verwendet wird.

Diese prospektive randomisierte klinische Studie erhärtet die These, dass gekühlte Ablationskatheter und Katheter mit vergrößerter Elektrodenspitze für die Radiofrequenzablation von typischem Vorhofflattern gleich effizient und gleich sicher sind.

Die Studie bestätigt, dass nicht nur die gekühlte Radiofrequenztechnik, sondern auch die Ablation mit vergrößerten Elektroden zur ersten Wahl bei der Ablation von typischem Vorhofflattern erhoben werden können.

## **2 EINLEITUNG**

### **2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Komplikationen von Vorhofflattern**

#### **2.1.1 Epidemiologie**

Von allen tachykarden Arrhythmien bei Patienten im Krankenhaus sind ca. 0,3 – 0,5% durch Vorhofflattern bedingt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (4,7 : 1). Eine besondere Häufung besteht bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, bei Mitral- und Trikuspidalklappen- Erkrankungen und früh nach operativen Eingriffen am Herzen, besonders bei operativer Korrektur von angeborenen Herzfehlern (19). Auch als Folge einer medikamentösen antiarrhythmischen Therapie bei Vorhofflimmern kann Vorhofflattern auftreten (55,27).

Die klinische Symptomatik ist abhängig von der Frequenz der Kammern und der linksventrikulären Pumpfunktion. In den meisten Fällen kommen als subjektive Symptome Belastungsdyspnoe und eine verminderte körperliche Belastbarkeit bedingt durch eine fehlende chronotope Kompetenz vor. Da Vorhofflattern auch häufig nach operativen Eingriffen am Herzen auftritt, verlängert sich dadurch nicht unerheblich die Dauer des postoperativen Aufenthaltes im Krankenhaus.

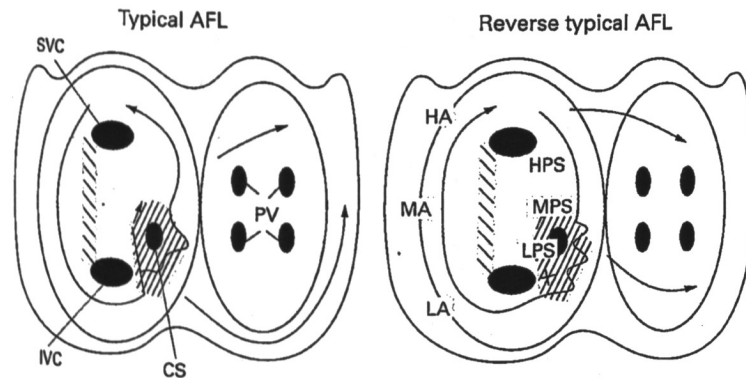
Nicht selten geht Vorhofflattern nach kurzer Zeit in Vorhofflimmern über. Vorhofflattern tritt oft in Kombination mit Vorhofflimmern auf, so dass Angaben über die Häufigkeit von isoliertem Vorhofflattern oft fehlen.

Vorhofflimmern stellt im Gegensatz zu Vorhofflattern eine völlig unkoordinierte Vorhoftätigkeit mit Frequenzen über 350/min dar. Mit einer Häufigkeit von 0,1% pro Jahr in der Gesamtbevölkerung handelt es sich um eine der häufigsten Rhythmusstörungen. Die häufigsten kardialen Ursachen sind Mitralklappenfehler, koronare Herzkrankheiten, Linksherzinsuffizienz, Kardiomyopathien und der Zustand nach Herzoperationen. Extrakardiale Ursachen können eine arterielle Hypertonie, Hyperthyreose und alkoholtoxische Einflüsse darstellen.

#### **2.1.2 Einteilung, Pathophysiologie und Pathogenese**

Bei typischem Vorhofflattern handelt es sich um eine im Gegenuhrzeigersinn um die Trikuspidalklappe kreisende (counterclockwise) rechtsatriale Makroreentrytachykardie; sehr viel seltener liegt eine im Uhrzeigersinn kreisende (clockwise) Erregung vor. Begrenzt wird die Erregung durch verschiedene anatomische Barrieren, nämlich anterior durch den

Trikuspidalanulus und posterior durch die Crista terminalis und das Ostium der Vena cava inferior. Die Erregungswelle durchläuft am Boden des rechten Vorhofs den sogenannten Isthmus, so nennt man die Region zwischen Vena cava inferior, Trikuspidalanulus und dem Ostium des Sinus coronarius. Dieser Isthmus wird von vielen Autoren als eine Zone der langsamen Leitung beschrieben.



**Abbildung 1; Links: Vorhoffaktivierung bei typischem Vorhofflattern im Gegenuhrzeigersinn. Rechts: Vorhoffaktivierung bei typischem Vorhofflattern im Uhrzeigersinn. Die Vorhöfe sind schematisch dargestellt in einem links anterior-schrägen Blick in den Trikuspidalklappenanulus (links) und den Mitralklappenanulus (rechts). Das Endokard ist schattiert und die Ostien der Vena cava superior (SVC), der Vena cava inferior (IVC), des Sinus coronarius (CS) und der Pulmonalvenen (PV) sind sichtbar. Die Richtung der Aktivierung wird durch Pfeile verdeutlicht. Das stark schattierte Areal im Bereich des CS-Ostiums zeigt die Zone der langsamen Leitung. Auf dem rechten Schema sind die untere (LPS), die mittlere (MPS) und die obere (HPS) posterolaterale Wand markiert. Aus Waldo 2000, S. 227 (80)**

Während typischem Vorhofflattern beträgt die Frequenz im rechten Vorhof zwischen 240 und 340/min (80), wobei die Überleitung auf die Kammern meist mit einer funktionellen atrio-ventrikulären Blockierung 2. Grades, meist im festen Verhältnis 2:1 oder 3:1, erfolgt (19). Der linke Vorhof wird dabei passiv miterregt.

Im 12-Kanal-Oberflächen-Elektrokardiogramm (EKG) erkennt man Vorhofflattern an seinen typischen sägezahnartigen Verformungen der Grundlinie in den Ableitungen II, III und aVF. Die Polarität der Flutterwellen im Oberflächen-EKG ist durch die gegenläufige Aktivierung der lateralen Wand des rechten Vorhofs und des linken Vorhofs bestimmt (46).



**Abbildung 2**

Bei dem häufigeren counterclockwise (d.h. gegen den Uhrzeigersinn) laufenden Vorhofflattern sind diese sägezahnartigen P-Wellen in den Ableitungen II, III und aVF negativ (siehe Abbildung 2), beim clockwise Flattern sind sie entsprechend positiv. Das subjektive Krankheitsempfinden, Komplikationen und die Therapie unterscheiden sich bei diesen zwei Typen von typischem Vorhofflattern nicht, da beide den gleichen anatomischen Weg nehmen, nur eben entgegengesetzt.

Mit dem Begriff atypisches Vorhofflattern wird eine heterogene Gruppe von atrialen Makroentrytachykardien bezeichnet, deren Erregung aber nicht durch die Isthmusregion im rechten Vorhof läuft.

Mit der wachsenden Beurteilungsmöglichkeit der atrialen Anatomie durch intrakardiale Echokardiographie konnten den durch elektrophysiologische Untersuchungen gefundenen Komponenten des Flatterkreises auch anatomische Korrelate hinzugefügt werden.

- Bei Vorhofflattern mit negativen Flatterwellen in den Ableitungen II, III und aVF des Oberflächen-EKGs wird das rechtsatriale Septum caudocranial erregt.



- Im rechten unteren Vorhof aufgenommene Doppelpotentiale sind ein Marker für ein leitungsverzögerndes Areal (2).
- Der Koronarsinus wird bei Vorhofflattern von proximal nach distal erregt.
- Die Doppelpotentiale und fragmentierten Potentiale finden sich im hinteren unteren RA und in der Nähe des Ostium des Koronarsinus.
- Intraoperatives Mapping und die Reaktionen auf Stimulation weisen dort auf eine Zone der langsamen Leitung hin (37, 61).

Es zeigte sich, dass Doppelpotentiale entlang der Crista terminalis und der Eustachioschen Klappe aufgenommen werden können, die zwischen der Vena cava inferior und dem Ostium des Koronarsinus liegt (48). Die Region zwischen der Vena cava inferior, dem Trikuspidalklappenannulus und dem Ostium der Vena coronaria wurde als die schmalste Region befunden, die der Flatterkreis passiert, und war insofern am interessantesten für eine interventionelle Interruption. Auch wurde erkannt, dass während typischem counterclockwise Vorhofflattern die Erregung sich nicht nur schmälert, wenn sie den cavotrikuspidalen Isthmus betritt, sondern auch langsamer wird (67). Konventionelles Mapping und Entrainment haben gezeigt, dass im Fall des selteneren clockwise Vorhofflatterns mit positiven Flatterwellen in den Ableitungen II, III und aVF die Erregung denselben oder einen sehr ähnlichen Weg nimmt, nur eben im Uhrzeigersinn (9, 60, 35, 59). Allerdings ist beim clockwise Flattern der Schluss vom Oberflächen-EKG auf die Form des Flatterns unsicherer, da auch nicht-isthmus-abhängige Flatterformen ähnliche Oberflächen-EKGs aufweisen können, weswegen im Gegensatz zum counterclockwise Flattern vor einer Isthmusablation noch eine genaue Stimulations- und Entrainment-Diagnostik gemacht werden sollte (35, 59, 73). Beide Formen des typischen Vorhofflatterns scheinen dieselbe Zone der langsamen Leitung und die obligate „Mitbenutzung“ des Isthmus als Kennzeichen zu haben. Durch diese Erkenntnis wurde klar, dass auch eine gemeinsame Strategie zur Ablation anwendbar wäre, und es wurde gezeigt, dass diese auch effektiv ist.

### **2.1.3 Klinische Bedeutung**

Das Auftreten von Vorhofflattern ist mit einer Vielzahl potentieller Komplikationen verbunden, die die Komorbidität der betroffenen Patienten erhöhen. Die hämodynamischen Komplikationen treten insbesondere infolge des Verlustes der koordinierten Vorhofkontraktion und damit des Beitrags des Vorhofs zur linksventrikulären Füllung, des

irregulären ventrikulären Rhythmus sowie der möglicherweise schnelleren Kammerfrequenz auf. Das Herzzeitvolumen kann dadurch um bis zu 30% abnehmen, eine akute Linksherzinsuffizienz kann die Folge sein. Begleitend kommt es zur Abnahme der Koronardurchblutung und des arteriellen Blutdrucks.

Als seltenere, aber schwerwiegende Folge ist die Entwicklung einer Tachykardiomyopathie infolge einer langdauernden Tachyarrhythmie anzusehen.

Außerdem besteht bei Vorhofflattern die Gefahr einer 1:1-Überleitung auf die Kammern, vor allem, wenn zusätzlich ein Wolf-Parkinson-White-Syndrom oder ein sehr kurzes P-R-Intervall ( $<0,115s$ ) vorliegt, und damit hämodynamisch nicht zu tolerierenden und damit lebensbedrohlichen Kammerfrequenzen (80). Diese Komplikation wurde unter anderem nach Therapie von Vorhofflattern mit Klasse-I-Antiarrhythmika beschrieben.

Nicht zu vernachlässigen ist die Gefahr einer Thrombembolie bei Nichteinnahme von Antikoagulantien, die als so hoch anzusehen ist, dass sie eine Dauerantikoagulation empfehlenswert macht. Als Folge der schnellen Frequenz der Vorhöfe können sich Thromben in den Vorhöfen, meist im Herzohr, bilden und eine Embolie in Gehirn, Lunge oder den Bauchorganen verursachen (80, 81). Das Risiko einer Thrombembolie steigt mit zunehmendem Alter und zusätzlichen Herz- oder Stoffwechselerkrankungen (14).

In einigen Fällen geht Vorhofflattern nach einiger Zeit in Vorhofflimmern über, manchmal erst nach Tagen oder Wochen.

## 2.2 Therapie von Vorhofflattern

### 2.2.1 Pharmakologische Therapie und Alternativen zur Radiofrequenzablation

Die pharmakologische Therapie bei Vorhofflattern hat drei unterschiedliche Ansätze:

- I. Kardioversion,
- II. Frequenzregulation,
- III. Rezidivprophylaxe.

Die medikamentöse Kardioversion von Vorhofflattern in Sinusrhythmus gelingt nur in wenigen Fällen. Von verschiedenen Autoren wurden Konversionsraten von circa 40% für Propafenon, 10-20% für Flecainid und 50% für Soltalol beschrieben (4, 7). Allerdings werden in einigen dieser Studien Patienten mit Vorhofflimmern und mit Vorhofflattern zusammen betrachtet, so dass dort Daten über Konversionsraten von alleinigem Vorhofflattern fehlen. Neuere Klasse-III-Antiarrhythmika zeigen bessere Ergebnisse; so ist z.B. bei der intravenösen

Injektion von Ibutilide eine Konversion in Sinusrhythmus in 60% der Fälle beschrieben worden (69).

Ein anderer therapeutischer Ansatz der medikamentösen Therapie bei Vorhofflattern besteht in der Frequenzkontrolle der Vorhöfe. Bei alleiniger Gabe von Klasse-Ia- oder -Ic-Antiarrhythmika kann es zu einer Verlangsamung der Vorhoffrequenz kommen, daraufhin zu einer 1:1-Überleitung auf die Kammern und zu einer akuten Verschlechterung der hämodynamischen Toleranz aufgrund der Frequenzsteigerung der Ventrikel. Deshalb ist man dazu übergegangen, diese Medikamente mit Betablockern, Calciumantagonisten oder Digitalisglykosiden zu kombinieren, um die AV-Überleitung zu bremsen. Gerade aber auch für die Kombination Chinidin und Verapamil ist über gehäufte Todesfälle berichtet worden (75).

Die dritte Indikation für Medikamente bei Vorhofflattern ist die Rezidivprophylaxe nach erfolgter elektrischer Kardioversion. Hierzu werden ähnlich wie bei Vorhofflimmern verschiedene Antiarrhythmika, wie zum Beispiel Betablocker, Flecainid, Amiodaron und Sotalol eingesetzt (20).

Die vielseitigen und schwerwiegenden Nebenwirkungen der antiarrhythmischen medikamentösen Therapie, die unter anderem in dem proarrhythmischen Effekt der Substanzen und der negativ inotropen Wirkung einiger Medikamente beruht, und die hohen Rezidivzahlen machen deutlich, dass es sich nicht um die optimale Therapie bei Vorhofflattern handelt.

Nichtmedikamentöse alternative Therapiekonzepte, wie die externe oder interne elektrische Kardioversion oder die Überstimulation über einen intravenös in den rechten Vorhof eingebrachten Katheter führen zu besseren Akutergebnissen. Die Konversion in Sinusrhythmus gelingt mittels Überstimulation mit konstanter Frequenz, die 120-130% der Vorhoffrequenz bei Vorhofflattern entspricht, bei ca. 60% der Patienten (51) und wurde bis vor einigen Jahren auch als Therapie der ersten Wahl bei Vorhofflattern propagiert (38). Die externe Elektrokardioversion hat bei Vorhofflattern eine Erfolgsrate von fast 100%, meist genügen niedrige Energieraten von 25-50 Joule (19).

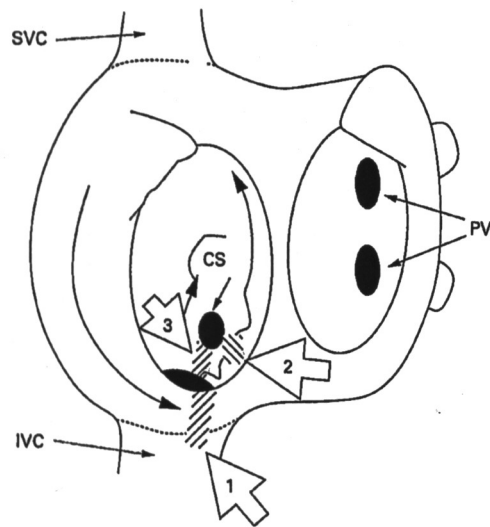
Allerdings sind auch dies nur symptomatische Therapien mit relativ hohen Rezidivraten.

Aus einer im Jahre 2000 veröffentlichten randomisierten klinischen Studie von Natale et al. geht hervor, dass Patienten mit Vorhofflattern niedrigere Rezidivzahlen und weniger Rehospitalisierung und auch in ihrer Lebensqualität von einer Radiofrequenzablation mehr profitieren als von einer medikamentösen Therapie (45). Erst mit Hilfe der Radiofrequenzablation wurde es möglich, eine kausale Heilung von typischem Vorhofflattern

zu erzielen, inzwischen ist die Radiofrequenzablation die Therapie der Wahl bei typischen Vorhofflattern.

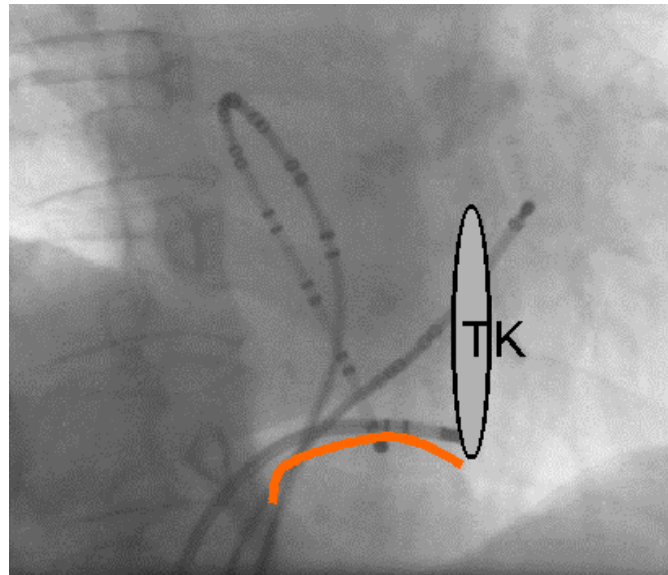
### **2.2.2 Hochfrequenzkatheterablation von Vorhofflattern**

Die ersten Versuche waren, wie auch bei anderen Arrhythmien, chirurgischer Natur, d.h. es wurde 1986 in zwei Fällen intraoperativ eine cryochirurgischen Zerstörung der Region der langsamen Leitung im unteren rechten Vorhof und damit eine Termination von der Rhythmusstörung erreicht (37). Danach wurden dann die ersten kathetergeführten Gleichstromablationen bei typischem Vorhofflattern durchgeführt und die Ergebnisse waren ermutigend: Das Flattern konnte terminiert und auch nicht mehr ausgelöst werden (58). Es folgten dann Radiofrequenzablationen von Feld et al 1992 (15). Trotz primärer Erfolge stellten sich jedoch relativ hohe Rezidivraten ein. Durch genaues intrakardiales Mapping und mehrere Tierexperimente wurde klar, dass der schmale Streifen zwischen der Vena cava inferior, dem Trikuspidalanulus und dem Ostium des Sinus coronarius das mögliche Ziel für eine Radiofrequenzablation (29, 30, 64) sein muss, was dann auch von Cosio et al (10) praktiziert wurde. Vier von sechs Patienten blieben immerhin rezidivfrei. Auch andere Gruppen versuchten die fokale Ablation und benutzten dabei Entrainment als Marker der langsamen Leitungszone (15) oder fragmentierte Elektrokardiogramme als Beweis der langsamen Leitung (5). Normalerweise wurde in diesen Studien das Vorhofflattern zwar während der Prozedur terminiert und war auch nicht mehr auslösbar während der Untersuchung, aber bei über einem Drittel der Patienten kam es zu einem Rezidiv. Fischer et al. machten 1995 eine Studie, die zwischen verschiedenen anatomisch gewählten Ablationsorten vergleicht, nämlich (I) zwischen dem Ostium der Vena cava inferior und dem Trikuspidalanulus, (II) zwischen dem Ostium des Koronarsinus und dem Trikuspidalanulus und (III) zwischen dem Ostium des Koronarsinus und dem Ostium der Vena cava inferior (18); vergleiche Abbildung 2. Dabei stellte sich heraus, dass die Radiofrequenzablation zwischen der Vena cava inferior und dem Trikuspidalklappenanulus am effektivsten ist.

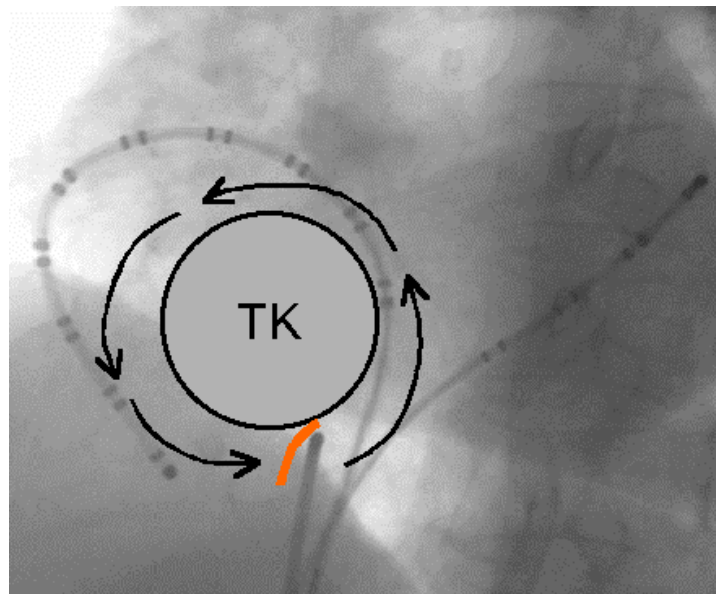


**Abbildung 3: Ziele der Ablation bei typischen Vorhofflattern; schematische Darstellung wie Abbildung 1. Die Pfeile mit Nummern markieren die drei Möglichkeiten der Vorhofflatterablation.(aus Waldo 2000, S. 230).**

Für eine experimentelle Studie induzierte eine japanischen Gruppe im Jahre 1995 isthmusabhängiges Vorhofflattern bei Hunden mittels einer Y-förmigen Läsion im Vorhofmyokard und mit atrialem Pacing. Daraufhin zeigten sie, dass sowohl mit Ligatur als auch mit Radiofrequenzablation im Isthmusbereich ein kompletter Block erreicht werden kann, und dass diese Blockierung dann mit einer Stimulation im Sinusrhythmus nahe des Isthmus bestätigt werden kann (72). Fast zeitgleich haben andere Autoren ein ähnliches Konzept entwickelt und auch klinisch angewendet (52, 8). Auch diese Gruppen zeigten, dass eine Verifizierung des Leitungsblockes im Isthmus mittels atrialer Stimulation sinnvoll ist und die Rezidivrate senkt. Damit entwickelte sich die Radiofrequenzablation bei typischem Vorhofflattern zu einer effizienten Therapie.



**Abbildung 4:** Isthmusablation von typischem Vorhofflattern, RAO 30°; schematisch markiert ist der Trikuspidalklappenannulus, und in orange die zu setzende Ablationsstrasse, knapp darüber der Ablationskatheter; der zwanzigpolige Halo-Katheter liegt um den Trikuspidalanulus herum, ein achtpoliger Diagnostikkatheter liegt im Sinus coronarius, das proximale Elektrodenpaar am Ostium desselben



**Abbildung 5:** Isthmusablation von typischem Vorhofflattern, LAO 45°; siehe Abbildung 2; die Pfeile markieren die Aktivierung des Vorhofs bei typischen counterclockwise Vorhofflattern.

## 2.2.3 Physikalische Grundlagen der Radiofrequenzablation

### 2.2.3.1 Konventionelle Radiofrequenzablation

Vedel et al entdeckten 1979 bei einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung einen AV-Block III. Grades. Bei einer externen Defibrillation war eine Elektrode mit dem in HIS-Position liegendem Katheter in Kontakt gekommen (78). Durch diesen Zufall wurde die Möglichkeit der Katheterablation zunächst in Form der Gleichstrom-Schockablation entdeckt. Einer der Vorteile einer Wechselstromablation im Gegensatz zum Gleichstrom liegt in der besseren Steuerbarkeit der Energieabgabe, wobei allerdings auch längere Applikationszeiten auftreten. Auch die niedrigeren Spannungen der Radiofrequenzablation von 30-120 V führen zu einer Reduktion unerwünschter Effekte. Der Begriff Radiofrequenz bezieht sich auf einen Wechselstrombereich zwischen 30 kHz und 300 MHz.

Entscheidend für die Elektroablation von Arrhythmien ist der thermische Effekt (54). Durch eine Erhitzung der Myokardzellen auf 46-48°C wird ihnen Wasser entzogen, was zur Desikkation und Koagulationsnekrose führt (49). Während einer Ablation fließt Strom von der Spitze des Katheters zum Gewebe und führt zu einer Beschleunigung der Schwingungen der im Myokard befindlichen gelösten Ionen (34). Die faradischen und die elektrolytischen Effekte spielen bei Wechselstromabgaben über 300 kHz keine Rolle.

Die erzeugte Wärme entspricht nach dem Jouleschen Gesetz der Stromstärke im Quadrat (56). Die Wärme geht aber nicht so weit ins Gewebe, sondern es wird nur ein schmaler Bereich unmittelbar um die Katheterspitze herum erwärmt. Dies beruht auf dem Gesetz, dass die Stromdichte mit der vierten Potenz der Entfernung von der Elektrode abfällt (21). Der größte Teil der thermischen Gewebeschädigung entsteht durch Fortleitung der Wärme von der Kontaktfläche der Elektrode mit dem Myokard. Deshalb bestimmen vor allem der Elektrodendurchmesser und die Temperatur die Größe der Läsion im Myokard (22, 41).

Bei der temperaturgesteuerten Ablationstechnik messen Temperaturfühler in der Elektrodenspitze die auftretende Temperatur. Die Hochfrequenz-Leistung wird dann automatisch so geregelt, dass die gewünschte Temperatur nicht überschritten wird; so kann die Temperatur der Läsion für längere Zeit auf dem gewünschten Wert gehalten werden, ohne dass es dabei zu Verbrennungen und Verklebungen kommen kann. Dadurch ist die temperaturgesteuerte Energieabgabe für die konventionelle Radiofrequenzablation sicherer als die leistungsgesteuerte Energieabgabe und wird auch am häufigsten verwendet. Wenn die Temperaturen über 100°C gehen würden, wie es bei einer leistungsgesteuerten Energieabgabe durchaus vorkommen kann, kann das zur Karbonisierung der Ablationselektrode am Myokard führen und zum Ausgangspunkt von Komplikationen wie Thrombenbildung und

Perforationen werden (24). Bei einer solchen Karbonisierung der Elektrodenspitze kommt es zu einem plötzlichen Impedanzanstieg während der Energieabgabe. Das ist einer der Gründe, weswegen es wichtig ist, während einer laufenden Energieabgabe bei einer Radiofrequenzablation die Impedanz laufend zu messen, und bei einem plötzlichen Impedanzanstieg die Energieabgabe zu unterbrechen.

Der rechte Vorhof ist in dem Bereich des Isthmus durch Heterogenität und dickes Muskeltrabekel gekennzeichnet, was es schwierig macht, eine Ablationsstraße ohne Lücke zu produzieren. Eine solche Lücke in der Ablationslinie zu finden und mittels Katheterablation zu beseitigen benötigt einen erfahrenen Untersucher und trotzdem häufig lange Untersuchungsdauer mit langer Durchleuchtungszeit. Deshalb wurden neue Techniken gesucht, die die Radiofrequenzablation effizienter machten.

Die Radiofrequenzablation mit einer größeren Ablationselektrode, die eine 8 oder 10 mm große Elektrode hat, unterscheidet sich nun in der Größe der zu erwartenden Läsion von der mit einem konventionellen Katheter mit 4 mm großer Ablationselektrode (50, 23). Es zeigte sich in mehreren Studien, dass die Vorhofflatterablation mit größerer Ablationselektrode effektiver ist und niedrigere Röntgendosen zu erwarten sind als bei den konventionellen Ablationskathetern (16, 28).

#### *2.2.3.2 Gekühlte Radiofrequenzablation*

Während der Ablation mit Radiofrequenzenergie wird die Ablationselektrode selbst aufgrund der Leitungswärme zwischen dem Herzgewebe und der Elektrodenkontaktfläche erhitzt. Bei übermäßiger Erhitzung der Elektrode und des sie umgebenden Bereichs kann das Blut zum Koagulieren und sogar zum Kochen gebracht werden. Wenn Blut auf der heißen Oberfläche der Ablationselektrode oder auf dem Herzgewebe koagulierte, steigt die Impedanz der Hochfrequenz-Energieabgabe. Bereits 1988 zeigte eine holländische Gruppe, dass es eine Möglichkeit gibt, den Impedanzanstieg zu minimieren und gleichzeitig die Läsionen zu vergrößern (82). Um die Temperatur der Ablationselektrode und des sie umgebenden Bereichs zu senken, wird während der Zufuhr von Hochfrequenz-Energie sterile Flüssigkeit durch die Katheterablationselektrode gepumpt. Die Wärmekapazität der strömenden Flüssigkeit reduziert die Erwärmung auf der Elektrodenoberfläche und dem Herzgewebe, welches unmittelbaren Kontakt mit der Elektrode hat. Da die Effizienz der Kühlung von der Durchflussmenge und nicht von der spezifischen Temperatur der Kühlflüssigkeit abhängt, kann Flüssigkeit mit Raumtemperatur (18-30°C) zum Kühlen der Ablationselektrode im System verwendet werden (12). So wird ein rascher Impedanzanstieg verhindert und damit auch die Koagelbildung an der Katheterspitze minimiert (12). In verschiedenen Studien wurde



gezeigt, dass die Läsionen bei gekühlten Radiofrequenzablationskathetern signifikant größer sind (26, 43, 12) und dass es signifikant weniger rasche Impedanzanstiege gibt, die zum Applikationende zwingen können (43, 12).

## 2.3 Ziel der Arbeit

Wie oben schon dargestellt, kann man durch Radiofrequenzablation einen kompletten cavotrikuspiden Isthmusblock erreichen, was eine effiziente und rezidivarme Behandlung von typischem Vorhofflattern darstellt (52, 8, 53, 66, 73, 65). Es wurden allerdings immer noch relativ hohe Rezidivzahlen beschrieben, da es Schwierigkeiten machte, eine kontinuierliche und transmurale Läsion entlang des Isthmus sicherzustellen, solange man Ablationskatheter mit einer 4 mm großen Spitze benutzte. Deswegen ging man dazu über, größere Ablationselektroden (50, 28), d.h. Ablationskatheter mit einer 8 mm oder 10 mm großen Elektrodenspitze, oder gekühlte Ablationselektrodenkatheter (31) stattdessen zu verwenden. Randomisierte und prospektive Studien haben nachgewiesen, dass sowohl Katheter mit größerer Ablationselektrode (77, 57) als auch die gekühlte Radiofrequenzablation (33) effektiver und genauso sicher zur Ablation von Vorhofflattern wie konventionelle Ablationskatheter sind. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Radiofrequenzablation mit einem gekühltem Ablationskatheter sicher und effizient ist, und in experimentellen Studien wurde gezeigt, dass die Läsionen größer sind und weiter ins Myokard reichen (26, 43).

Unlängst wurde die Ablation von typischem Vorhofflattern mit einem „Irrigated-Tip“-Katheter als Therapie erster Wahl empfohlen (33). Jedoch bleibt es weiterhin unklar, ob Ablationskatheter mit vergrößerten oder gekühlten Elektroden die bessere Wahl für die Ablation von typischem Vorhofflattern ist.

Um dies zu klären, haben wir eine prospektive randomisierte Studie angelegt, die die Effizienz eines gekühlten Ablationskatheters mit der eines Ablationskatheters mit größerer Ablationsspitze während der Ablation von typischem Vorhofflattern vergleicht.

Als primären Endpunkt haben wir die Effizienz gewählt:

- Effizienz der Radiofrequenzablationen:
  - o Anzahl der Radiofrequenzapplikationen bis zum bidirektionalen Isthmusleitungsblock,
  - o Gesamtenergieabgabe,
  - o Radiofrequenzapplikationsdauer,
  - o Ablationsdauer (Beginn 1. Applikation bis zur letzten).

Als sekundäre Endpunkte beobachteten wir zusätzlich:

- Durchleuchtungszeit und Durchleuchtungsdosis,
- notwendige Sedierung und Analgesie,

- Komplikationen,
- Rezidive von typischem Vorhofflattern (mindestens 1/2 Jahr),
- Inzidenz von Vorhofflimmern.

### 3 MATERIAL UND METHODE

#### 3.1 Technik und Durchführung

##### 3.1.1 Material

###### 3.1.1.1 Konventionelle Radiofrequenzablation

Der Radiofrequenzgenerator (Stockert ep-shuttle, Cordis-Webster, Inc., Baldwin Park, CA, USA) mit stufenlos verstellbarer Leistungsabgabe wurde im temperaturgesteuerten Modus verwendet.

Über einen Radiofrequenzgenerator wurde 550 kHz-Strom zwischen der distalen Elektrode des Ablationskatheters und einer indifferenten Flächenelektrode, die vor der Untersuchung am Rücken des Patienten angelegt wurde, abgegeben.

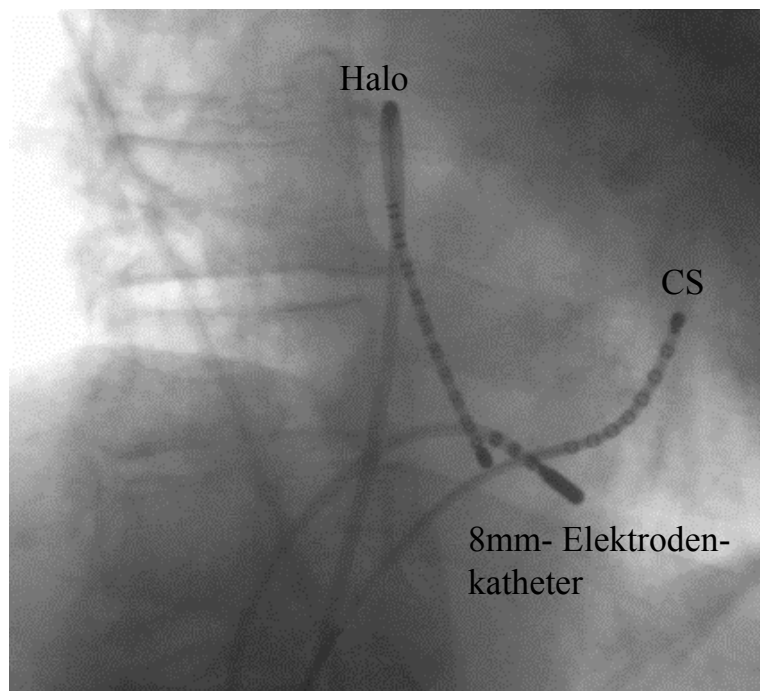


Abbildung 6: RAO

###### 3.1.1.2 Gekühlte Radiofrequenzablation

Das geschlossene gekühlte Kathetersystem ( 7F, 4mm Tip, Chilli™ Cooled Ablation System, Cardiac Pathways Corporation, Sunnyvale, CA, USA) wurde benutzt mit leistungsorientierter Radiofrequenzabgabe, mit einem Energielimit von 50 Watt und einer limitierten Temperatur von maximal 48°C, welche maximal zwei Minuten pro Ablationspunkt abgegeben wurde.

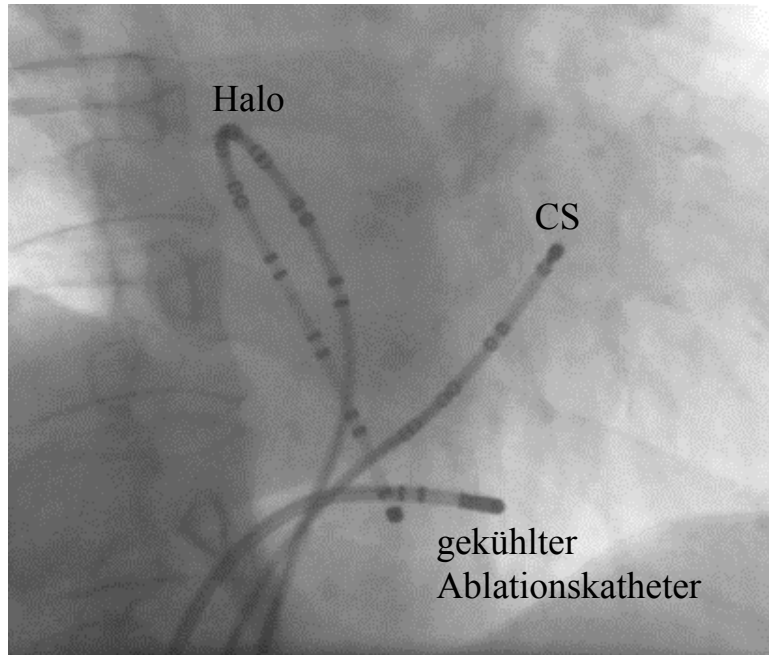


Abbildung 7: RAO

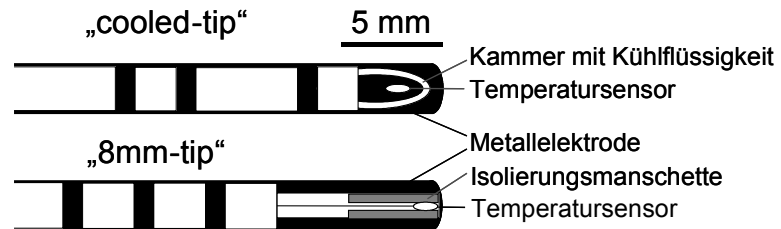


Abbildung 8: Schematische Zeichnung der beiden Ablationskatheterspitzen

### 3.1.2 Technik der elektrophysiologischen Untersuchung

Es wurden mittels Seldinger-Technik drei konventionelle Herzkatheterschleusen in die meist rechte Vena femoralis gelegt, bei einigen Patienten wurden beide Femoralvenen dafür benötigt. Über 6 French und 8 French großen Schleusen wurden dann zwei Diagnostik- und ein Ablationskatheter in die Vene eingebracht und bis zum rechten Vorhof vorgeschoben. Ein multipolarer Halo-Katheter mit 10 bis 12 Bipolen wurde um den Trikuspidalanulus

herumpositioniert, um die rechtsatriale Aktivierung aufnehmen zu können. Der distale Pol des Halo-Katheters wurde genau antero-lateral zu der vermuteten Ablationslinie dicht an den Trikuspidalring und anterior der Crista terminalis gelegt. Ein achtpoliger steuerbarer 5 French großer Katheter wurde in den Sinus coronarius eingeführt, und zwar so, dass das proximale Elektrodenpaar am Ostium zu liegen kam.

Sowohl ein 12-Kanal-Oberflächen-EKG als auch die intrakardialen Elektrokardiogramme wurden zwischen 30 und 500 Hz gefiltert und mit einem kommerziellen digitalen Erfassungssystem (Bard LabSystem, Bard Electrophysiology, Billerica, MA, USA) aufgezeichnet.

### **3.1.3 Technik der Radiofrequenzablation**

Die Ablation wurde entweder während laufendem Vorhofflattern oder während Sinusrhythmus und kontinuierlicher atrialer Stimulation des Katheters im Sinus coronarius durchgeführt. Begonnen wurde auf der ventrikulären Seite des Trikuspidalanulus, dort, wo ein stabiles Elektrogramm vermerkt werden konnte, das eine kleine atriale und eine große ventrikuläre Amplitude aufwies. Dort begann man eine punktförmige Läsion nach der anderen zu veröden, und zwar so, dass die einzelnen Läsionen miteinander verschmolzen und eine „Straße“ bildeten. Während der Radiofrequenzapplikationen wurde nur zur Sicherung der Katheterposition periodisch in linksschräger Position (LAO) 45° mit Röntgenstrahlung durchleuchtet. Der Ablationskatheter wurde nach jeder Applikation unter Röntgendurchleuchtung etwas zurückgezogen, um eine lineare, ununterbrochene Läsion zu erreichen, die bis zum Ostium der Vena cava inferior reichte.

Je nach der individuellen Entscheidung des Untersuchers konnte bei Schwierigkeiten, die ventrikuläre Seite des cavotrikuspidalen Isthmus zu erreichen, oder wenn der Ablationskatheter nur eine unzureichende Stabilität erreichte, eine um 50° oder 135° gebogene lange Schleuse ( 8F, FAST-CATH™ , DAIG Corporation, Minnetonka, MN, USA) eingesetzt werden.

Während der Ablation mit der geschlossenen gekühlten Ablationselektrode lief ein interner zirkulierender fünfprozentiger Glukosefluss mit 36 ml/min durch den Katheter. Der Energieoutput startete mit 30 Watt und wurde in 5er Schritten alle 5 bis 10 Sekunden bis auf 50 Watt während der Radiofrequenzapplikation erhöht, solange die Impedanz sank oder stabil blieb. Wenn die Impedanz um mehr als 30  $\Omega$  anstieg, wurde die Applikation beendet. Es war eine Applikation von wenigstens 40 Watt in allen Fällen möglich.

Die Ablation mit der 8mm Tip-Elektrode (7F, Blazer II XP™, EP Technologies, Inc. San Jose, CA, USA) wurde im temperaturkontrollierten Modus mit einer maximalen Energie von 70 Watt und der maximalen Zieltemperatur von 65°C durchgeführt.

Wegen der Gefahr eines AV-Blockes wurde die Ablationslinie nicht an die septalen Seite des Isthmus gelegt. Die Röntgenzeit wurde definiert als die Gesamt-röntgenzeit, die benötigt wurde zum Positionieren der Katheter und zur Radiofrequenzablation, inklusive des Nachweises des bidirektionalen Leitungsblockes. Wenn Vorhofflattern während der Radiofrequenzablation terminierte oder Zeichen eines Leitungsblockes während der Radiofrequenzablation unter atrialer Stimulation vom Sinus coronarius aus gesichtet wurden, wurde mindestens noch eine Extraapplikation mit einer Dauer von 60 Sekunden an dieser Stelle abgegeben. Wenn 15 Radiofrequenzapplikationen nicht erfolgreich waren, so „kreuzte“ der Patient zur Ablation mit dem jeweils anderen Katheter.

Es waren fünf erfahrene Untersucher an dieser Studie beteiligt.

### **3.1.4 Protokoll**

Wenn zu Anfang der Untersuchung anhaltendes Vorhofflattern bestand, wurde dessen Abhängigkeit vom Isthmus durch sogenannte Entrainment-Stimulation bewiesen. War der Patient im Sinusrhythmus und war typisches Vorhofflattern (counterclockwise) in einem 12-Kanal-EKG dokumentiert, dann begannen wir mit der Randomisierung und Radiofrequenzablation ohne Versuche einer Induzierung von Vorhofflattern. Bei den Patienten, die Vorhofflattern im Uhrzeigersinn (clockwise) aufwiesen, musste eine Isthmusabhängigkeit durch Entrainment-Stimulation bewiesen werden, bevor sie in die Studie eingeschlossen und randomisiert wurde.

All diesen Patienten wurde dann durch Randomisierung entweder eine Radiofrequenzablation mit einem large Tip-Katheter oder mit einem geschlossenen cooled Tip-Katheter zugeteilt. Die Ablationskatheter dienten zusätzlich dazu, die His-Bündel-Potentiale vor und nach erfolgter Ablation aufzuzeichnen.

Als den Endpunkt der Studie bestimmten wir, dass eventuell bestehendes Vorhofflattern terminierte und ein bidirektionaler Isthmusblock vorlag. Ein kompletter bidirektionaler Leitungsblock war definiert durch weit getrennte lokale Doppelpotentiale entlang der Ablationslinie während atrialer Stimulation (68) und nachfolgende Ablationskriterien.

Dafür wurde von beiden Seiten nahe der Ablationslinie mit einer Zykluslänge von 500-600 ms stimuliert.

Zur Verifizierung eines Isthmusblockes gegen den Uhrzeigersinn wurde vom unteren lateralen Vorhof stimuliert. Dabei mussten folgende Punkte erfüllt werden:

- Das Erregungspotential am Ostium des Sinus coronarius musste später auftreten als das des anterioren Septums; dieses wurde mit Hilfe eines vom Ablationskatheter aufgezeichneten His-Bündel-Potentials verifiziert.
- Es musste bei Positionierung des Ablationskatheters über der Isthmus-Ablationslinie die zweite Komponente des Doppelpotentials später sein als das Potential am Koronarsinusostium.

Zur Verifizierung eines clockwise Isthmusblockes bei der Stimulation vom Ostium des Sinus coronarius musste erfüllt sein:

- eine craniocaudale Aktivationssequenz der gesamten lateralen Wand des rechten Atrium (RA)
- die zweite Komponente des Doppelpotentials des Ablationskatheters, der über der Ablationslinie platziert war, musste später sein als das Potential des unteren lateralem rechten Atrium.

Der bidirektionale Isthmusleitungsblock wurde 20 Minuten nach der letzten abgegebenen Radiofrequenzapplikation noch einmal bestätigt.

## 3.2 Patientenkollektiv

### 3.2.1 Gruppeneinteilung und Indikation

Es wurden 100 Patienten prospektiv in die Studie eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten, das heißt, wenn ein typisches rechtsatriales Vorhofflattern in Form eines EKGs dokumentiert war und sie sich vorher noch keiner Isthmusablation von typischem Vorhofflattern unterzogen hatten. Die Patienten unterschrieben einen Aufklärungsbogen, nachdem sie auch mündlich von einem Arzt über mögliche Komplikationen und Risiken aufgeklärt worden waren. Diese 100 Patienten wurden vor der Ablation in zwei Gruppen randomisiert, wobei die eine Gruppe mit „8 mm Tip“ und die andere Gruppe mit „cooled Tip“ bezeichnet wurde. Die beiden Gruppen waren mit jeweils 50 Patienten gleich groß; sie waren ähnlich hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der organischen Herzerkrankungen und anderer Merkmale dieser Arrhythmie (siehe Tabelle 1)

---

<b>Gekühlter Ablationskatheter</b>	<b>8mm-Elektroden- katheter</b>
--	-------------------------------------



<i>Anzahl der Patienten</i>	50	50
<i>davon weiblich</i>	8	10
<i>Alter der Patienten</i>	61,5 ± 11,4	63,5 ± 9,8
<i>Counterclockwise Vorhofflattern</i>	47	47
<i>Clockwise Vorhofflattern</i>	3	3
<i>Zykluslänge (msec)</i>	233 ± 31	243 ± 39
<i>Größe des rechten Vorhofs (mm)</i>	37,5 ± 7,1 x 53,7 ± 6,0	39,5 ± 6,7 x 53,8 ± 9,6
<b>Begleiterkrankung:</b>		
<i>Vorhofflimmern</i>	24	19
<i>Dilatative Kardiomyopathie</i>	5	4
<i>Koronare Herzerkrankung</i>	14	14
<i>Herzklappenerkrankung</i>	5	7
<i>Pulmonale Hypertension</i>	5	7

**Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation**

Es wurden keine signifikanten Unterschiede für irgendeinen Parameter gefunden.

Die Indikation für die Radiofrequenzablation wurde aufgrund von häufigen symptomatischen Flatterepisoden oder aufgrund einer hämodynamischen Verschlechterung während einer Flatterepisode gestellt.

### 3.2.2 Vorbereitung

#### 3.2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Vorbereitung der Patienten umfasste eine gründliche körperliche Untersuchung und eine ausführliche Anamnese besonders in Hinblick auf Dauer und Art der Herzrhythmusstörungen sowie bisheriger Therapieversuche.

#### 3.2.2.2 Apparative Diagnostik

Es wurden die folgenden apparativen Untersuchungen bei allen Patienten vor der elektrophysiologischen Untersuchung durchgeführt:

- 12-Kanal-EKG,
- Echokardiographie,
- Blutentnahme zur Routinediagnostik: Schilddrüsenwerte, Gerinnungsparameter, Elektrolyte, Blutbild,
- Schwangerschaftstest bei Frauen vor der Menopause.

Zusätzlich wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes bei koronarer Herzerkrankung Herzkatheteruntersuchungen mit eventueller perkutaner transluminaler Koronar-Angioplastie (PTCA) und Stenteinsetzung durchgeführt, sowie weiterführende Schilddrüsendiagnostik,

Langzeit-EKG und Belastungs-EKG, Lungenfunktionsprüfung und transösophageale Echokardiographie (TEE).

#### *3.2.2.3 Sedierung und Analgesie*

Ein Teil der Patienten erhielt vor Beginn der Untersuchung 5 mg Diazepam per os (p.o.). Auch die weitere Gabe von Sedativa und Analgetika orientierte sich nach den individuellen Bedürfnissen der Patienten; sie wurden dann fraktioniert im Verlauf der Untersuchung gegeben. Als Sedativa wurde Midazolam eingesetzt mit einer Einzeldosis von 1-2 mg intravenös (i.v.), als Analgetikum Fentanyl mit einer Einzeldosis von 0,05 mg i.v. Meistens wurde zusätzlich 10 mg Metoclopramid i.v. gegeben, um möglichen emetischen Wirkungen des Morphinderivates Fentanyl entgegenzuwirken.

#### *3.2.2.4 Antikoagulation*

Nach Platzierung der intravenösen Schleusensysteme und bevor die Katheter gelegt wurden, wurde Heparin (80 IE/kg Körpergewicht) intravenös appliziert. Dauerte die Prozedur länger als zwei Stunden, wurde eine erneute Bolusgabe von Heparin (40 IE/kg Körpergewicht) in die Vene gegeben.

#### *3.2.2.5 Ausschlusskriterien*

Folgende Kriterien galten als absolute Kontraindikation zur Durchführung der elektrophysiologischen Untersuchung und der Katheterablation:

- bestehende Schwangerschaft einer Patientin,
- fieberhafte Infekte,
- Thromboplastinzeit TPZ < 30 %, bzw. international normalized ratio INR > 2,0.

Als Ausschlusskriterien für diese Studie wurden folgende Punkte festgelegt:

- Der Patient wurde bereits aufgrund isthmusabhängigem Vorhofflattern abladiert,
- der Patient wurde bereits einer MAZE-OP unterzogen,
- der Patient besitzt ein bekanntes angeborenes Herzvitium, das die Trikuspidalklappe betrifft (Trikuspidalklappenatresie, Z.n. Fontan-OP, Ebstein-Anomalie).

### 3.3

### 3.4 Statistische Analyse

Einzelergebnisse und Parameter sind im Text als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben und wurden mit Hilfe eines Mann-Whitney-Rangtestverfahrens verglichen. Kategorische Daten wurde dem  $\chi^2$ -Test mit Yates Fehlerverbesserung oder dem Fisher Test unterzogen. Unterschiede von  $p < 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Effizienz der Vorhofflatterablation

#### 4.1.1 Ergebnisse der Studie

##### 4.1.1.1 Erreichen des bidirektionalen Leitungsblockes

Der Endpunkt der Ablation, der bidirektionaler Isthmusblock, wurde bei 99 Patienten (99%) erreicht, verifiziert durch atriale Stimulation auf beiden Seiten nahe der Ablationslinie (siehe 3.1.4).

Bei einem Patienten mit anhaltendem Vorhofflattern konnte der bidirektionale Isthmusleitungsblock wegen ständig wieder anlaufendem Vorhofflimmern nicht nachgewiesen werden. In diesem Fall trat das Vorhofflimmern nach dem Beginn der Radiofrequenzablation mit einem 8mm-Elektrodenkatheter auf. Nachdem eine interne Kardioversion mittels eines temporären Kardioversions-Einschwemmkatheters (Alert®- Katheter) durchgeführt wurde, konnten in nur kurzen Sequenzen von Sinusrhythmus Kriterien für einen unidirektionalen Leitungsblock nachgewiesen werden. Ein kompletter bidirektionaler Leitungsblock konnte nicht verifiziert werden, da nach interner Kardioversion das Vorhofflimmern immer wieder unmittelbar begann und so die Stimulationsverfahren nicht durchgeführt werden konnten. Abgesehen von Vorhofflimmern ist bei diesem Patienten kein Rezidiv von typischem Vorhofflattern aufgetreten.

##### 4.1.1.2 Wechsel zum alternativen Kathetersystem (cross-over)

Nach 15 erfolglosen Radiofrequenzapplikationen wechselten elf Patienten (22%), die zuerst mit der gekühlten Ablationselektrode abladiert wurden, zum 8 mm-Elektrodenkatheter und konnten erfolgreich mit weiteren  $10,7 \pm 12,4$  Radiofrequenzapplikationen behandelt werden. Auf der anderen Seite mussten neun Patienten (18%), die zuerst mit dem 8 mm-Elektrodenkatheter behandelt wurden, den Wechsel zur gekühlten Ablationselektrode vollziehen, wobei davon acht Patienten (89%) dann erfolgreich mit zusätzlich  $11,5 \pm 9,7$  Applikationen abladiert wurden. Bei dem neunten Patienten konnten auch nach 15 weiteren Applikationen mit der gekühlten Ablationselektrode keine Doppelpotentiale in der Isthmusregion erzielt werden, so dass dann ein erneuter Wechsel zum 8 mm-Ablationskatheter vorgenommen wurde und nach neun weiteren Applikationen ( insgesamt 39 Applikationen) ein bidirektionaler Isthmusblock nachgewiesen werden konnte.

#### 4.1.1.3 Benutzung einer langen Schleuse für den Ablationskatheter

Bei 21 Patienten, die mit dem Katheter mit der vergrößerten Ablationselektrode, und bei 14 Patienten, die mit dem geschlossenen gekühlten Ablationssystem behandelt wurden, wurde eine lange gebogene Schleuse für den Ablationskatheter verwendet.

#### 4.1.1.4 Effizienz der Radiofrequenzablation

Die Analyse der Prozedurdaten der Ablation - die Gesamtzahl der Applikationen, Gesamtzeit der Applikationen, Ablationsdauer und Röntgendurchleuchtungszeit - zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Ablationskathetern (siehe Tabelle 2).

	<b>Gekühlter Ablationskathete r (n = 50)</b>	<b>8 mm- Elektrodenkatheter (n = 50)</b>	<b>p-Wert</b>
<i>RF Applikationen</i>	12,4 ± 11,3	12,9 ± 8,6	0,83
<i>Cross-over (n)</i>	11	9	0,66
<i>RF Applikationszeit (sec)</i>	905 ± 640	829 ± 605	0,58
<i>Ablationsdauer (min)</i>	41,7 ± 42,6	38,6 ± 27,3	0,69
<i>Röntgendurchleuchtungszeit (min)</i>	17,0 ± 18,7	15,7 ± 10,7	0,67

**Tabelle 2: Prozedurale Daten der Radiofrequenzablationen (Intention-to-Treat-Analyse)**

RF = Radiofrequenz

Auch die Anzahl der Patienten, die einen Wechsel zum jeweils anderen Ablationskatheter benötigten, war nicht signifikant unterschiedlich in den beiden Gruppen. Im Gegensatz dazu erbrachte die Analyse der Ablationsprozeduren ohne Cross-over-Patienten eine signifikant niedrigere Zahl der Radiofrequenzapplikationen bei den Patienten, die mit cooled-Tip-Katheter behandelt wurden. Die anderen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 3).

	<b>Gekühlter Ablationskatheter (n=39)</b>	<b>8 mm- Elektrodenkatheter (n=41)</b>	<b>p- Wert</b>
<i>RF Applikationen</i>	8.0 ± 3.1	9.8 ± 4.2	0.04
<i>RF Applikationszeit (sec)</i>	663 ± 244	582 ± 283	0.21
<i>Ablationsdauer (min)</i>	25.4 ± 15.4	29.9 ± 18.3	0.25
<i>Röntgendurchleuchtungszeit (min)</i>	10.5 ± 8.3	12.1 ± 6.0	0.33

**Tabelle 3: Ergebnisse der Radiofrequenzablationen ohne Cross-over-Patienten**

## 4.2 Ergebnisse der sekundären Endpunkte

### 4.2.1 Sicherheit der Ablation

Während der Radiofrequenzablation mit dem 8 mm-Elektrodenkatheter wurden in drei Fällen Gewebeverklebungen am Ablationskatheter gesehen, was bei keinem der Patienten aus der Gruppe mit der gekühlten Ablationselektrode vorkam.

Auf der anderen Seite war bei zwei Patienten während einer Applikation mit einer gekühlten Ablationselektrode mit 50 Watt ein „Pop“ zu hören, verbunden mit einem raschen und deutlichen Impedanzanstieg, der zur sofortigen Unterbrechung der Applikation führte. In einer prompten Untersuchung der Ablationskatheterspitzen wurden keine Verklebungen festgestellt, und echokardiographisch wurde ein Perikarderguss ausgeschlossen. Auch bei diesen Patienten wurde ein bidirektionaler Leitungsblock erreicht, indem man im weiteren bei einer maximalen Leistungsabgabe von 40 Watt blieb.

Bei einem Patienten, der mit einer vergrößerten Ablationselektrode behandelt wurde, entwickelte sich ein hochgradiger AV-Block, der eine nachfolgende Schrittmacherimplantation notwendig machte.

Außerdem wurde bei zwei Patienten, die mit dem 8 mm-Elektrodenkatheter ablatiert wurden, ein kleiner Perikarderguss im Herzecho nach der Behandlung und am Tag nach der Ablation gesehen. Dieser Perikarderguss konnte aber einen und zwei Monate nach Entlassung bei den Nachuntersuchungen nicht mehr nachgewiesen werden. In der Gruppe der gekühlten Ablationselektrode wurde bei den routinemäßigen Herzechos kein Perikarderguss festgestellt.

Es wurden keine Hinweise auf eine Thrombembolie oder andere ernste Komplikationen während der Untersuchung, während des Krankenhausaufenthaltes und in den Nachuntersuchungen der 100 Patienten gesehen.

#### 4.2.2 Medikation während der Radiofrequenzablation

Die Gabe von Sedativa und Analgetika richteten sich nach den individuellen Bedürfnissen und Wünschen der Patienten, um entspannt die Prozedur auf dem Untersuchungstisch durchzustehen, und wurde stufenweise, d.h. fraktioniert intravenös während der Untersuchung appliziert. Zur alleinigen Sedierung wurde der Wirkstoff Midazolam in Einzeldosen von 1 mg i.v. eingesetzt. Als Analgetikum wurde Fentanyl eingesetzt, dessen mögliche emetischen Nebenwirkungen mit 10 mg Metoclopramid i.v. prophylaktisch kupiert wurde. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der eingesetzten Substanzen sowie deren mittlere Dosierungen.

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für die Gabe von Sedativa oder Analgetika zwischen den beiden Ablationskathetergruppen.

	<b>8mm- Elektrodenkatheter</b>	<b>Gekühlte Ablationselektrode</b>	<b>p-Wert</b>
<i>Dosis Midazolam in mg</i>	1,7 ± 2,5	1,4 ± 3,0	0,55
<i>Dosis Fentanyl in mg</i>	0,07 ± 0,08	0,06 ± 0,12	0,41
<i>Häufigkeit Midazolam</i>	56%	38%	
<i>Häufigkeit Fentanyl</i>	60%	40%	
<i>Keine Medikation</i>	40%	56%	

**Tabelle 4: Sedierung und Analgesie**

#### 4.2.3 Nachuntersuchung der Studienpatienten

##### 4.2.3.1 Rezidive

Während einer mittleren Nachuntersuchungsperiode von  $8,3 \pm 4,1$  Monaten bekamen drei Patienten (6%) der 8mm-Elektrodenkatheter-Gruppe und ein Patient (2%) der gekühlten Elektrodenkatheter-Gruppe ein Rezidiv von typischem Vorhofflattern. Einer der Patienten mit Vorhofflatterrezidiv, der mit dem 8mm-Elektrodenkatheter bei der initialen Ablation behandelt wurde, erlebte nach 15 Applikationen einen Wechsel zum gekühlten Ablationskatheter. All diese Patienten unterzogen sich einer zweiten Ablation, in der dann der bidirektionale Isthmusblock komplettiert wurde. Diese Patienten sind seitdem rezidivfrei.

Zwei andere Patienten, bei denen ein Verdacht auf ein Rezidiv von typischem Vorhofflattern bestand, unterzogen sich einer erneuten elektrophysiologischen Untersuchung, bei der sich dann herausstellte, dass ein bidirektionaler Leitungsblock vorlag und atypisches Vorhofflattern als Ursache der Symptome diagnostiziert wurde.

#### 4.2.3.2 Vorhofflimmerinzidenz

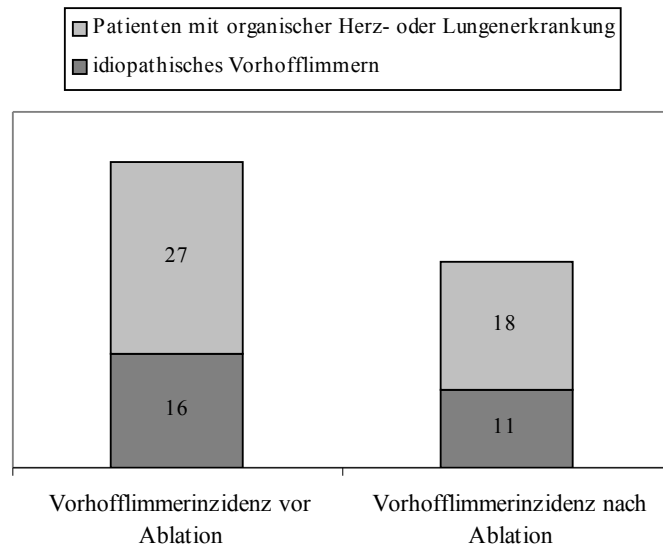
Vor der elektrophysiologischen Untersuchung war bei 43 % der Patienten das Vorliegen von intermittierenden Vorhofflimmern bekannt. Davon waren 24 (48%) Patienten in der 8mm-Elektrodenkatheter-Gruppe und 19 (38%) in der gekühlten Ablationskatheter-Gruppe betroffen.

Bei den Nachuntersuchungen, die im Mittel  $8,3 \pm 4,1$  Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus stattfanden, wurde bei 29 % der Patienten Vorhofflimmern festgestellt, entweder durch 12-Kanal-EKG, 24-Stunden-EKG oder durch den niedergelassenen Kardiologen. Von den 43 Patienten, die vor der Radiofrequenz-Ablation an Vorhofflimmern litten, war bei 27 (62,8%) Patienten eine organische Herz- und/oder Lungenerkrankung bekannt. Nach der Vorhofflatterablation wurde bei 29 Patienten Vorhofflimmern festgestellt, von denen 18 (65,5 %) Patienten an einer organischen Herz- und/oder Lungenerkrankung litten.

	<b>vorher</b>	<b>nachher</b>
<i>8 mm-Elektrodenkatheter</i>	48 %	28 %
<i>Gekühlte Ablationselektrode</i>	38 %	30 %

**Tabelle 5: Vorhofflimmerinzidenz**





**Abbildung 9 : Vorhofflimmerinzidenz vor und nach RF-Ablation von Vorhofflattern**

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Effizienz der Vorhofflatterablation

#### 5.1.1 Vergleich mit früheren Studien zu gekühlten Ablation

Einige frühere Studien über die Vorhofflatterablation mit gekühlter Ablationselektrode (32, 33) und Katheter mit vergrößerter Ablationselektrode (77) haben kürzere Ablationsdauer, weniger Röntgendurchleuchtungszeit und weniger Radiofrequenzapplikationen als in unserer Studie gezeigt. So erreichte die Gruppe um Jaïs aus Bordeaux im Jahr 2000 in einer ähnlichen Studie, in der die Effizienz von der Radiofrequenzablation von 4mm- Elektrodenkathetern im Vergleich zu einem gekühlten Ablationskatheter untersucht wurde, für die Applikationszahl  $5 \pm 3$ , für die Ablationsdauer  $27 \pm 16$  min und für die Fluoroskopiezeit  $9 \pm 6$  min in der Gruppe der gekühlten Ablationselektrode (32). Ein Jahr später veröffentlichte die gleiche Gruppe aus Bordeaux eine Studie, bei der 221 Patienten mit typischem Vorhofflattern mit einem gekühlten Elektrodenkatheter eine cavotrikuspidale Isthmusablation erhielten, und dabei waren die Zahlen der Ablationsdauer in Minuten ( $39 \pm 25$ ) und der Röntgendurchleuchtungszeit in Minuten ( $12 \pm 12$ ) etwas schlechter als die Werte der Studie im vorausgegangenen Jahr (33), aber immer noch besser als unsere Werte der gesamten 50 Patienten der Gruppe mit der gekühlten Ablationselektrode.

Wir haben in unserer Studie mehrere Sicherheitsapplikationen nach Erreichen des bidirektionalen Leitungsblockes gesetzt; dadurch lassen sich die etwas höheren Applikationszahlen erklären. Das wird auch ein Grund für die niedrigeren Rezidivraten nach Vorhofflatterablation sein, die wir in unserer Studie erreicht haben.

Es stellt sich die Frage, ob bei unserer Kathetertechnik der Energieoutput auch optimal genutzt wurde. Sieht man sich die Voreinstellungen bei dem gekühlten Ablationskatheter-System an, so benutzten wir ein maximales Energielimit von 50 Watt, so wie Jaïs et al. (32). Während der laufenden Radiofrequenzablation wurde der individuelle Energieoutput vorsichtig stufenweise manuell erhöht, und zwar immer mit Blick auf einen möglichen schnellen Abbruch der Applikation im Falle eines raschen Impedanzanstieges, mit dem Ziel, einen Energieoutput von 50 Watt zu erzielen und schnell einen Energieoutput von wenigstens 40 Watt bei jedem Patienten zu erhalten. Das ist vergleichbar mit der mittleren Energie von 40 bis 45 Watt, die in anderen Studien mit einer gekühlten Ablationselektrode erlangt wurde (32, 33).

Eine vor zwei Jahren von Demazumder et al. veröffentlichte Studie hatte in vitro eine unterschiedliche Effizienz bei verschiedenen gekühlten Ablationskathetern gezeigt, die abhängig vom Design des Ablationskatheters ist (13). Die Studie untersuchte das geschlossene gekühlte Radiofrequenzablationssystem mit zwei verschiedenen, offenen gekühlten Systemen und mit einem herkömmlichen Radiofrequenzkatheter. Es zeigte sich, dass jedes der gekühlten Systeme signifikant größere und tiefere Läsionen produzierte als das herkömmliche nicht-gekühlte Radiofrequenzsystem. Außerdem machten die offenen Modelle, bei denen an der Spitze des Katheters die Kühlflüssigkeit in den Blutkreislauf läuft, bei gleicher Fließgeschwindigkeit (20 cc/min) signifikant tiefere Läsionen als das geschlossene Kühlsystem, das wir in unserer Studie benutzt haben.

Allerdings könnten die Ergebnisse unserer Studie auch von der gewählten Flussgeschwindigkeit der Kühlflüssigkeit abhängen. Wir haben in unserer Studie eine Flussgeschwindigkeit von 33 ml/min gewählt, was fast doppelt so hoch ist wie die Flussgeschwindigkeit, die Jais et al. genutzt haben, nämlich 17 ml/min (32, 33). Man könnte also erwarten, dass die höhere Fließgeschwindigkeit in unserem geschlossenen gekühlten Ablationskatheter den Nachteil des geschlossenen Katheterdesigns kompensieren könnte.

Wir entschieden uns bei unserer Studie für das geschlossene gekühlte Radiofrequenz-Kathetersystem, da es das Risiko von einem unentdeckten Verschluss der Perfusionspore an der Katheterspitze durch Blutkoagel minimiert. So ein Verschluss kann zu einem uneinheitlichen Kühlungs- und Hitzeverhalten der Elektrodenspitze führen und das Risiko von Gewebeverklebungen und lokalen Aufsidungen des Blutes deutlich erhöhen. Außerdem wurde erst unlängst das geschlossene gekühlte Ablationssystem, das auch wir benutzten, in einer großen Studie für die Ablation von ventrikulären Tachykardien als sehr effizient und sicher beschrieben (6).

### **5.1.2 Vergleich mit früheren Studien zur Verwendung vergrößerter Ablationselektroden**

Die Effizienz von 8mm-Elektrodenkathetern bei der Vorhofflatterablation, beurteilt nach der Anzahl der Radiofrequenzapplikationen, der Ablationsdauer und der Röntgenzeit, ist schon als besser (77), als gleich gut (28, 57) und sogar als schlechter (71, 40) gegenüber unseren Ergebnissen aus dieser Studie beschrieben worden. Otomo hat 1998 in einer experimentellen Studie herausgearbeitet, dass eine größere Ablationselektrode mit einer größeren Elektroden-Blut-Grenzfläche eine höhere konvektive Kühlung der Elektrode durch das Blut erreicht, welche die Elektroden-Gewebe-Fläche abkühlt und die Abgabe von höherer Radiofrequenzenergie auf das Gewebe erlaubt, um dieselbe Temperatur der Elektroden-

Gewebe-Fläche zu erhalten (50, 23). Die Kühlung der größeren Elektrode durch das vorbeifließende Blut ermöglicht höhere Energieabgaben ohne eine rasche Widerstandserhöhung zu provozieren; dadurch wiederum erhöht sich die Grenzflächenerhitzung, und dadurch wird die Läsionsgröße deutlich erhöht.

Die höhere Effizienz und das größere verödete Areal der 8mm-Elektrodenkatheter können also durch eine verbesserte Konvektivkühlung größerer Ablationselektroden erklärt werden. Dies führt zu höherem Energieoutput und tieferen Läsionen während der Ablation in Regionen des Herzens mit hohem Blutfluss (50) wie der Gegend des Trikuspidalanulus. Diese Tatsache kann bei unserem günstigen Ergebnis mit dem 8 mm-Elektrodenkatheter mitgewirkt haben. Aus diesem Grund kann man diese Ergebnisse nicht einfach auf andere Ablationsgebiete im Herzen übertragen, an denen eventuell andere Flussgeschwindigkeiten des Blutes oder unterschiedliche Gewebe existieren.

Neben diesen wichtigen Faktoren ist es entscheidend, während der gesamten Ablationszeit einen guten und dichten Kontakt zwischen Gewebe und Ablationselektrode zu erhalten. Ein dichter Kontakt ist sowohl für die lokale Erhitzung wichtig als auch, um die optimale Läsionstiefe zu erhalten (50). Dieser Umstand scheint eine entscheidende Rolle bei der Radiofrequenzablation von typischem Vorhofflattern in der Isthmusregion zwischen dem Trikuspidalanulus und der Vena cava inferior zu spielen.

Der 8mm-Elektrodenkatheter, der in unserer Studie verwendet wurde, hat eine relativ harte steuerbare Kurve, die steifer ist als die des gekühlten Elektrodenkatheters unserer Studie oder der aus der Studie von Jaïs et al. (32, 33). Somit könnte ein gleichmäßiger dichter Gewebe-Elektroden-Kontakt für das vortreffliche Abschneiden des 8 mm-Elektrodenkatheters verantwortlich sein.

Eine andere Erklärung für die relativ hohe Effizienz der Katheter mit vergrößerter Ablationselektrode in unserer Studie wäre, dass bei fast 50 % der Patienten dieser Gruppe eine lange, gebogene Schleuse verwendet wurde, die den Kontakt zwischen Gewebe und Elektrode zusätzlich verbessert haben dürfte (47).

## 5.2 Sicherheit der Ablation

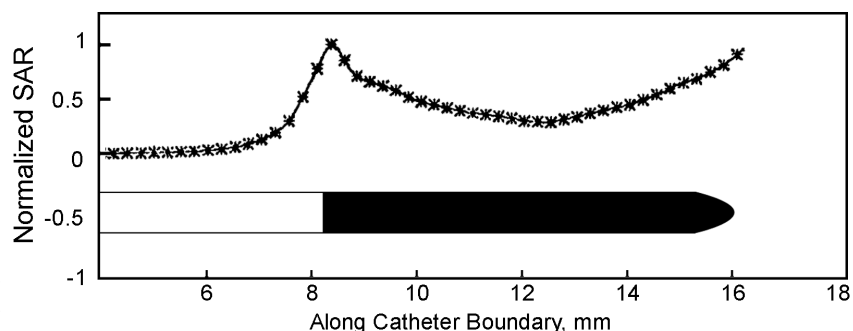
In unserer Studie ergaben sich außer dem einen Fall eines höhergradigen atrioventrikulären Blockes keine anderen ernsthaften Komplikationen.

Von dem Risiko, während der Radiofrequenzablation von typischem Vorhofflattern einen AV-Block zu induzieren, ist schon bei Benutzung von konventionellen 4 mm-Elektrodenkathetern berichtet worden (62, 3). Der AV-Block bei unserem Patienten könnte

dadurch begünstigt worden sein, dass in diesem Fall eine zweite Ablationsstrasse etwas septal von der ersten gezogen wurde, da die erste, die weiter lateral lag, keinen bidirektionalen Leitungsblock zur Folge hatte. Gerade von der septalen Ablation ist bekannt, dass sich die Gefahr einer AV-Überleitungsstörung erhöht. Des weiteren muss die Gefahr bei der 8mm-Elektrodenkatheterablation wohl noch höher eingeschätzt werden, da die Größe der einzelnen Läsionen grösser ist als bei den 4mm-Elektrodenkathetern.

In 6% der 8mm- Elektrodenkatheterablationen der aktuellen Studie wurde eine Gewebeverklebung an der Katheterspitze beobachtet.

Mirotznik et al. haben 1996 eine experimentelle Studie veröffentlicht, in der die Hitzeverteilung an der Elektrodenspitze von 4mm- und 8mm- Elektrodenkathetern während der Radiofrequenzablation untersucht wurde (42). Die Bewertung der 8mm- Elektrodenspitze offenbarte, dass es eine ausgeprägt ungleichmäßige Hitzeverteilung an der Ablationselektrode während einer Radiofrequenzablation gab. Das proximale Ende und das distale Ende werden höher erhitzt als der Rest der Elektrode (siehe Abb. 10).



**Abbildung 10: Messungen der Spezifische Absorptionsrate (SAR) für einen 8 mm – Elektrodenkatheter. Messungen entlang einer einzelnen Ebene (eine Hälfte der Elektrodenoberfläche) in einer Distanz zur Elektrodenoberfläche von 0,1mm. Aus Mirotznik 1996, S. 1061 (42)**

Außerdem besteht bei größeren Ablationselektroden die Gefahr, einen ungleichmäßigen Kontakt entlang der Elektrode, vor allem in der anatomisch inhomogenen Gegend des cavotrikuspidalen Isthmus, zu erhalten.

Der Temperatursensor unserer verwendeter 8 mm-Elektrode sitzt nahe am distalen Ende der Elektrode (vergleiche Abb. 7). Wegen der relativ großen Distanz kann eine intensive Erwärmung des proximalen Elektrodenendes fehlerhaft wahrgenommen werden (42). Dadurch kann eine massive Erwärmung zwischen dem Gewebe und dem proximalen Ende der Elektrode zustande kommen, die wiederum die Bildung von Blutkoagel unterstützen würde.

Da in diesem Fall nur ein kleines Areal der Elektrode involviert wäre, müsste auf die massive Erwärmung nicht notwendigerweise ein Impedanzanstieg erfolgen (1), und so kann diese Überwärmung eines Teils der Ablationselektrode unerkannt bleiben. Dieses Phänomen kann bei längeren Elektroden noch gravierender sein, da der Temperatursensor dann eine noch größere Distanz zum proximalen Areal der Elektrode hat (42) als bei 4 mm-Ablationselektroden. Also hat die Ungleichmäßigkeit der Hitzestruktur wichtige Auswirkungen für das Risiko, eine Koagelentstehung oder eine Thrombembolie zu bewirken, auch wenn die Läsionsform nicht unbedingt in Mitleidenschaft gezogen werden muss (42). Dadurch könnten die Verklebungen an der Katheterspitze unserer Studie herrühren. Auf der anderen Seite wurde in 4% der Fälle, die wir mit der gekühlten Ablationselektrode behandelt haben, ein „Pop“ gehört, welches wohl auf eine aufkochende Überhitzung des Blutes herrührte und ohne nachweisbare Konsequenzen blieb. Der Kühlfluss hält zwar eine niedrige Grenzflächentemperatur zwischen Gewebe und Elektrode aufrecht, aber dennoch könnte auch hier eine Überhitzung innerhalb des Gewebes auftreten.

### 5.3 Schmerzen während der Radiofrequenzablation

Wie in Tabelle 4 ersichtlich, ergeben sich keine signifikanten Unterschiede für die Gabe von Sedativa und Analgetika zwischen den beiden Ablationskathetergruppen, es scheinen die beiden Ablationssysteme also für die Patienten gleichermaßen schmerzhaft zu sein. Die Begleitumstände der Untersuchung sind identisch, d.h. die Patienten müssen auf dem Rücken lange ruhig liegen bleiben, die Unterlage ist hart, da der Untersuchungstisch röntgenstrahlendurchlässig sein muss, und während der Radiofrequenzablation können Schmerzen und Brennen im Brustbereich auftreten. Die Schmerzmittel- und Sedativagabe richtete sich zum einen nach den individuellen Bedürfnissen und Wünschen der Patienten, andererseits lag es im Ermessen des Untersuchers, ob und in welcher Dosierung Medikamente eingesetzt wurden.

Es wurde kein detaillierter Schmerzfragebogen verwendet, auch wurde die Schmerzmeldung der Patienten bzw. der Wunsch nach Analgesie oder Sedierung des Patienten nicht skaliert zum Ausdruck gebracht.

### 5.4 Rezidivrate

Mit einer Gesamtzahl von 4% Rezidive bei einer Nachuntersuchungsperiode von  $8,3 \pm 4,1$  Monaten sind unsere Ergebnisse besser als die der meisten anderen Publikationen über

cavotrikuspidale Isthmusablation bei typischem Vorhofflattern. So gibt es Autoren, die über Rezidivzahlen von 7-10 % berichten (25, 70) und sogar von 0-25% (71), und Autoren, die ähnliche Zahlen haben wie wir in unserer Studie (32, 33).

Wenn man unsere Zahlen mit retrospektiven früheren Ergebnissen aus unserem Haus vergleicht (63), so sieht man, dass unsere jetzige Studie deutlich niedrigere Rezidivzahlen präsentiert. Die retrospektive Studie von Schmieder et al. untersuchte 363 Patienten, die sich von Oktober 1998 bis Juni 2002 im Deutschen Herzzentrum München einer Radiofrequenzablation bei typischem Vorhofflattern unterzogen. Es wurden 343 von den 363 ursprünglich abladierten Patienten in einem Zeitraum von  $496 \pm 335$  Tagen nachuntersucht. Bei 10 % der Patienten wurde ein Rezidiv von typischem Vorhofflattern entdeckt. Diese höhere Rezidivzahl als in unserer jetzigen Studie lässt sich durch verschiedene Punkte erklären. Zum einen wurden in der Studie von Schmieder et al. auch Ablationskatheter mit 4 mm - Elektrodenspitze verwendet, und es ist bekannt, dass Radiofrequenzablationen mit 4 mm - Elektrodenkathetern bei typischem Vorhofflattern höhere Rezidivzahlen haben als solche mit 8 mm -Elektrodenkathetern (77).

In unserer Studie wurde außerdem ein Abbruch einer Applikation nach 10 bis 12 Sekunden gefordert, wenn diese ineffektiv erschien. Diese Studienanforderung könnte zu einer Optimierung des Katheteranpressdrucks geführt haben und damit vermutlich zu tieferen Läsionen. In der Studie von Schmieder et al. gab es keine gemeinsamen Abbruchkriterien einer Applikation, da diese Studie retrospektiv ausgewertet wurde.

Die niedrigen Rezidivzahlen von 4 % liegen vermutlich auch an dem sehr gründlichen Mapping der Ablationslinie und an der genauen Untersuchung der Aktivationssequenzen, die direkt neben der Ablationslinie liegen. Des weiteren könnte die geforderte Wartezeit von 20 Minuten das Aufdecken einer sich langsam erholenden Isthmusleitung ermöglicht haben.

#### **5.4.1 Inzidenz von Vorhofflimmern**

Eine enge Beziehung zwischen dem Auftreten von typischem Vorhofflattern und Vorhofflimmern ist schon länger bekannt und wurde anhand von einem 12-Kanal Holter Monitoring System (39) und elektrophysiologischen Studien (79) demonstriert. Patienten, die an typischem Vorhofflattern erkrankt sind, haben eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern (53, 44). Dies könnte durch die den beiden Rhythmusstörungen gemeinsam zu Grunde liegenden disponierten kardialen Grunderkrankungen begründet sein. Verschiedene Studien zeigen, dass typisches Vorhofflattern Vorhofflimmern induzieren kann (11). Es ist außerdem bekannt, dass eine isthmusgeführte Radiofrequenzablation zur Behandlung von typischem

Vorhofflattern eine Reduktion von schon vorher bekannten Vorhofflimmern herbeiführen kann (17, 74, 27, 36). In unserer Studie errechnete sich eine Reduktion um ein Drittel. Nach der Radiofrequenzablation haben wir eine Vorhofflimmerinzidenz von 29% festgestellt. Diese Zahlen lassen sich neben denen anderer Publikationen als gleichwertig stellen.

Aus einer Untersuchung von Hsieh et al. aus dem Jahre 2002 geht hervor, dass ein Drittel der Patienten nach Vorhofflatterablation Vorhofflimmern entwickelt (25). Diese Gruppe unterscheidet noch zusätzlich einen frühen Beginn des Vorhofflimmerns (weniger als drei Monate nach Radiofrequenzablation) und einen späten Beginn (mehr als drei Monate nach Ablation). Ein vor der Radiofrequenzablation bekanntes Vorhofflimmern und ein während der Untersuchung durch atriale Stimulation auslösbares Vorhofflimmern erhöhen die Wahrscheinlichkeit der Vorhofflimmerinzidenz nach der Ablation.

Auch unsere Arbeitsgruppe beschreibt an 363 Patienten retrospektiv die Vorhofflimmerinzidenz nach Radiofrequenzablation bei typischem Vorhofflattern mit einem prozentualen Anteil von 33%, wobei vor der Radiofrequenzablation bei 55% der Patienten paroxysmales Vorhofflimmern bekannt war (63). Also war auch hier die Inzidenz von Vorhofflimmern nach der Radiofrequenzablation von typischem Vorhofflattern signifikant gesunken.

Unsere Ergebnisse bestätigen insofern die Ergebnisse anderer Gruppen, die zeigen, dass eine cavotrikuspidale Isthmusablation bei typischem Vorhofflattern die Inzidenz von schon vorher bekannten Vorhofflimmern deutlich senken.



## 5.5 Diskussion der Methode

### 5.5.1 Katheterdesign

Wir haben für unsere Studie ein geschlossenes Perfusionskatheter-System eines Herstellers für die gekühlte Radiofrequenzablation benutzt. Daher lassen sich unsere Ergebnisse nicht so ohne weiteres auf andere Katheterdesigns, wie zum Beispiel auf einen offen perfundierenden Katheter übertragen, bei dem die Kühlflüssigkeit an der Spitze des Katheters in den Blutkreislauf gelangt.

Desgleichen wurde mit einem 8 mm-Elektrodenkatheter eines Herstellers in unserer Studie gearbeitet. Dieser zeichnet sich durch eine relativ hohe Kurvensteifigkeit und Rotationsstabilität und durch nur einen Thermistor an der Spitze aus.

Besonders in Bezug auf Komplikationen könnten sich bei den verschiedenen Katheterdesigns unterschiedliche Probleme zeigen. Aber auch die Läsionsgröße und damit die Effizienz der Behandlung ist abhängig vom Katheterdesign (13).

### 5.5.2 Hilfsmittel

In unserer Studie wurde bei 36 % der Patienten eine lange Schleuse für den Ablationskatheter genutzt. Dabei wurden zwei verschiedene Schleusendesigns verwendet (Daig Fast-Cath, 8F, 135° Curve; Daig Fast-Cath, 8F, SR0). Es lag im Ermessen des Untersuchers, ob und in welchem Stadium der Behandlung er eine lange, gebogene Schleuse bei einem Patienten einsetzte.

In der Literatur wird berichtet, dass die Radiofrequenzablation mit einem 8 mm-Elektrodenkatheter in Kombination mit einer langen, gebogenen Schleuse eine sichere und effiziente Behandlung von typischem Vorhofflattern ist (47).

Da in der Gruppe der Patienten mit dem 8mm-Elektrodenkatheter bei 44% und bei der Gruppe mit dem gekühlten Radiofrequenzkatheter nur bei 28% der Patienten eine lange Schleuse genutzt wurde, besteht eine Ungleichverteilung von diesem Hilfsmittel.

Da in den seltensten Fällen die lange Schleuse vom Anfang der Radiofrequenzablation an benutzt wurde, kann keine Aussage zur Effizienz einer langen Schleuse bei Radiofrequenzablation von typischem Vorhofflattern gemacht werden. Meist entschieden sich die jeweiligen Untersucher erst im Verlauf einer Ablation für eine lange, gebogene Schleuse, und zwar dann, wenn sich die Führung des Ablationskatheters als besonders schwierig erwies, also bei Patienten, die schon von vornherein etwas mehr Applikationen bis zum Erreichen des

bidirektionalen Leitungsblockes des Isthmus benötigten. Die klare Beantwortung der Frage, ob eine lange Schleuse Einfluss auf die Applikationszahl nimmt, lässt sich unter diesem Studiendesign also nicht beantworten.

### 5.5.3 Verwendung eines für die Untersucher unbekanntem Ablationssystem

Der Gebrauch des Systems der gekühlten Ablationselektrode war den meisten der fünf erfahrenen Untersucher zu Beginn unbekannt. Deshalb stellt sich die Frage, ob ein Lernvorgang im Umgang mit diesem System im Verlauf der Studie die Applikationszahlen senkte und damit die Effizienz stieg.

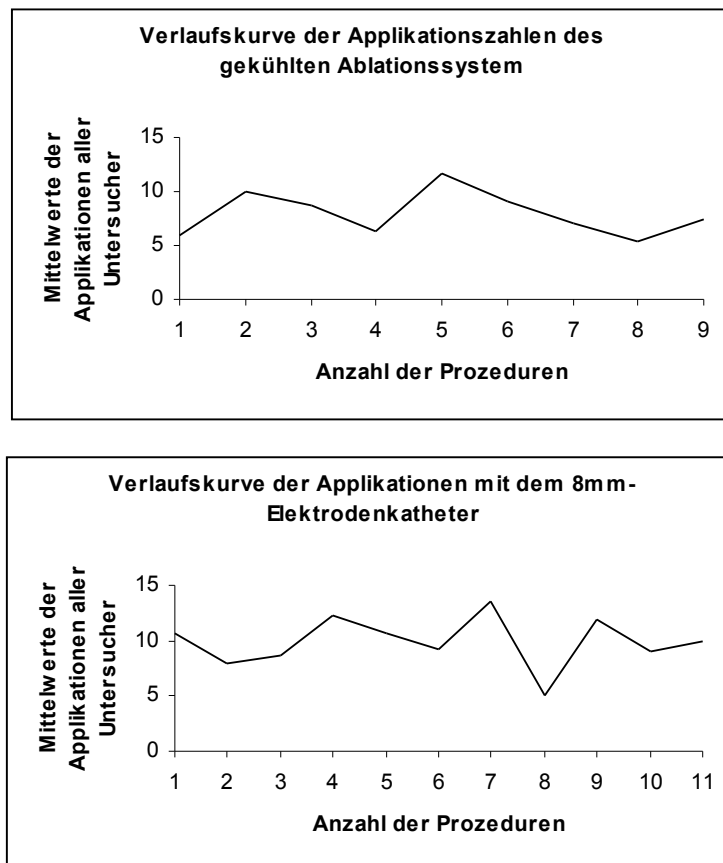


Abbildung 11

Betrachtet man die Daten mittels einer linearen Regressionsanalyse, so ergibt sich der Korrelationskoeffizient  $r = 0,013$ . Das spricht dafür, dass sowohl für die Kurve mit dem gekühlten Ablationssystem, als auch für die Werte mit dem 8 mm-Elektrodenkatheter kein

Lerneffekt vorhanden ist. Das erklärt sich einerseits durch die langjährige Erfahrung aller Untersucher mit dem 8 mm - Elektrodenkatheter und dem Ablationssystem, andererseits vermutlich durch die langjährige Erfahrung mit verschiedenen Kathetersystemen der Untersucher.

#### **5.5.4 Geringer Studienumfang**

Das Studiendesign ist natürlich vorrangig auf den primären Endpunkt der Studie, nämlich die Effizienz der Radiofrequenzablation bei typischem Vorhofflattern konzipiert. Für verbindliche Aussagen zu sekundären Endpunkten ist der Studienumfang mit 100 Patienten zu gering.

#### **5.5.5 Interessenkonflikt**

Wir haben eine klinisch randomisierte prospektive Studie entworfen und durchgeführt, die nicht von einer Firma gesponsert wurde. Die Untersucher unterhielten keine finanziellen Beziehungen zu den Herstellerfirmen der Kathetersysteme.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adragao P, Parreira L, Morgado F. Temperature guided radiofrequency catheter ablation: Sudden increase in catheter tip temperature as a marker of coagulum formation without abrupt impedance rise. *PACE* 1996;19:652
2. Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJC. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. The leading circle concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res* 1977; 41:9-18
3. Anselme F, Klug D, Scanu P, Poty H, Lacroix D, Kacet S, Cribier A, Saoudi N. Randomized comparison of two targets in typical atrial flutter ablation. *Am J Cardiol* 2000;85:1302-1307
4. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C, McGowan N, Friedman PL. Therapy of refractory symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter: A stayed care approach with new antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:698-707
5. Calkins H, Leon AR, Deam AG, Kalbfleisch SJ, Langberg JJ, Morady F. Catheter ablation of atrial flutter using radiofrequency energy. *Am J Cardiol.* 1994;73:353-356
6. Calkins H, Epstein A, Packer D, Arria A, Hummel J, Gilligan D, Trusso J, Carlson M, Luceri R, Kopelman H, Wilber D, Wharton M, Stevenson W. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with structural heart disease using cooled radiofrequency energy: results of a prospective multicenter study. Cooled RF Multi Center Investigators Group. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1905-1914
7. Campbell RWF. Pharmacologic therapy of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1008-1012
8. Cauchemez B, Haissaguerre M, Fischer B, Thomas O, Clementy J, Coumel P. Electrophysiological effects of catheter ablation of inferior vena cava-tricuspid annulus isthmus in common atrial flutter. *Circulation.* 1996;93:284-294
9. Cosio FG, Goicolea A, Lopez-Gil M, Arribas F, Barroso JL, Chicote R. Atrial endocardial mapping in the rare form of atrial flutter. *Am J Cardiol.* 1990;66:715-720
10. Cosio FG, Lopez-Gil M, Goicolea A. Radiofrequency modification of the critical isthmus in atrial flutter. *Eur Heart J* 1991;12:369

11. Cox JL, Canavan T, Schleussler RB, Cain ME, Lindsay BD, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation, II : intraoperative electrophysiologic mapping and description of electrophysiologic basis of atrial flutter and fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:406-426
12. Demazumder D, Mirotznik MS, Schwartzman D. Biophysics of radiofrequency ablation using an irrigated electrode. *J Interv Card Electrophysiol* 2001 Dec;5(4):377-389
13. Demazumder D, Mirotznik MS, Schwartzman D. Comparison of irrigated electrode designs for radiofrequency ablation of myocardium. *J Interv Card Electrophysiol* 2001 Dec;5(4):391-400
14. Diner BM. Anticoagulation or Antiplatelet Therapy for non-rheumatic Atrial Fibrillation and Flutter. *Ann Emerg Med.* 2003;41:141-143
15. Feld GK, Fleck P, Chen PS, Boyce K, Bahnson TD, Stein JB, Calisi CM, Ibarra M. Radiofrequency catheter ablation for the treatment of human type 1 atrial flutter. *Circulation.* 1992;86:1233-1240
16. Feld G, Fujimura O, Green U, Mazzola F. Radiofrequency catheter ablation of human type 1 atrial flutter—comparison of results with 8 mm versus 4 mm tip ablation catheter. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:169A.
17. Feld GK. New approaches for the management of atrial fibrillation: role of ablation of atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999 Sep;10(9):1188-1191
18. Fischer B, Haissaguerre M, Garrigues S, Poquet F, Gencel L, Clementy J, Markus FI. Radiofrequency catheter ablation of common atrial flutter in 80 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:1365-1372
19. Gonska BD, Raab J. Hochfrequenzablation von Vorhofflattern. In: Neunzner J, Pitschner HF. *Vorhofflimmern Vorhofflattern.* Steinkopff Darmstadt 2000, S. 196-211
20. Grönefeld GC, Li YG, Bender B, Hohnloser SH. Pharmakologische Therapie von Vorhofflimmern/ Vorhofflattern. In: Neunzner J, Pitschner HF. *Vorhofflimmern Vorhofflattern.* Steinkopff Darmstadt 2000, S. 65-77
21. 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. *PACE* 1989;12:962-976

22. Haines DE, Verow AF. The impedance rise during radiofrequency ablation in vivo is prevented by maintaining an electrode tip temperature below the boiling point. *Circulation* 1989;80(Suppl II):II-42
23. Haines DE. Pathophysiology of radiofrequency lesion formation and the role of energy modalities. In Zipes DP, Haïssaguerre M. *Catheter Ablation of Arrhythmias*. Second Edition. Futura Publishing Co., Inc Armonk, NY, 2002; S. 67-88
24. Harvey M, Kim YN, Sousa J, El-Atassi R, Morady F, Calkins H, Langberg JJ. Impedance monitoring during radiofrequency catheter ablations in humans. *PACE* 1992; 15:22-27
25. Hsieh MH, Tai CT, Chiang CE, Tsai CF, Yu WC, Chen YJ, Ding YA, Chen SA. Recurrent atrial flutter and atrial fibrillation after catheter ablation of the cavotricuspid isthmus: a very long-term follow-up of 333 patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2002 Dec;7(3):225-31
26. Huang S, Cuenoud H, TandeGuzman W. Increase in the lesion size and decrease in the impedance rise with a saline infusion electrode catheter for radiofrequency catheter ablation. *Circulation* 1989;80(4):II-324 (abstract)
27. Huang DT, Monahan KM, Zimetbaum P, Papageorgiou P, Josephson ME. Hybrid pharmacologic and ablative therapy: A novel and effective approach for the management of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:462-469
28. Iesaka Y, Takahashi A, Goya M, Yamane T, Tokunaga T, Amemiya H, Fujiwara H, Nitta J, Nogami A, Aonuma K, Hiroe M, Marumo F, Hiraoka M. High energy radiofrequency catheter ablation for common atrial flutter targeting the isthmus between the inferior vena cava and tricuspid valve annulus using a super long tip electrode. *PACE*. 1998;21:401-409
29. Inoue H, Toda I, Saihara S, Sugimoto T. Further observations on entrainment of atrial flutter in the dog. *Am Heart J* 1989;118:467-474
30. Isber N, Restivo M, Gough WB, Yang H, el-Sherif N. Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. Cryothermal termination from the epicardial site of the slow zone of the reentrant circuit. *Circulation* 1993;87:1649-1660
31. Jaïs P, Haïssaguerre M, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Lavergne T, Lafitte S, Le Mouroux A, Fischer B, Clémenty J. Successful irrigated tip catheter ablation of

- atrial flutter resistant to conventional radiofrequency ablation. *Circulation*. 1998;98:835–838
32. Jaïs P, Shah DC, Haïssaguerre M, Hocini M, Garrigue S, Le Métayer P, Clémenty J. Prospective randomized comparison of irrigated-tip versus conventional-tip catheters for ablation of common flutter. *Circulation* 2000;101:772-776
  33. Jaïs P, Hocini M, Gillet T, Shah D, Haissaguerre M, Yamane T, Deisenhofer I, Garrigue S, Le Métayer P, Roudaut R, Clémenty J. Effectiveness of irrigated tip catheter of common atrial flutter. *Am J Cardiol* 2001;88:433-435
  34. Kalbfleisch SJ, Langberg JJ Catheter ablation with radiofrequency energy: Biophysical aspects and clinical applications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1992;3:173-186
  35. Kalman JM, Olgin JE, Saxon LA, Lee RJ, Scheinman MM, Lesh MD. Electrocardiographic and electrophysiologic characterization of atypical atrial flutter in man. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997;8:121–144
  36. Katriotis D, Iliodromitis E, Fragakis N, Adamopoulos S, Kremastinos D. Ablation therapy of type I atrial flutter may eradicate paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 1;78(3):345-7
  37. Klein GJ, Guiraudon GM, Sharma AD, Milstein S. Demonstration of macroreentry and feasibility of operative therapy in the common type of atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1986;57:587-591
  38. Klein H, Werner PC. Atrial pacing in the acute treatment of atrial flutter. In:Waldo AL, Touboul P. *Atrial flutter: Advances in mechanism and management*. Armonk, NY, Futura Publishing Company Inc 1996, 375-386
  39. Kolb C, Nurnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes during a 12-lead Holter monitoring system. *Am J Cardiol* 2001;88:853-857
  40. Lagrange A, Lagrange P, Arentz T, Boveda S, Defaye P, Virot P, Blanc P. Interest of irrigated tip catheters compare to 8 mm tip catheters for ablation of typical atrial flutter (abstr). *Eur Heart J* 2000;21:351
  41. Langberg JJ, Lee MA, Chin MC, Rosenqvist M. Radiofrequency catheter ablation: the effect of electrode size on lesion volume in vivo. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1990;13:1242–1248

42. Mirotznik MS, Schwartzman D. Nonuniform heating patterns of commercial electrodes for radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:1058-62
43. 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*. 1995;91:2264–2273
44. Nagagawa H, Lazzara R, Khastgir T, Beckman K, McClelland J, Imai S, Pitha J, Becker A, Arruda M, Gonzalez M, Widman L, Rome M, Neuhauser J, Wang X, Calame J, Goudeau, Jackman WM. Role of the tricuspid annulus and the eustachian valve/ridge on atrial flutter. Relevance to the catheter ablation of the septal isthmus and a new technique for rapid identification of ablation success. *Circulation* 1996;94:407-424
45. Natale A, Newby K, Pisano E, Leonelli F, Fanelli R, Potenza D, Beheiry S, Tomassoni G. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35/7:1898-1904
46. Ndrepepa G, Zrenner B, Deisenhofer I, Karch M, Schneider M, Schreieck J, Schmitt C. Relationship between surface electrocardiogram characteristics and endocardial activation sequence in patients with typical atrial flutter. *Z Kardiol* 2000;89:527-537
47. Obergassel L, Meyer zu Vilsendorf D, Strunk-Müller C, Stoll M, Gietzen F, Leuner C, Kuhn H. Hochfrequenzablation von typischem Vorhofflattern: Ergebnisse bei Verwendung langer Schleusen in Kombination mit 8-mm-Spitzenelektroden. *Z Kardiol* 2000;89:358
48. Olgin JE, Kalman JM, Fitzpatrick AP, Lesh MD. Role of right atrial endocardial structures as barriers to conduction during human type 1 atrial flutter: activation and entrainment mapping guided by intracardiac echocardiography. *Circulation*. 1995;92:1839-1848
49. Organ LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976;39:69-76
50. Otomo K, Yamanashi WS, Tondo C, Antz M, Bussey J, Pitha JV, Arruda M, Nakagawa H, Wittkamp FHM, Lazzara R, Jackman WM. Why a large tip



- electrode makes a deeper radiofrequency lesion: effects of increase in electrode cooling and electrode-tissue interface area. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:47–54
51. Peters RW, Weiss DN, Carliner NH, Feliciano Z, Shorofsky SR, Gold MR. Overdrive Pacing for atrial flutter. *Am J Cardiol* 1994 Nov 15;74(10):1021-1023
  52. Poty H, Saoudi N, Abdel Aziz A, Nair M, Letac B. Radiofrequency catheter ablation of type I atrial flutter: prediction of late success by electrophysiological criteria. *Circulation.* 1995;92:1389-1392
  53. Poty, H., Saoudi, N., Nair, M., Anselme, F., Letac, B. Radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: further insights into the various types of isthmus block: application to ablation during sinus rhythm. *Circulation* 1996;94:3204-3213
  54. Reidenbach HD. *Hochfrequenz- und Lasertechnik in der Medizin.* Springer, Berlin Heidelberg New York, 1983
  55. Reithmann C, Dorwarth U, Dugas M, Hahnefeld A, Ramamurthy S, Remp T, Steinbeck G, Hoffmann E. Risk factors for recurrence of atrial fibrillation in patients undergoing hybrid therapy for antiarrhythmic drug-induced atrial flutter. *European Heart Journal* 2003;24:1264-1272
  56. Reth J, Kruschwitz H, Müllenborn D. *Grundlagen der Elektrotechnik.* Vieweg & Sohn 1986, Braunschweig, Wiesbaden
  57. Rodriguez LM, Nabar A, Timmermans C, Wellens HJ. Comparison of results of an 8 mm split-tip versus a 4 mm tip ablation catheter to perform radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *Am J Cardiol* 2000 Jan 1;85(1):109-12
  58. Saoudi N, Mouton-Schleiffer D, Letac B. Direct catheter fulguration of atrial flutter. *Lancet.* 1987 Sep 5;2(8558):568-9
  59. Saoudi N, Poty H, Anselme F, Letac B. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics of antidromic type I atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1995;18:257
  60. Saoudi N, Nair M, Abdelaziz A, Poty H, Daou A, Anselme F, Letac B. Electrocardiographic patterns and results of radiofrequency catheter ablation of clockwise type I atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996;7:931-942

61. Saumarez RC, Parker J, Camm J. Geometrically accurate activation mapping of the atrioventricular node region during surgery. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:601-606
62. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23:1020-8
63. Schmieder S, Ndrepepa G, Dong J, Zrenner B, Schreieck J, Schneider MA, Karch MR, Schmitt C. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2003 May;24(10):956-962
64. Schoels W, Gough WB, Restivo M, El Sherif N. Circus movement atrial flutter in the canine sterile pericarditis model. *Circ Res.* 1990;67:35-50
65. Schumacher B, Pfeiffer D, Tebbenjohanns J, Lewalter T, Jung W, Lüderitz B. Acute and long-term effects of consecutive radiofrequency applications on conduction properties of the subeustachian isthmus in type I atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:152–163
66. Schwartzman D, Callans DJ, Gottlieb CD, Dillon SM, Movsowitz C, Marchlinski FE. Conduction block in the inferior vena caval-tricuspid valve isthmus: association with outcome of radiofrequency ablation of type I atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1519-31
67. Shah, D. C., Jais, P., Haissaguerre, M., Chouairi, S., Takahashi, A., Hocini, M., Garrigue, S., Clementy, J. Three-dimensional mapping of the common atrial flutter circuit in the right atrium. *Circulation* 1997;96:3904-3912
68. Shah DC, Takahashi A, Jaïs P, Hocini M, Clémenty J, Haïssaguerre M. Local electrogram based criteria of cavotricuspid isthmus block. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1999;10:662–669
69. Singh, BN. Acute conversion of atrial flutter and fibrillation: Direct current cardioversion versus intravenously administered pure class III agents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:391-393
70. Spitzer SG, Karolyi L, Richter P, Ebert HH, Otto T. Gekühlte Isthmus-Ablation zur kurativen Behandlung von typischem Vorhofflattern. *Z Kardiol* 2000;89:351
71. Spitzer SG, Karolyi L, Hansen C, Otto T. Primary closed cooled tip ablation vs. conventional 8mm tip RF ablation in 130 patients with typical atrial flutter. *Circulation* 2001;17(suppl II):II-716

72. Tabucchi T, Okumura K, Matsunaga T, Tsunoda R, Jougasaki M, Yasue H. Linear ablation of the isthmus between the inferior vena cava and the tricuspid annulus for the treatment of atrial flutter: a study in the canine atrial flutter model. *Circulation*. 1995;92:1312-1319
73. Tai CT, Chen SA, Chiang CE, Lee SH, Wen ZC, Huang JL, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Lin YJ, Ding YA, Chang MS. Long-term outcome of radiofrequency catheter ablation for typical atrial flutter: risk prediction of recurrent arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9:115–121
74. Tai CT, Chiang CE, Lee SH, Chen YJ, Yu WC, Feng AN, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Persistent atrial flutter in patients treated for atrial fibrillation with amiodarone and propafenone : Electrophysiologic characteristics, radiofrequency catheter ablation and risk prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1180-1187
75. Trappe HJ, Pfitzner P. Conversion rate and prevention of recurrence of paroxysmal and sustained atrial fibrillation or atrial flutter with verapamil/quinidine . *Med Klin (Munich)*. 1996 Oct 15;91(10):617-25 7  
6  
.
77. Tsai, C.-F., Tai, C.-T., Yu, W.-C., Chen, Y.-J., Hsieh, M.-H., Chiang, C.-E., Ding, Y.-A., Chang, M.-S., Chen, S.-A. Is 8-mm more effective than 4-mm tip electrode catheter for ablation of typical atrial flutter? *Circulation* 1999;100:768-771
78. Vedel J, Frank R, Fontaine G, Fournial JF, Grosgeat Y. Bloc auriculo-ventriculaire intrahisien definitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite. *Arch Mal Coeur* 1979;72:107-112
79. Waldo AL, Cooper AL. Spontaneous onset of type I atrial flutter in patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:707-712
80. Waldo A., Treatment of atrial flutter. *Heart* 2000 August;84(2):227-232. Review
81. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, Drew BJ, Saxon LA, Lee RJ, Lesh MD, Scheinman MM. Risk of thromboembolism in chronic atrial flutter. *Am J Cardiol* 1997;79:1043-1047
82. Wittkampf FH, Hauer RN, Robles de Medina EO. Radiofrequency ablation with a cooled porous electrode catheter. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:17