

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Deutsches Herzzentrum München und I. Medizinische Klinik
der Technischen Universität München**

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

**Evaluation myokardialer Läsionen nach epikardialer
Mikrowellenablation durch ein dreidimensionales
Mappingsystem im Tiermodell**

Ferdinand Ludwig Kübler

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. Priv.-Doz. Dr. I. V. Deisenhofer

2. Univ.-Prof. Dr. K.-L. Laugwitz

3. Univ.-Prof. Dr. Dr. S. Engelhardt

Die Dissertation wurde am 17.4.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 16.6.2010 angenommen.

meinen geliebten Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	5
1.1	Moderne 3D-Mapping- und Ablationsgeräte	6
1.2	Pathophysiologie von Vorhofflimmern	8
1.3	Epidemiologie von Vorhofflimmern	8
1.4	Therapie von Vorhofflimmern	9
1.4.1	Medikamentöse Therapie	9
1.4.2	Ablation von Vorhofflimmern.....	10
1.4.2.1	Endokardiale Katheterablationsverfahren	11
1.4.2.2	Epikardiale Ablation bei herzchirurgischen Eingriffen.....	12
1.5	Zielsetzung der Arbeit	14
2	<i>Material und Methoden</i>	16
2.1	Versuchsaufbau	16
2.1.1	Kathetersystem CARTO XP™ QwikMap™ und Ablationsgerät	16
2.1.1.1	Elektrophysiologische Untersuchung mittels 3-D Mappingtechnologie.....	16
2.1.1.1.1	Der QwikStar™ - Katheter	17
2.1.1.1.2	Das Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™	17
2.1.1.1.2.1	Technische Grundlagen	18
2.1.1.1.2.2	Die Benutzeroberfläche von CARTO XP™	21
2.1.1.1.2.3	Mapping mit CARTO XP™ QwikMap™	22
2.1.2	Das Ablationsgerät	23
2.1.2.1	Der Mikrowellengenerator	24
2.1.2.2	Das Applikationsgerät	24
2.2	Versuchsablauf	25
2.2.1	Vorbereitung der Operation.....	25
2.2.2	Fixierung der Stimulationsdrähte und Stimulationstechniken	26
2.2.3	Mapping und Ablation	28
2.3	Histologische Evaluation	29
2.3.1	Präparat	29
2.3.2	Schnittansatz und Schnitttechnik	30
2.3.3	Färbungen	30
2.3.4	Systematische Beurteilung der Läsion.....	31
3	<i>Ergebnisse</i>	33

3.1	Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen	33
3.1.1	Elektroanatomischer Befund nach epikardialer Mikrowellenablation	35
3.2	Die histologische Evaluation	41
3.2.1	Spezifische Veränderungen im Vorhofmyokard.....	42
3.2.2	Die Ergebnisse der Histologie im Kontext elektrophysiologischer Resultate	44
3.3	Auswertung der Elektroanatomischen Daten mit Carto XP™ QwikMap™	45
4	Diskussion	47
4.1	Der Versuchsaufbau	47
4.2	Bewertung und Interpretation der Ergebnisse aus der elektrophysiologischen Untersuchung.....	49
4.3	Bewertung und Interpretation der Ergebnisse aus der histologischen Untersuchung	51
4.4	Das Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™	53
4.5	Limitationen der Arbeit	54
4.5.1	Limitationen im Versuchsaufbau	54
4.5.2	Limitationen der Histologie als Untersuchungsmethode.....	55
4.6	Ausblick auf zukünftige Technologien und Therapieansätze	56
4.6.1	Entwicklungen in der interventionellen Kardiologie.....	56
4.6.2	Entwicklungen in der Chirurgie	57
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	60
7	Danksagung	64
8	Lebenslauf	65

1 Einleitung

Ablationsverfahren sind die derzeit innovativste Therapie in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Ziel einer Ablation ist es, mittels unterschiedlicher Energiequellen myokardiale Läsionen zu erzeugen, um Herzrhythmusstörungen in ihrer Entstehung bzw. Aufrechterhaltung zu unterbinden. Anwendung finden dabei kathetergestützte endokardiale Verfahren sowie endo- und epikardiale Ablationstechniken im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe.

Unter den Herzrhythmusstörungen hat das Vorhofflimmern (Abk. VHF) als die am häufigsten vorkommende anhaltende Arrhythmie einen besonderen Stellenwert (Kannel et al., 1982; S. 1019). Die mit zunehmendem Alter steigende Prävalenz und das mit chronischem Vorhofflimmern erhöhte Embolie- und Mortalitätsrisiko sind von großer Bedeutung für unser Gesundheitssystem. Die Suche nach einer effektiven und sicheren Therapie ist daher unerlässlich. Zurzeit stehen neben der medikamentösen Therapie durch Antiarrhythmika, deren Einsatz aufgrund der zum Teil beschränkten Effektivität sowie unerwünschter Nebenwirkungen häufig begrenzt bleibt, verschiedene interventionelle und chirurgische Ablationsstrategien zur Behandlung von Vorhofflimmern zur Verfügung.

1989 stellten Cox et al. die so genannte Maze-Prozedur vor, mit der es nach einigen Modifikationen gelang, Vorhofflimmern mit einer hohen Erfolgsrate langfristig zu behandeln (Cox et al., 1989, S. 67; Cox, 2004, S. 258). Bei der Maze-Prozedur (maze, engl.: Irrgarten) handelt es sich um ein chirurgisches Verfahren, bei welchem ursprünglich das Auftreten von Vorhofflimmern mittels Inzisionen im Bereich der Vorhöfe nach einem bestimmten Muster unterbunden werden sollte. Die Maze-Prozedur wurde bis heute in Ihrer Technik mehrfach modifiziert. Mittlerweile wird nicht mehr das ursprüngliche cut & sew-Verfahren (Inzision und Naht des Vorhofs) verwendet, sondern auf moderne Ablationsverfahren zurückgegriffen, wobei myokardiale Läsionen mittels unterschiedlicher, thermisch wirksamer Energiequellen erzeugt werden. Die Ablation kann zwischenzeitlich auch epikardial am schlagenden Herzen vorgenommen werden. Dabei kommen am häufigsten die Radiofrequenz- und Mikrowellenenergie (Mazzitelli et al., 2002, S. 320; van Brakel et al., 2005, S. 2) zum Einsatz.

Ein großer Nachteil dieses Verfahrens kann in der fehlenden intraoperativen Überprüfung in Bezug auf die induzierte Ablationsläsion, z.B. mittels eines elektrophysiologischen Verfahrens, gesehen werden. Der Erfolg der Ablationsbehandlung wird dabei bis dato nur am

klinischen Verlauf (Maessen et al., 2002, S. 1309) sowie an histologischen Untersuchungen (Thomas et al., 1999, S. 544; Manasse et al., 2003, S. 575) gemessen.

Der Einsatz eines in der interventionellen Kardiologie verwendeten modernen 3D-Mapping-Kathetersystems wie CARTO XP™ QwikMap™ (Biosense Webster, Diamond Bar, CA 91765, USA) könnte die bereits intraoperativ durch epikardiale Ablation gesetzten Läsionen evaluieren und somit die Erfolgsrate in der herzchirurgischen Behandlung von Vorhofflimmern verbessern. Dieses System ermöglicht es, die kardiale Anatomie sowie die elektrophysiologischen Gegebenheiten vor und nach stattgehabter Ablation als farbcodiertes 3D-Modell darzustellen. Nicht erfolgreich gesetzte Läsionen könnten somit demaskiert und unmittelbar einer erneuten Ablationsbehandlung unterzogen werden.

Ziel dieser Arbeit am Schweinmodell war es, eine elektrophysiologische Evaluation der epikardialen Mikrowellenablation mittels eines neuartigen elektroanatomischen Mappingsystems durchzuführen und die Resultate mit histologischen Ergebnissen zu vergleichen. Zudem sollte das neuartige Kathetersystem CARTO XP™ QwikMap™ auf seine Anwendbarkeit für die intraoperative elektrophysiologische Untersuchung in dieser speziellen Konstellation untersucht werden.

1.1 Moderne 3D-Mapping- und Ablationsgeräte

Zum Standard in der interventionellen Therapie von Vorhofflimmern gehören mittlerweile 3D-Mappingsysteme wie CARTO XP™ und andere (z.B. NavX, RPM), die dabei helfen, die Strahlenexposition und die Dauer der Ablationsprozedur auf ein Minimum zu reduzieren (Pappone et al., 1999, S. 1206; Sporton et al., 2004, S. 314). Die Benutzung eines 3D-Mappingsystems bringt einige Vorteile mit sich und hat die moderne Ablationstherapie mit ihren unterschiedlichen Ansätzen erst möglich gemacht. Zum einen erleichtert die dreidimensionale Darstellung die Orientierung im Raum, zum anderen kann die Therapie und die Kontrolle über das Ausmaß der gesetzten Läsion im selben Arbeitsschritt erfolgen.

Weiterentwicklungen in diesem Bereich führen zu immer präziseren Hilfsmitteln in der interventionellen Elektrophysiologie. Die erzeugten dreidimensionalen Maps (elektroanatomische Darstellung der untersuchten Herzhöhle) erlauben die rasche Orientierung in der komplexen kardialen Anatomie und erleichtern das Verständnis der elektrophysiologischen Leitungseigenschaften. Es erlaubt so eine gezielte und sichere

Ablation der Zielstrukturen. Abbildung 1.1 zeigt den rechten Vorhof eines Versuchstieres aus unserer Untersuchung.

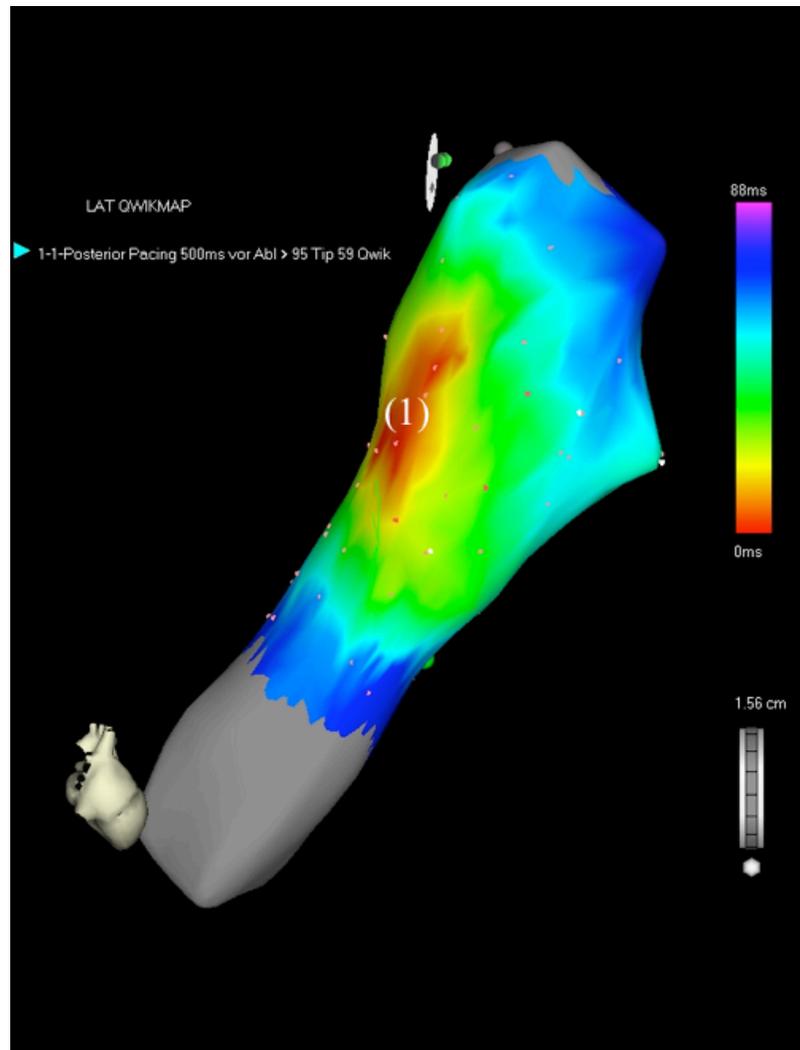


Abbildung 1.1

*Die Abbildung zeigt beispielhaft das Map des rechten Vorhofs eines Versuchstiers
Blick von rechts lateral auf den rechten Vorhof
Es zeigt die räumliche Darstellung der Anatomie sowie farbcodiert die elektrische Erregung des Vorhofs
ausgehend vom Stimulationsort (rot (1)).*

Thema dieser Arbeit ist die Evaluation epikardialer Mikrowellenablationen, wie sie in der Herzchirurgie insbesondere zur Behandlung von Vorhofflimmern zur Anwendung kommt. Dem Vorhofflimmern als häufigste anhaltenden Rhythmusstörung kommt eine besondere Stellung zu. Im Folgenden sollen daher unterschiedliche Ansätze zur Vorhofflimmerablation vorgestellt werden. Zu Beginn soll kurz auf die Pathophysiologie sowie Epidemiologie von Vorhofflimmern eingegangen werden.

1.2 Pathophysiologie von Vorhofflimmern

Damit Vorhofflimmern entsteht, bedarf es der Initiierung der Arrhythmie durch einen Triggermechanismus sowie der Aufrechterhaltung durch ein elektrophysiologisches Substrat. Haissaguerre et al. (Haissaguerre et al., 1998, S. 661) konnten 1998 zeigen, dass Bereiche in den Mündungen der Lungenvenen im linken Vorhof mittels so genannter „bursts“ (engl.) Vorhofflimmern initiieren und aufrecht erhalten können. Durch Ablation im Bereich der Pulmonalvenenostien gelang es, die Lungenvenenmündungen elektrisch zu isolieren und damit das Wiederauftreten von Vorhofflimmern dauerhaft zu verhindern. Die Pulmonalvenenostien gelten seither als wichtige Zielstruktur in der Vorhofflimmerablation.

Das elektrophysiologische Substrat ist für anhaltendes Vorhofflimmern eine notwendige Bedingung. Im Jahre 1959 konnte mit Hilfe eines mathematischen Modells von Moe et al. (Moe et al., 1959, S. 67) bewiesen werden, dass die Arrhythmie aus multiplen Reentry-Erregungsfronten besteht, die sich selbst erhalten.

Dazu kommen so genannte Remodelingeffekte, die insbesondere bei länger bestehendem Vorhofflimmern dafür sorgen, dass es am Myokard zu elektrophysiologischen Anpassungsvorgängen und strukturellen Veränderungen (z.B. Dilatation der Vorhöfe) kommt und somit das Fortbestehen der Arrhythmie begünstigen. „AF begets AF“ - „Vorhofflimmern begünstigt Vorhofflimmern“ – umschreibt diese Vorgänge und geht auf Wijffels et al. (Wijffels et al., 1995, S. 1954) zurück, die 1995 Untersuchungen zu Remodelingeffekten anstellten. Sie beobachteten dabei unter anderem signifikante Verkürzungen der atrialen Refraktärzeit nach mehrtägigem, artifiziell erzeugtem Vorhofflimmern bei Ziegen. Bereits nach 24 Stunden konnte diese Verkürzung elektrophysiologisch festgestellt werden.

1.3 Epidemiologie von Vorhofflimmern

Das Vorhofflimmern stellt die häufigste Rhythmusstörung überhaupt dar. Mit zunehmendem Alter steigen Inzidenz und Prävalenz an (Kannel et al., 1998, S. 2N). Die derzeit ausführlichsten Ergebnisse zur Epidemiologie des VHF können der Framingham Studie entnommen werden, in der über einen Beobachtungszeitraum von 22 Jahren 2336 Männer und 2873 Frauen im Alter zwischen 30 und 62 Jahren eingeschlossen waren (Kannel et al., 1982, S. 1018; Levy, 1998, S. 78; National Heart, Lung and Blood Institute 2009, www.framinghamheartstudy.org). Demnach liegt die Inzidenz von VHF im 5.

Lebensjahrzehnt bei 5%, im 8. Lebensjahrzehnt bereits bei 9%. Die Prävalenz verdoppelt sich mit jeder Lebensdekade, von 0.5% im Alter zwischen 50 und 59 bis nahezu 9% im Alter von 80 bis 89 (Kannel et al., 1998, S. 2 N). Nach der Framingham Studie besteht für Männer ein 1,5-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung von VHF im Vergleich zu Frauen (Kannel et al., 1998, S. 2N).

Vor allen anderen kardiovaskulären Risikofaktoren korrelieren die arterielle Hypertonie und der Diabetes mellitus bei beiden Geschlechtern signifikant mit dem Auftreten von VHF (ca. 1,5-fach erhöhtes Risiko). Wesentlich höher korreliert VHF mit der Herzinsuffizienz. Es errechnet sich ein 4,5 – 5,9-faches Risiko (Kannel et al., 1998, S. 2N).

Das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit VHF gegenüber der gesunden Normalbevölkerung ist in etwa verdoppelt (Benjamin et al., 1998, S. 950). Dabei spielen vor allem thromboembolische Insulte eine bedeutende Rolle. Es wird davon ausgegangen, dass in mehr als 85% der Fälle VHF als ursächlich zu betrachten ist. Während das relative Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls im 5. Lebensjahrzent bei Patienten mit VHF noch bei 1,5% liegt, errechnet sich im 8. Lebensjahrzent bereits ein Risiko von 23,5% (Kannel et al., 1998, S. 6N).

1.4 Therapie von Vorhofflimmern

Im Folgenden sollen aktuelle Therapiestrategien zur Behandlung von Vorhofflimmern vorgestellt werden.

1.4.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse antiarrhythmische Therapie von VHF hat trotz der häufigen Nebenwirkungen und des besonderen Risikos der Proarrhythmie einiger Antiarrhythmika ihren Stellenwert.

Heute werden vor allem zwei unterschiedliche Therapieansätze verfolgt: Zum einen die alleinige Frequenzkontrolle mit einer eventuell erforderlichen Antikoagulation und zum anderen die medikamentöse Rhythmuskontrolle mit dem Ziel der Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus.

Dabei kommen folgende Substanzen zur Anwendung:

Aus der Gruppe III der Antiarrhythmika nach Vaughan-Williams mit K^+ -Kanal-Blockade wird vor allem Amiodaron trotz seiner bekannten und vielfältigen Nebenwirkungen als potentes Mittel zur Terminierung von VHF und Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus verwendet.

Außerdem vermögen β -Rezeptor-Blocker (z.B. Bisoprolol, Metoprolol) aus der Gruppe II der Antiarrhythmika die häufig mit dem VHF assoziierten Tachykardien sowie für den Patienten unangenehme Herzsensationen zu verhindern. Die β -Rezeptor-Blockade sorgt für eine Ventrikelfrequenzkontrolle ohne jedoch zwangsläufig einen Sinusrhythmus aufrecht zu erhalten. Um thromboembolischen Insulten vorzubeugen, wird eine orale Antikoagulation vornehmlich mit Phenprocoumon (z.B. Marcumar) als medikamentöser Therapiestandard für die meisten Patienten angesehen (Van Gelder et al., 2002, S. 1835; Wyse et al., 2002, S. 1826; Hersi et al., 2005, S. 186).

Antiarrhythmika der Klasse I haben aufgrund zahlreicher Kontraindikationen und unerwünschter anderer Wirkungen einen sehr begrenzten Einsatzbereich.

Mehrere Studien, die einen Vergleich zwischen medikamentöser Frequenz- und Rhythmuskontrolle anstellten, konnten keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Überlegenheit einer der beiden Therapieschemata nachweisen (Van Gelder et al., 2002, S. 1834; Wyse et al., 2002, S. 1825; Carlsson et al., 2003, S. 1690).

Häufig vermag die medikamentöse Therapie, abgesehen von der prophylaktischen Antikoagulationstherapie zur Vermeidung von thromboembolischen Insulten, nicht Vorhofflimmern zu terminieren. Daher wurden alternative Therapieoptionen entwickelt, die einen kausalen Behandlungsansatz verfolgen. Im Vordergrund stehen hierbei insbesondere die verschiedenen Ablationsstrategien und -techniken, die im Folgenden dargestellt werden.

1.4.2 Ablation von Vorhofflimmern

Die Ablationsstrategien von Vorhofflimmern wurden in den letzten Jahren immer weiter entwickelt. Neue Erkenntnisse haben zu unterschiedlichen Ansätzen in der Ablation von VHF geführt.

Eine Ablation zur Therapie von Vorhofflimmern zielt darauf ab, am Zielorgan (Vorhof, Lungenvenenmündungen) Läsionen zu erzeugen, die die Initiierung und das Aufrechterhalten von VHF verhindern sollen. Dabei spielt insbesondere die Isolation der Lungenvenen als Ursprungsort möglicher Triggermechanismen für beide Zugangswege (endokardial, epikardial) eine übergeordnete Rolle. Hierbei findet derzeit die interventionell endokardiale

Ablation sowie die chirurgische epikardiale Ablation in der Therapie von paroxysmalem wie auch persistierendem Vorhofflimmern klinische Anwendung.

Einen anderen Ansatz verfolgt die Methode nach Nademanee, bei der so genannte „komplex fraktionierte Elektrokardiogramme“, die sich im Vorhof während Vorhofflimmern nachweisen lassen, als Zielstruktur einer Ablation zugeführt werden. Dieses Verfahren findet vor allem bei persistierendem Vorhofflimmern seine Anwendung.

Im Folgenden sollen sowohl endokardiale, als auch epikardiale Ablationsverfahren vorgestellt werden.

1.4.2.1 Endokardiale Katheterablationsverfahren

Die interventionelle, endokardiale Ablation des therapierefraktären, paroxysmalen VHF stellt den derzeitigen Standard in der Ablationstherapie dar. Zumeist wird dabei derzeit Radiofrequenzstrom als Energiequelle benutzt.

Haissaguerre et al. konnten 1998 nachweisen, dass Bereiche in den Mündungen der Pulmonalvenen im linken Vorhof sehr häufig Orte ektopter Erregungen darstellen. Es handelt sich dabei um Ausläufer atrialer Muskelbündel, die vom linken Vorhof aus in die Mündungen der Lungenvenen ziehen und somit eine elektrische Verbindung zum Vorhof herstellen. Haissaguerre et al. konnten diese in 94% der untersuchten Patienten als Auslöser für VHF ausfindig machen (Haissaguerre et al., 1998, S. 661). So genannte „bursts“, d.h. salvenartige Entladungen von Extrasystolen, die diesen Myokardausläufern entspringen, vermögen Vorhofflimmern auszulösen und aufrecht zu erhalten.

Aus dieser Erkenntnis heraus wurde in späteren Studien versucht, die Pulmonalvenen vom linken Vorhof elektrisch zu isolieren. Haissaguerre et al. berichteten über eine Erfolgsrate von 70% (Haissaguerre et al., 2000, S. 9K). Bei einer zusätzlich zur Pulmonalvenenablation durchgeführten linearen Ablation im linken Vorhof (Mitralisthmus), bei der eine kontinuierliche Ablation zwischen linker inferiorer Pulmonalvene und AV-Klappen-Ebene durchgeführt wird, konnte sogar bei 87% der Patienten mit zuvor bestehendem paroxysmalem VHF ein rezidivfreier Sinusrhythmus erreicht werden (Hocini et al., 2004, S. 1471).

Auch Pappone et al. berichten von einer Erfolgsrate von 85% bei Patienten mit paroxysmalem VHF und 68% bei Patienten mit permanentem VHF (Pappone et al., 2000, S. 2626; Pappone et al., 2001, S. 1207). Pappone et al. entwickelten die Methode der zirkumferentiellen Radiofrequenzablation der Pulmonalvenenostien. Dabei werden transeptal (Zugang über den rechten zum linken Vorhof mit Punktion des Vorhofseptums) kontinuierliche zirkumferentielle Ablationslinien um die Pulmonalvenenostien gezogen.

Ouyang et al. (Ouyang et al., 2004, S. 2091) kontrollierten zudem intraoperativ den Erfolg der Pulmonalvenenisolation nach Radiofrequenzablation. Dabei kam eine neue Technik mittels Doppel-Lasso-Katheter zum Einsatz.

Nademanee et al. (Nademanee et al., 2004, S. 2045) stellten einen neuen Ansatz in der Katheterablation von persistierendem Vorhofflimmern vor. Es werden dabei nicht nur die Lungenvenenostien isoliert, sondern so genannte komplex fraktionierte atriale Elektrogramme (CFAE), welche sich während Vorhofflimmerns vor allem im linken Vorhof nachweisen lassen, ablatiert. Diese sind laut Nademanee geeignete Ablationsziele zur Beendigung von Vorhofflimmern, da sie mit Bereichen verlangsamer Leitungsgeschwindigkeit assoziiert sind, und diese mit dem Auftreten und Aufrechterhalten von Vorhofflimmern in Zusammenhang gebracht werden. Die Autoren berichten nach einem 1-Jahres-Follow-up von einem Therapieerfolg (Sinusrhythmusdokumentation durch Langzeit-EKG's und klinische Asymptomatik) bei insgesamt 110 von 121 Patienten (91%), wobei bei 18 Patienten eine zweite Ablation notwendig war.

1.4.2.2 Epikardiale Ablation bei herzchirurgischen Eingriffen

Auf Grund der hohen Prävalenz in der Bevölkerung und der gleichzeitig hohen Assoziation von VHF mit strukturellen Herzerkrankungen (in bis zu 80% ist VHF mit strukturellen Herzerkrankungen wie beispielsweise der Mitralklappeninsuffizienz oder der koronaren Herzerkrankung assoziiert) werden auch in der Herzchirurgie seit längerem verschiedene Ansätze zur chirurgischen Therapie von VHF verfolgt.

Aus der von Cox et al. 1989 vorgestellten Maze-Prozedur entwickelte sich die heute angewandte Maze III-Prozedur, deren Ablationsschema in Abbildung 1.2 dargestellt ist. Die ursprüngliche cut & sew-Technik wurde zugunsten moderner, epikardialer Ablationsverfahren verlassen. Dabei werden ebenfalls zirkumferentielle Läsionen um die Pulmonalvenen wie auch lineare Läsionen im Bereich beider Vorhöfe erzeugt. Auf diese Weise sollen die dem Vorhofflimmern zugrunde liegenden Mikroentrys unterbunden werden.

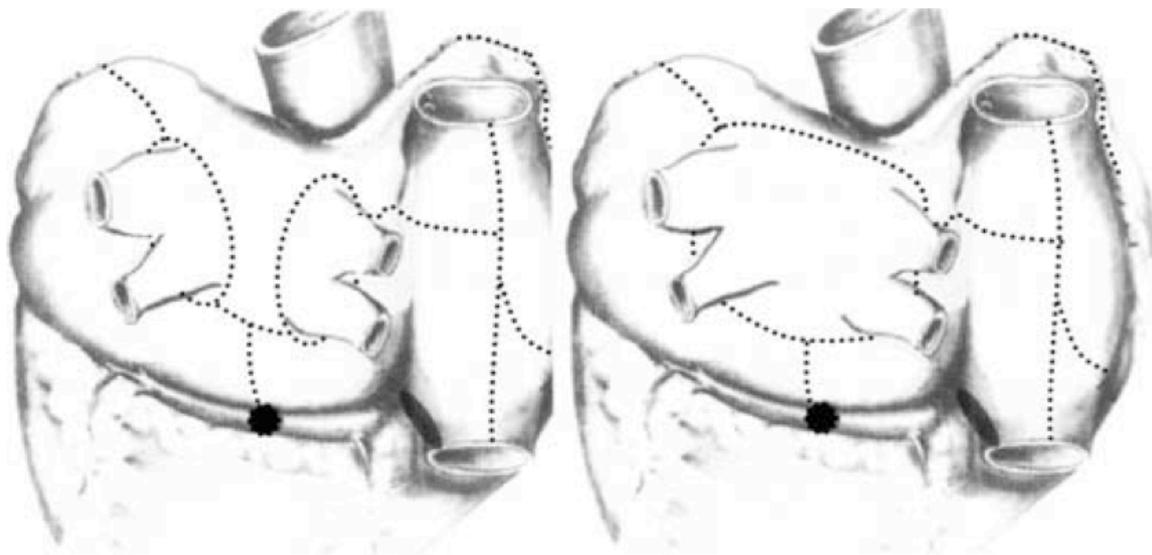


Abbildung 1.2:

Die Abbildung zeigt zwei Vorhöfe in der Ansicht von dorsal; rechts im Bild ist die ursprüngliche Ablationslinienführung der Maze III-Prozedur dargestellt, die die vier Pulmonalvenen als eine Einheit umkreist; das linke Bild zeigt die neuere Variante, bei der es post ablationem zu besseren Ergebnissen und höherer Auswurfsleistung des linken Vorhofs kam. Abbildung aus Cardiac Surgery for Arrhythmias, Cox JL, J Cardiovasc Electrophysiol, Feb. 2004

Die Maze III-Prozedur ist mit einer Erfolgsrate von über 90% in der Heilung von paroxysmalem VHF besonders hervorzuheben und wird derzeit als Standard in der herzchirurgischen Therapie von VHF angesehen.

Trotz der sehr guten Ergebnisse bezüglich der Erfolgsrate konnte sich dieses Verfahren allerdings wegen der hohen Komplexität der Operation bis dato nicht durchsetzen und wird nur von wenigen Zentren durchgeführt (Gillinov et al., 2005, S. 169). Entwicklungen neuer Technologien (z.B. ein anpassbarer, aufblasbarer Silikonball zur Pulmonalvenenisolation) sowie der Fortschritt in der endoskopischen Chirurgie lassen aber auf einfachere, weniger invasive und leichter durchführbarere Methoden hoffen (Navia et al., 2004, S. 163; Gillinov et al., 2005, S. 171; Asaumi et al., 2006, S. 480).

Radiofrequenzstrom ist die derzeit am besten evaluierte Energiequelle, die zur Ablation verwendet wird. Neben den anderen, thermisch wirksamen Energiequellen, kommt in letzter Zeit auch immer häufiger Mikrowellenenergie zum Einsatz. Studien konnten zeigen, dass Ablationen mit Mikrowellen gleichwertige Ergebnisse liefern wie Ablationen mit Radiofrequenzstrom (Wisser et al., 2004, S. 1015). Auch andere Studien berichten von positiven Ergebnissen mit Mikrowellen als Energiequelle (Maessen et al., 2002, S. 1309; Knaut et al., 2004, S. 744; Knaut et al., 2004, S. 214; Williams et al., 2004, S. 204).

Derzeit wird im klinischen Gebrauch auf eine intraoperative Evaluation der erzeugten Läsion hinsichtlich elektrischer Dichtigkeit und Ausmaß verzichtet. Der Endpunkt der durchgeführten Ablation ist die makroskopisch sichtbare epikardiale Läsion und wird vom Operateur bestimmt. Er ist damit stark vom Untersucher und dessen Erfahrung mit der Technik abhängig. Die vorliegende Arbeit untersucht daher in einem tierexperimentellem Aufbau die Validierung des unmittelbaren Ablationserfolgs mittels einer neuartigen, dreidimensionalen Mappingtechnologie sowie anschließender histologischer Aufarbeitung der Läsionen.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Eine intraoperative, histologische Evaluation des Therapieerfolgs einer stattgehabten epikardialen Ablation ist klinisch nicht durchführbar. Auch die intraoperative Therapiekontrolle mittels elektrophysiologischer Untersuchung wird in der Herzchirurgie noch nicht durchgeführt. Den derzeitigen Endpunkt der Ablation im Operationssaal stellt daher immer noch die makroskopisch sichtbare Läsion dar. Der ausführende Chirurg geht bei einer makroskopisch sichtbaren Läsion davon aus, dass die Ablation transmural und damit elektrisch dicht ist, ohne elektrophysiologische Gewissheit zu haben.

Ein elektrophysiologisches Mapping nach stattgehabter epikardialer Ablation könnte daher eine einfache und sichere Methode zur intraoperativen Evaluation der Läsion sein und könnte helfen, die Erfolgsrate zu steigern.

Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation epikardialer Mikrowellenablationsläsionen am rechten Vorhof im Schweinmodell mittels eines neuen 3D-Mappingverfahrens (CARTO XP™ QwikMap™, Biosense Webster, Diamond Bar, CA 91765, USA) und anschließender histologischer Untersuchung selbiger unter vergleichenden Gesichtspunkten.

Im Einzelnen interessierten dabei folgende Fragestellungen:

- Ist das CARTO XP™ QwikMap™ Mappingsystem ein geeignetes Gerät zur intraoperativen Evaluation einer epikardialen Ablationsläsion?
- Kann durch die epikardiale Mikrowellenablation ein elektrischer Leitungsblock induziert und nachgewiesen werden?

- Inwieweit ergänzen sich die erhobenen elektrophysiologischen und histologischen Befunde in Bezug auf die gesetzte Läsion?

2 Material und Methoden

2.1 Versuchsaufbau

Im Folgenden sollen zunächst der Versuchsablauf und die angewandten Techniken der epikardialen Mikrowellenablation sowie der elektrophysiologischen Untersuchung zusammengefasst werden. Im Weiteren wird die histologische Aufarbeitung der Ablationsläsion methodisch erläutert.

Die Versuche an insgesamt acht weiblichen Hausschweinen mit einem Gewicht von 45 – 50 kg fanden im Zeitraum von Dezember 2003 bis Juni 2004 sowohl im Deutschen Herzzentrum München, als auch im Zentrum für präklinische Forschung des Klinikums Rechts der Isar statt.

Für die Studie liegt die Zustimmung durch die Ethikkommission der Technischen Universität München vor. Die in dieser Versuchsreihe verwendeten Tiere wurden unter Berücksichtigung des deutschen Tierschutzgesetzes (TierSchG) behandelt.

2.1.1 Kathetersystem CARTO XP™ QwikMap™ und Ablationsgerät

2.1.1.1 Elektrophysiologische Untersuchung mittels 3-D Mappingtechnologie

Unter computergestütztem elektroanatomischen Mapping versteht man die Darstellung der elektrophysiologischen und anatomischen Verhältnisse im Herzen. Hierbei werden unter Verwendung von Elektrodenkathetern endokardiale, lokale elektrische Potentiale abgeleitet und gemeinsam mit räumlichen Informationen über die Lage des Katheters in einem Magnetfeld computerunterstützt zu einer dreidimensionalen Abbildung zusammengefügt (siehe unten). Die elektrische Erregungsausbreitung im Herzen wird dabei farbcodiert wiedergegeben. Abbildung 1.1 zeigt beispielhaft das elektroanatomische Abbild eines rechten Vorhofs vom Schwein.

Auf diese Weise lässt sich die ungefähre Anatomie der gemappten Struktur (z.B. Vorhof), sowie die Erregungsausbreitung im Herzen darstellen.

In unserer Studie wurde das Kathetersystem CARTO XP™ QwikMap™ zur präoperativen elektrophysiologischen Untersuchung und zur anschließenden Evaluation der

elektrophysiologischen Verhältnisse post ablationem verwendet. Hierbei kommt ein neuer, mehrpoliger Katheter zum Einsatz.

2.1.1.1.1 Der QwikStar™ - Katheter

Als Mappingkatheter wurde ein neuartiger Katheter (QwikStar™) mit einer bipolaren Elektrode an der Spitze (Tip) sowie weiteren 24 Elektroden am Katheterschaft verwendet.

Dieser neuartige Katheter ermöglicht es, schneller und effektiver verwertbare elektroanatomische Bilder zu erstellen, indem gleichzeitig die Katheterspitze und die Elektroden des Schafts Punkte zum Errechnen des 3D-Maps liefern.

Katheter zur elektrophysiologischen Untersuchung sind beweglich und ihre Krümmung an der Spitze durch Einstellung am Handgriff einstellbar. So lässt sich der Katheter im Vorhof gezielt führen.

Abbildung 2.1 zeigt einen solchen QwikStar™- Katheter in gerader und gekrümmter Position.

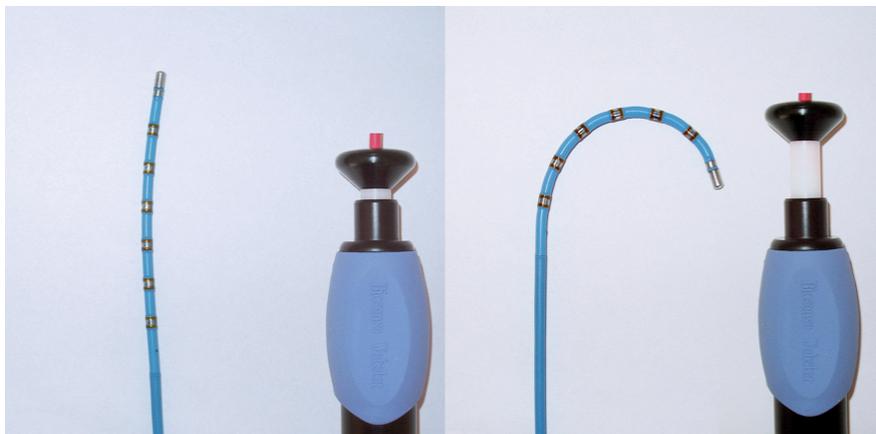


Abbildung 2.1:

*Der mehrpolige QwikStar™- Katheter in gerader und gekrümmter Position;
Die Abbildungen zeigen jeweils rechts im Bild die Position des Handgriffs und korrespondierend dazu die Flexion der Katheterspitze*

2.1.1.2 Das Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™

Im folgenden Abschnitt soll das in dieser Studie verwendete Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™ im Detail vorgestellt werden.

2.1.1.2.1 Technische Grundlagen

Das CARTO XP™ QwikMap™ Kathetermappingsystem der Firma Biosense Webster (Biosense Webster, Diamond Bar, California, USA) ist eine Weiterentwicklung des älteren Systems CARTO XP™. Es handelt sich um ein computergestütztes Kathetersystem zur Erfassung endokardial abgeleiteter elektrischer Potentiale. Das Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™ beruht auf dem Prinzip der gleichzeitigen Erfassung endokardial abgeleiteter Erregungssignale und präziser Ortung der Lage des Mappingkatheters mit Hilfe eines Magnetfeldes. Basierend auf diesen Daten wird vom Computer ein farbcodiertes 3D-Map erstellt, welches sowohl die Anatomie als auch die elektrophysiologischen Leitungseigenschaften darstellt (s. Abb. 2.2).

Vorbereitend wird zunächst am Rücken des Versuchstieres ein Referenzpatch in Form eines großflächigen Aufklebers angebracht. Dieser dient im Anschluss der exakten Ausrichtung des Tieres im Magnetfeld der dreieckig angeordneten Magnetspule.

Die räumliche Erfassung der Lage des Mappingkatheters durch diese unter dem Operationstisch angebrachte Magnetspule macht es möglich, die Anatomie des Herzens, bzw. des Vorhofs dreidimensional zu rekonstruieren. Es wird dabei ein magnetisches Wechselfeld von geringer Intensität aufgebaut. In diesem werden die durch die Mappingkatheterbewegungen erzeugten Spannungsänderungen gemessen und die exakte Position des Katheters mit einer Meßgenauigkeit von 1 mm errechnet.

Da diese Erfassung sehr empfindlich ist und Bewegungen im Millimeterbereich darstellt, ist es notwendig, dass sich das Versuchstier nicht gegenüber der Magnetspule bewegt.

Mit Hilfe von Carto XP™ lässt sich der Referenzpatch am Rücken des Versuchstieres durch Lageveränderungen des Tieres und der Magnetspule selbst in die Mitte der dreieckigen Spule zentrieren, um sicher zu stellen, dass das System korrekte Daten liefert.

Für die elektrophysiologischen Berechnungen des Maps bedarf es der Einbringung eines mehrpoligen Referenzkatheters über die untere Hohlvene in den Sinus coronarius. Der Katheter kann bei stabiler Position ein gleichbleibendes Signal der Erregungsabläufe aufnehmen. Dabei ist über dessen Elektroden an Spitze und Schaft die Ableitung mehrerer bipolarer Signale möglich. Im CARTO XP™ - System wird das deutlichste und stabilste Signal ausgewählt. In dem Beispiel in Abb. 2.2, das die Benutzeroberfläche von CARTO XP™ zeigt, ist dies die bipolare Ableitung zwischen den Elektrodenreihen R1 und R2 (Abbildung 2.3; (4)).

Als Basis zur zeitlichen Berechnung von Erregungslatenzen kann nun im Setup (Annotation Setup) von CARTO XP™ ein bestimmter Teil des Signals (z.B. der höchste positive Ausschlag) bestimmt werden. Genauso wird mit dem Signal des Mappingkatheters verfahren. Der Abstand zwischen diesen beiden Punkten (gelber und roter Punkt bei (3) und (4) in Abbildung 2.3) entspricht dann der Latenz, mit der das Signal zuerst von dem einen und dann vom anderen Katheter erfasst wird (z.B. 33 ms bei (6) in Abbildung 2.3). Das Programm errechnet diese Latenzen automatisch und bezieht sie ständig in den Aufbau des 3D-Maps mit ein. Dabei ändert sich diese Latenzzeit je nach Lage des Mappingkatheters im rechten Vorhof. Zum leichteren Verständnis der Technik soll an dieser Stelle die Entstehung eines Maps am Beispiel eines im Sinusrhythmus erregten rechten Vorhofs erklärt werden:

Das Kathetersystem erfasst gleichzeitig zwei Signale. Zum Einen das des frei beweglichen Mappingkatheters und zum anderen das des stationär im Sinus coronarius befindlichen Referenzkatheters. Das System errechnet nun den zeitlichen Abstand zwischen der Aufnahme des Signals am Mappingkatheter und der Aufnahme des Signals am Referenzkatheter. Während Sinusrhythmus würde das bedeuten, dass der im hohen rechten Vorhof liegende Mappingkatheter das intrakardiale Signal um einige Millisekunden vor dem Referenzkatheter im Koronarsinus abgreift. Die Information über die Länge der Latenz dieser Signalaufnahme sowie die gleichzeitige räumliche Erfassung der Lage des Mappingkatheters im Vorhof zum Zeitpunkt dieser Signalaufnahme ermöglicht dem System eine vereinfachte Darstellung der elektroanatomischen Verhältnisse zu erstellen (s. bspw. Abb. 2.2). Je mehr Punkte das System auf diese Weise aufnimmt, desto genauer und detailreicher wird das Map.

Der Farbverlauf über die Spektralfarben (rot – gelb – grün – blau – violett) spiegelt dabei die zeitliche Differenz zwischen den elektrischen Potentialen wieder, die der Mappingkatheter bzw. der Referenzkatheter erfassen (Lage im Sinus coronarius): Rot präsentiert dabei eine frühe Erregung, violett eine in Relation spätere Erregung.

Abbildung 2.2 zeigt ein beispielhaftes Map des rechten Vorhofs bei posteriorer Stimulation vor Ablation. Innerhalb des Programms lässt sich das Map dreidimensional von allen Seiten betrachten. Die elektroanatomischen Eigenschaften lassen sich so genauer studieren. Man erkennt anhand des kontinuierlichen und gleichmäßigen Farbverlaufs die Ausbreitung der Erregungsfront vom Stimulationsort (erkennbar an der roten Farbe, entsprechend einer frühen Erregung) über den gesamten rechten Vorhof. Für den Fall einer Leitungsverzögerung (Leitungsblock) würde sich der Farbverlauf wie folgt darstellen: Eine Narbe im elektrisch leitenden Vorhofmyokard stellt eine Barriere und damit auch eine zeitliche Leitungsverzögerung dar, erkennbar an einem abrupten Farbverlauf (s. auch Beispielmeps im

Ergebnissteil). Bleibt nach Ablation eine Leitungslücke (Gap) nachweisbar, so ist dies am kontinuierlichen Farbverlauf im Sinne einer fortbestehenden zentrifugalen Erregungsausbreitung erkennbar.

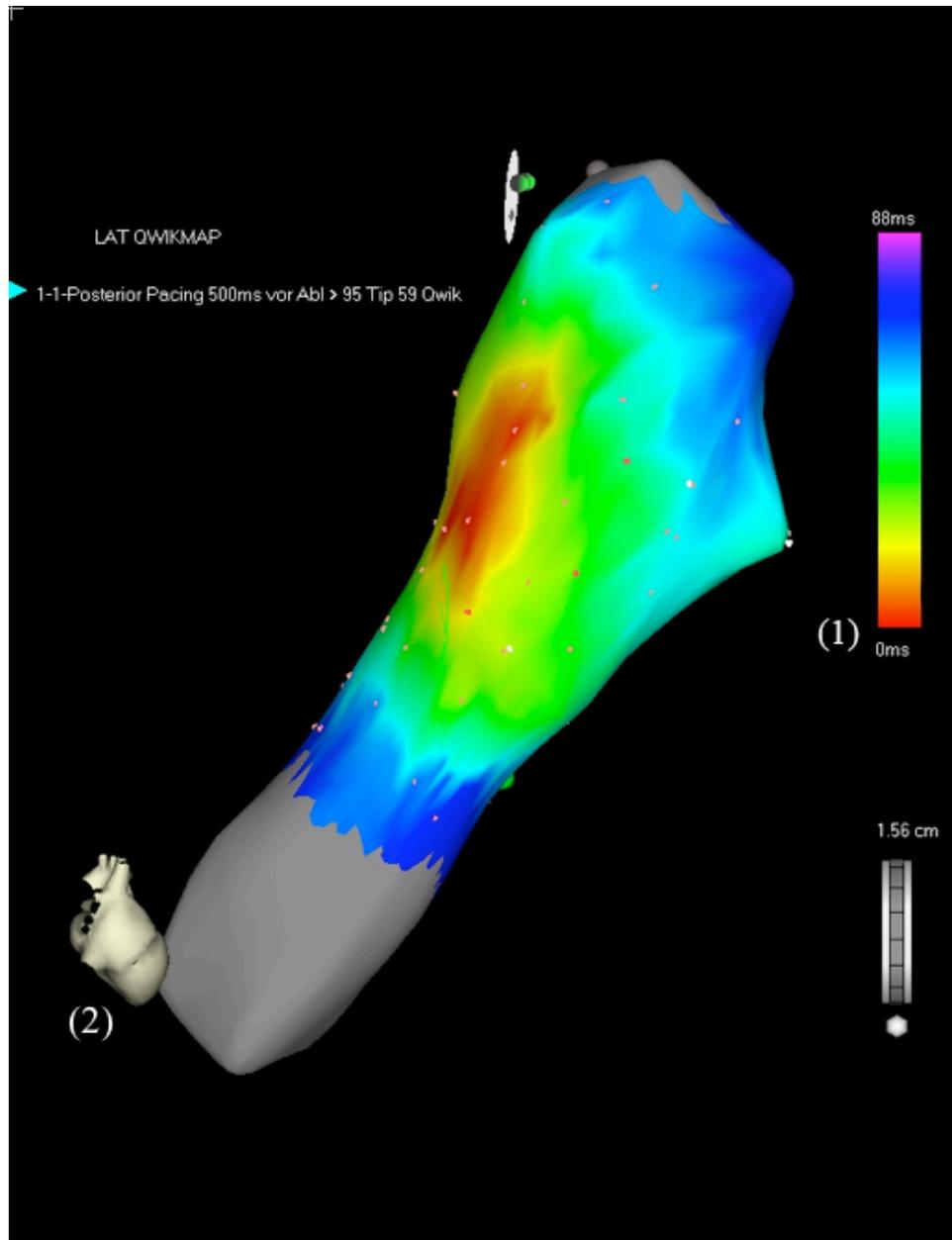


Abbildung 2.2:

Standbild des rechten Vorhofs, Aufsicht von rechts lateral; posteriore Stimulation vor Ablation; Rot dargestellt ist der posteriore Stimulationsort zwischen Vena cava sup. und inf. mit gut erkennbarer zentrifugaler Erregungsausbreitung;
 (1) Farbskala der zeitlichen Erregung 0 ms (rot) – 88 ms (violett);
 (2) Herzmodell zur besseren Orientierung

2.1.1.2.2 Die Benutzeroberfläche von CARTO XP™

Im folgenden Abschnitt soll nun kurz die Benutzeroberfläche von CARTO XP™ näher erklärt werden.

Abbildung 2.3 zeigt die Benutzeroberfläche von CARTO XP™ in der Standardansicht, wie sie auf dem Monitor der Workstation erscheint.

Mittig befindet sich der so genannte Map-Viewer. Dort wird das 3D-Modell des rechten Vorhofs, bzw. jeder anderen gemappten Struktur am Herzen (linker Vorhof, rechte Kammer, linke Kammer) dargestellt. Das Modell ist während der ganzen Untersuchung in alle Richtungen drehbar. Des Weiteren ist es möglich, bestimmte Areale mit Hilfe einer Zoomfunktion näher zu betrachten. Ein kleines Herzmodell im linken unteren Bereich, sowie ein schematisiertes Gesicht im oberen Bereich des Map-Viewers helfen bei der Orientierung. Der Mappingkatheter wird während der gesamten Untersuchung leicht transparent eingeblendet. Zur besseren Information über die derzeitige Lage des Katheters im Raum (vor allem bei Rotation) werden die vier Seiten der Spitze farblich dargestellt.

Rechts neben dem Map-Viewer werden alle derzeit abgeleiteten Potentiale einer Zykluslänge angezeigt. Die Zykluslänge beträgt in diesem Beispiel 500 ms und entspricht damit einer Vorhoferregung mit einer Frequenz von 120 Schlägen pro Minute. Unter (3) in Abbildung 2.3 mit der Bezeichnung Q1 - Q2 sieht man das von der Spitze (Tip) des Mappingkatheters abgeleitete Potential, unter (4) genau darunter das Potential des im Sinus coronarius befindlichen Referenzkatheters (R1 – R2). (5) zeigt das Oberflächen – EKG der Ableitung II.

Das schwarz unterlegte Zeitfenster wird zuvor im Annotation Setup festgelegt. Innerhalb dieses Zeitfensters markiert (annotiert) CARTO XP™ mit dem roten und gelben Punkt die Potentiale und legt damit die Grundlage zur Berechnung der Latenz, mit der das Erregungspotential vom Mapping- und Referenzkatheter erfasst wird.

Links neben dem Map-Viewer befindet sich die Point List. Dort werden alle durch den Mappingkatheter aufgezeichneten Punkte der Katheterspitze und des Schafts aufgelistet. Punkte, die von der Katheterspitze aufgenommen wurden, sind schwarz, diejenigen vom Schaft rot dargestellt und durchnummeriert. Die Liste enthält auch Informationen über die jeweilige Latenz des Signals. Wählt man einen Punkt aus der Liste der Tip Points an, so wird der transparente Mappingkatheter an der Stelle angezeigt, an der das Signal aufgenommen wurde.

So lässt sich jederzeit nachvollziehen woher das aufgezeichnete Signal stammt.

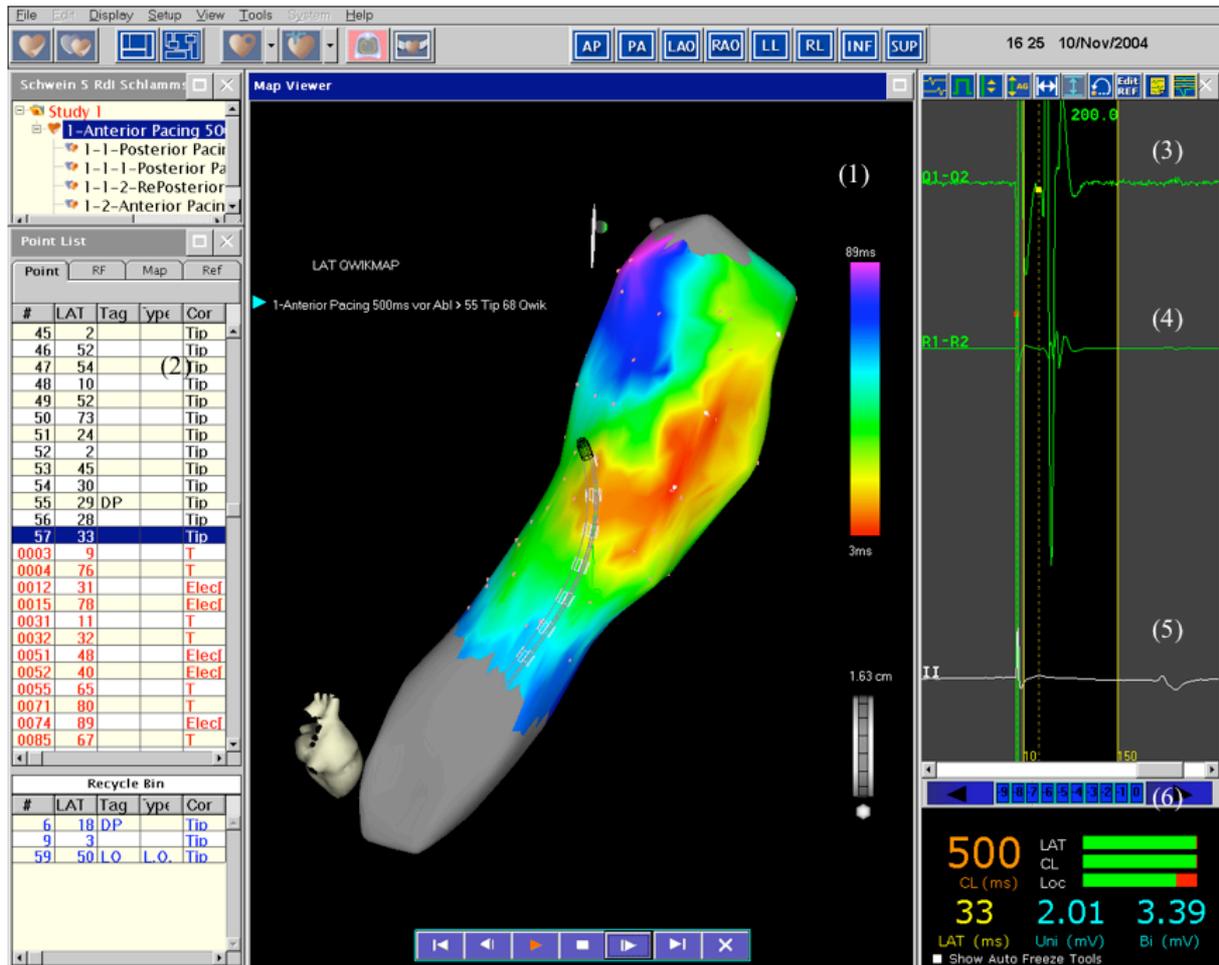


Abbildung 2.3:

Die Abbildung zeigt einen Screenshot von CARTO XP™; Blick auf den rechten Vorhof von rechts lateral (1) Map Viewer: zeigt das aktuelle Map, im Programm ist das Modell dreidimensional in alle Richtungen bewegbar, (2) Point List; zeigt alle Daten, die die einzelnen Elektroden des Tips und des Schaftes liefern, (3) Endokardiale Ableitung des Mappingkatheters, (4) Endokardiale Ableitung des Referenzkatheters im Sinus coronarius, (5) Oberflächen – EKG, (6) Fenster mit Angaben über Signalstärke in mV, Zykluslänge gemessen in msec. (in diesem Beispiel 500 ms entsprechend einer Stimulationsfrequenz von 120 Schlägen pro Minute) und der Latenz des Signals (33 msec), welches in Relation zuerst vom Mappingkatheter und schließlich vom Referenzkatheter im Sinus coronarius erfasst wird.

2.1.1.2.3 Mapping mit CARTO XP™ QwikMap™

Im Folgenden soll nun das Vorgehen beim Mapping mit CARTO XP™ QwikMap™ näher erklärt werden.

Der Untersucher arbeitet mit einem Assistenten, der den Computer bedient, zusammen. Während der Untersucher beginnt, das Map aufzubauen, achtet der Assistent dabei immer darauf, dass das Programm die abgeleiteten Potentiale richtig in die Berechnung einbezieht.

Prinzipiell kann von überall mit dem Aufbau des Maps begonnen werden. Aus systematischen Gründen empfiehlt es sich allerdings, das Map immer auf die gleiche Weise aufzubauen. In unserer Studie wurde dabei immer von der oberen Hohlvene aus begonnen.

Im Bereich der oberen bzw. unteren Hohlvene können keine Potentiale abgeleitet werden. Sie werden daher grau eingefärbt dargestellt (s. Abb. 2.2). Erkennt der Untersucher beim Anlegen des Katheters an die Herzwand ein gleich bleibendes, vom Mappingkatheter abgeleitetes Signal (elektrisches Potential), werden sämtliche Informationen, die zu diesem Zeitpunkt aufgezeichnet wurden, gespeichert und mit in die Berechnung des Maps einbezogen. Daraus ergibt sich im Verlauf der Untersuchung eine immer genauere Darstellung der elektrophysiologischen und anatomischen Verhältnisse.

Die Software markiert (annotiert) dabei selbstständig die zur Berechnung der Erregungslatenzen benötigten Potentiale. Annotation bedeutet, dass das Programm automatisch ein vorher festgelegtes Merkmal eines Potentials (z. B. den höchsten Ausschlag; peak) erkennt, markiert und die zeitliche Latenz zwischen Auftreten des Mappingkathetersignals und des Referenzkathetersignals misst.

Die korrekte Bewertung der Annotation ist wichtig, weil bereits ein einzelnes, fehlerhaft annotiertes Potential die dargestellten Leitungsverhältnisse und die Anatomie verfälschen kann.

Ist diese Annotation, die automatisch von CARTO XP™ vorgenommen wird, fehlerhaft, kann sie entsprechend korrigiert werden.

Da mit dem QwikMap™ - Katheter durch die zusätzlichen Schaftelektroden gleichzeitig sehr viele Punkte aufgenommen werden, kann ein komplettes Map des rechten Vorhofs in nur wenigen Minuten erstellt werden.

2.1.2 Das Ablationsgerät

In unserer Studie wurden zur Ablation ein Mikrowellengenerator sowie ein Applikationsgerät verwendet, wie sie bereits in der Herzchirurgie zur therapeutischen Ablation von Herzrhythmusstörungen eingesetzt werden. Im folgenden Abschnitt sollen die entsprechenden Geräte vorgestellt werden.

2.1.2.1 Der Mikrowellengenerator

Als Energiequelle wurde der Mikrowellengenerator AFx-FLEX Microwave Surgical Ablation Generator der Firma Afx Inc. (Fremont, California 94538, USA) benutzt. Der Hersteller wurde mittlerweile von der Firma Guidant Corporation (Indianapolis, Indiana 46204, USA) aufgekauft.

Der Mikrowellengenerator kann mit Hilfe des Timers und des Einstellrades für die Leistungsabgabe justiert werden. In unserer Studie erfolgte die Energieabgabe mit 65 Watt für jeweils 120 Sekunden. Dies entspricht den Standardeinstellungen des Geräts.

In einer digitalen Temperaturanzeige kann während der Ablation die derzeitige Temperatur an der Spitze des Applikationsgerätes abgelesen werden (siehe Abb. 2.4).



Abbildung 2.4:

Der Mikrowellengenerator AFx-FLEX Microwave Surgical Ablation Generator der Firma Afx Inc. (Fremont, California 94538, USA)

2.1.2.2 Das Applikationsgerät

Die Energieabgabe erfolgte über ein Applikationsgerät, das in Abb. 2.5 dargestellt ist. Zur Verwendung kam das Modell FLEX 4™ der Firma Afx Inc. (Fremont, California 94538, USA). Seine Spitze ist formbar und damit ideal an das zu abladierende Gewebe anpassbar. Für die gleichmäßige Energieabgabe ist es wichtig, dass sich die Auflagefläche der Spitze des Applikationsgerätes immer in direktem Kontakt mit dem Gewebe befindet.

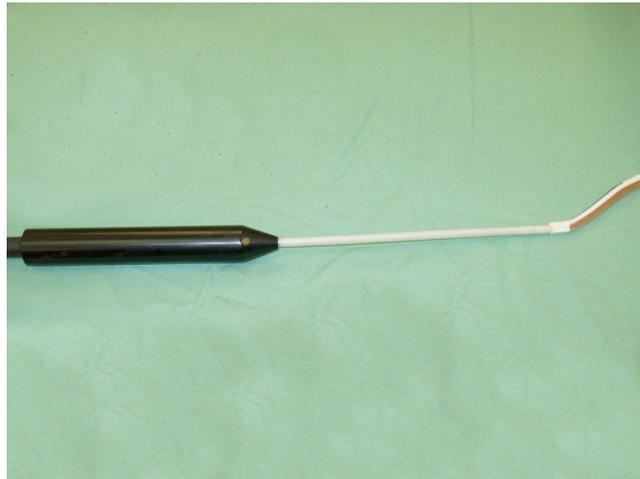


Abbildung 2.5:

*Das Mikrowellenapplikationsgerät Modell FLEX 4™ mit flexibler Spitze,
Firma Afx Inc. (Fremont, California 94538, USA)*

2.2 Versuchsablauf

Im Folgenden soll der genaue Ablauf des Versuchs dargestellt werden.

2.2.1 Vorbereitung der Operation

Die Versuchstiere wurden nach Einleitung einer Intubationsnarkose mit Fentanyl und Propofol druckkontrolliert beatmet und für den weiteren Ablauf des Versuches vorbereitet.

Zunächst wurde der Referenzpatch links paravertebral auf Höhe des Herzens des Versuchstieres angebracht. Daraufhin erfolgte die venae sectio der rechten Vena femoralis und eine 8- French Schleuse wurde eingebracht. In der linken Leiste wurde ebenfalls in die Vena femoralis eine 6-French Schleuse gelegt. Über diese beiden Zugänge wurden die entsprechenden Katheter eingeführt: über die linke Leiste der Referenzkatheter in den Sinus coronarius und über die rechte Leiste der Mappingkatheter.

Die Vitalparameter wurden mittels invasiver Blutdruckmessung in der A. femoralis, Pulsoxymetrie und Oberflächen – EKG überwacht und in Protokollen festgehalten.

Eine spezielle Lagerungswanne, welche mit Spanngurten auf dem Operationstisch fixiert wurde, ermöglichte eine stabile Lagerung des Versuchstiers sowie die Montage der für das Mapping mit CARTO XP™ benötigten Magnetspule unterhalb des Versuchstieres.

2.2.2 Fixierung der Stimulationsdrähte und Stimulationstechniken

Zunächst erfolgte eine mediane Thorakotomie. Das Perikard wurde inzidiert und die Schnitttränder an der eröffneten Thoraxwand mit Einzelknopfnähten fixiert. Das rechte Atrium, sowie die Venae cavae superior und inferior konnten auf diese Weise gut dargestellt werden.

Wie Abb. 2.6 und Abb. 2.7 zeigen, wurden nach Freilegung des Myokards zwei bipolare Stimulationsdrähte im Bereich des anterolateralen und posterolateralen, rechten Atriums mittig zwischen den beiden Venae cavae fixiert. Zwischen dem anterioren und dem posterioren Stimulationdraht wurde ein Abstand von ca. 2 cm gelassen, um eine Ablation zwischen den beiden Stimulationsorten zu ermöglichen. Dabei wurde im Rahmen dieses experimentellen Aufbaus die Ablation am rechten Vorhof – und nicht am linken Vorhof, wie zur chirurgisch-epikardialen Ablation bei Vorhofflimmern üblich – gewählt, da er technisch deutlich leichter zu erreichen ist. Zudem ist eine lineare Ablationsläsion, wie sie in dieser Arbeit durchgeführt wurde, leichter zu evaluieren, als das komplexe Ablationsschema bei epikardialer Pulmonalvenenisolation.

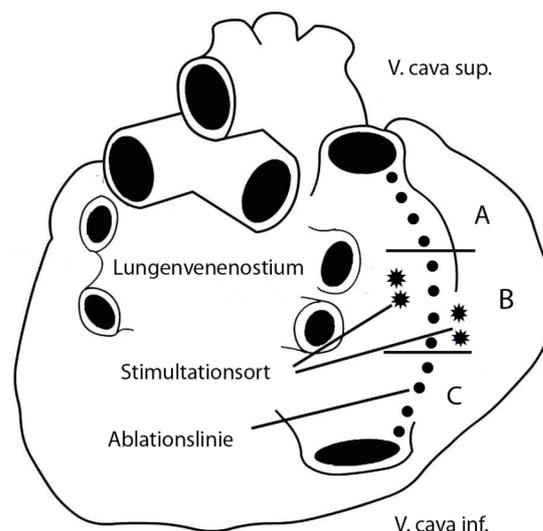


Abbildung 2.6:

Ansicht von dorsal auf linken und rechten Vorhof; Schema zur Positionierung der beiden Stimulationsdrähte am rechten Vorhof; Mit A,B, und C sind die 3 Segmente der Ablationslinie von cranial nach caudal gekennzeichnet; Die Sternchen markieren die Lage der Stimulationsdrähte (Abb. von Dr. med. Kathrin von Bary)

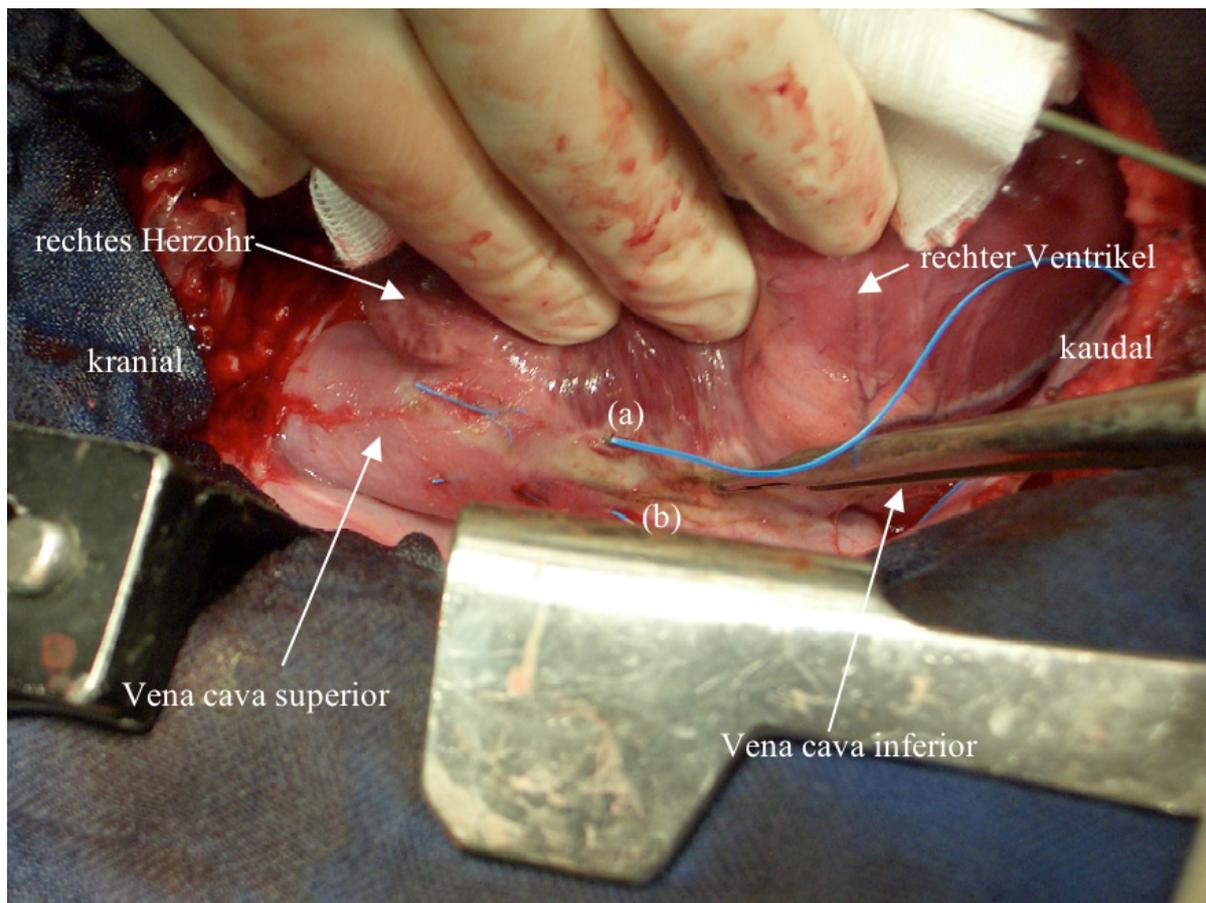


Abbildung 2.7:

Positionierung der beiden Stimulationdrähte am rechten Atrium, links stellt sich die Vena cava superior dar, rechts die Vena cava inferior; (a) Stimulationdraht für die anteriore Stimulation, (b) Stimulationdraht für die posteriore Stimulation; Ansicht von rechts lateral

Die Erregungsausbreitung über die geplante Ablationslinie wurde stets während anteriorer und posteriorer Stimulation beurteilt, da nach stattgehabter Ablation auch unidirektionale Leitungsblöcke beobachtet werden können. Hierbei wird z.B. nur bei anteriorer Stimulation ein elektrischer Leitungsblock über der Ablationslinie nachgewiesen, während ein solcher Leitungsblock bei posteriorer Stimulation nicht dokumentiert werden kann. Im Gegensatz hierzu steht der bidirektionale Leitungsblock, bei dem der elektrische Leitungsblock während anteriorer sowie posteriorer Stimulation nachgewiesen werden kann.

Um eine kontinuierliche Stimulation der Vorhoferregung zu gewährleisten, wurde zunächst die Reizschwelle bestimmt. Die Stimulation erfolgte dann mit doppelter Impulsamplitude und einer Impulsbreite von 1 msec bei einer Basiszykluslänge von 500 msec (120 Schläge pro Minute).

2.2.3 Mapping und Ablation

Zu Beginn wurde zur Beurteilung der nativen Leitungseigenschaften im Versuchstier ein Map jeweils mit anteriorer und posteriorer Stimulation vor Ablation angefertigt, um eventuelle strukturelle, bzw. elektroanatomische Normvarianten auszuschließen.

Im Anschluss wurde mit der ersten Ablation begonnen. Dazu wurde das Applikationsgerät (s. Abb. 2.5) mit seiner flexiblen Spitze an die Struktur des Gewebes angepasst und möglichst plan angelegt, um eine gleichmäßige Energieabgabe zu ermöglichen. Begonnen wurde dabei kranial am Übergang zwischen Vena cava superior und rechtem Vorhof. Es wurde wiederholt pro Ablationszyklus mit einer Leistung von 65 Watt für 120 Sekunden abladiert und das Applikationsgerät dabei nach jedem Zyklus gleichmäßig ein Stück weiter in Richtung Vena cava inferior versetzt. Hierdurch wurde eine kontinuierliche, kranio-kaudale Ablationslinie erzeugt.

Die Anzahl an Ablationszyklen richtete sich nach dem makroskopisch erkennbaren Ergebnis der Ablationen. Dafür war jeweils eine unterschiedliche Anzahl an Ablationszyklen notwendig. Der Operateur entschied dabei, wann er die Ablationslinie für vollständig erachtete.

Im Anschluss erfolgte das zweite Mapping, jeweils wieder mit anteriorer und dann posteriorer Stimulation, in dem entweder bereits ein vollständiger Leitungsblock oder ein Gap (Leitungslücke) nachgewiesen wurde.

Bei Dokumentation eines bidirektionalen Leitungsblocks konnte der Versuch beendet werden. Wurde eine Leitungslücke bzw. lediglich ein unidirektionaler Block nachgewiesen, erfolgte eine weitere Ablationsserie gemäß dem oben genannten Ablationsschema. Hierbei wurde insbesondere der Bereich, in dem im elektroanatomischen Mapping ein Gap nachgewiesen werden konnte, gezielt einer erneuten Ablation zugeführt.

Abschließend wurden erneut Maps unter anteriorer und posteriorer Stimulation erstellt. Der Versuch war auch bei weiterhin nachgewiesenen Leitungslücken im Bereich der Ablationsläsion in jedem Fall mit Abschluß der zweiten Mappingserie beendet.

Nach Euthanasie des Tieres mit kardioplegischer Kaliumlösung, wurde das Herz im Ganzen entnommen, der rechte Vorhof exzidiert und nach Reinigung zur Konservierung in eine 37%ige Formalinlösung eingelegt.

Mit Abschluss des letzten Versuches konnte mit der histologischen Evaluation der Ablationsläsion begonnen werden. Diese soll im Folgenden näher dargestellt werden.

2.3 Histologische Evaluation

Nach Abschluss der gesamten Versuchsreihe wurden die Ablationsläsionen histologisch untersucht.

Mit Hilfe der Histologie sollte beurteilt werden, inwieweit sich die Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchung mit denen der Histologie decken und vergleichen lassen. Die Hauptfragen an die Histologie waren dabei:

- Welche Schäden sind erkennbar?
- Sind die Schäden transmural nachweisbar?
- Können an korrespondierenden Stellen, bei denen in der elektrophysiologischen Untersuchung ein Gap nachweisbar war, in der Histologie Stellen mit geringeren Schäden nachgewiesen werden oder lassen sich keine Unterschiede zu Bereichen mit elektrophysiologisch nachgewiesenen Leitungsblocks finden?

Im Folgenden soll nun näher auf die erfolgten histologischen Untersuchungen und deren Aufarbeitung eingegangen werden.

2.3.1 Präparat

Untersucht wurde die Ablationsläsion, die sich von der Vena cava superior zur Vena cava inferior erstreckt.

Durch die makroskopisch gut erkennbaren epikardialen Nekrosen war es möglich, die Ablationsläsion gezielt aus dem verbleibenden Myokard zu exzidieren.

Zur systematischen Beurteilung der Läsion und zum Vergleich mit den Ergebnissen der Elektrophysiologie wurde das Präparat der Länge nach in drei gleich große Hauptsegmente aufgeteilt (kranial – medial – kaudal). Die drei Hauptsegmente wurden von kranial nach kaudal mit (A), (B), und (C) bezeichnet. Die Ergebnisse aus den entsprechenden Bereichen der elektrophysiologischen Untersuchung und der Histologie konnten so systematisch miteinander verglichen werden.

Anschließend wurden die Hauptsegmente mit der Schnittfläche nach oben in Paraffinblöcke gegossen und damit für die Schnitte im Mikrotom vorbereitet.

2.3.2 Schnittansatz und Schnitttechnik

Die Schnitte mit dem Mikrotom wurden quer zur Ablationslinie gewählt, um so einen Überblick sowohl über die Breite der Läsion, als auch über das Ausmaß der Tiefenwirkung zu gewinnen. Die Schnittdicke betrug zwischen 5 und 7 μm .

Wie Abbildung 2.8 verdeutlicht, wurden aus jedem Hauptsegment (kranial (A), medial (B), kaudal (C)) zwei Bereiche gewählt, aus denen jeweils zwei Objektträger mit zwei Gewebeproben belegt wurden. Wiederum von kranial nach kaudal wurden die Objektträger dann mit A.1, A.2, B.1, B.2, C.1, und C.2 bezeichnet.

Insgesamt konnten so 12 Objektträger mit 24 Schnitten pro Versuchstier angelegt werden. Auf jeden Objektträger wurden zwei Schnitte aufgebracht, um jeweils ein Reservepräparat bei verunglückten Schnitten zur Verfügung zu haben.

2.3.3 Färbungen

Zur besseren Differenzierung unterschiedlicher Strukturen wurde die eine Hälfte der Schnitte mit HE (Hämatoxylin – Eosin) eingefärbt, die andere Hälfte mit einer Elastica – v. Giesson – Färbung.

So standen die Schnitte in doppelter Ausführung und in zwei verschiedenen Färbungen zur Verfügung.

Die folgende Tabelle 2.1 zeigt die Färbereigenschaften der beiden benutzten Färbetechniken:

Färbungen	Bestandteile der Farblösungen	Zellkern	Zytoplasma	Kollagenfasern	Elastische Fasern
HE	Hämatoxylin, Eosin	Blau	Rot	Rot	Verschieden
Elastica-v. Gieson	Eisenhämatoxylin, Pikrinsäure, Fuchsinäure	Schwarz – Braun	Gelb – Braun	Rot	Gelb

Tabelle 2.1:

Färbereigenschaften von HE und Elastica – v. Gieson, nach Junqueira, Carneiro; Histologie, 4. Auflage, Springer Verlag

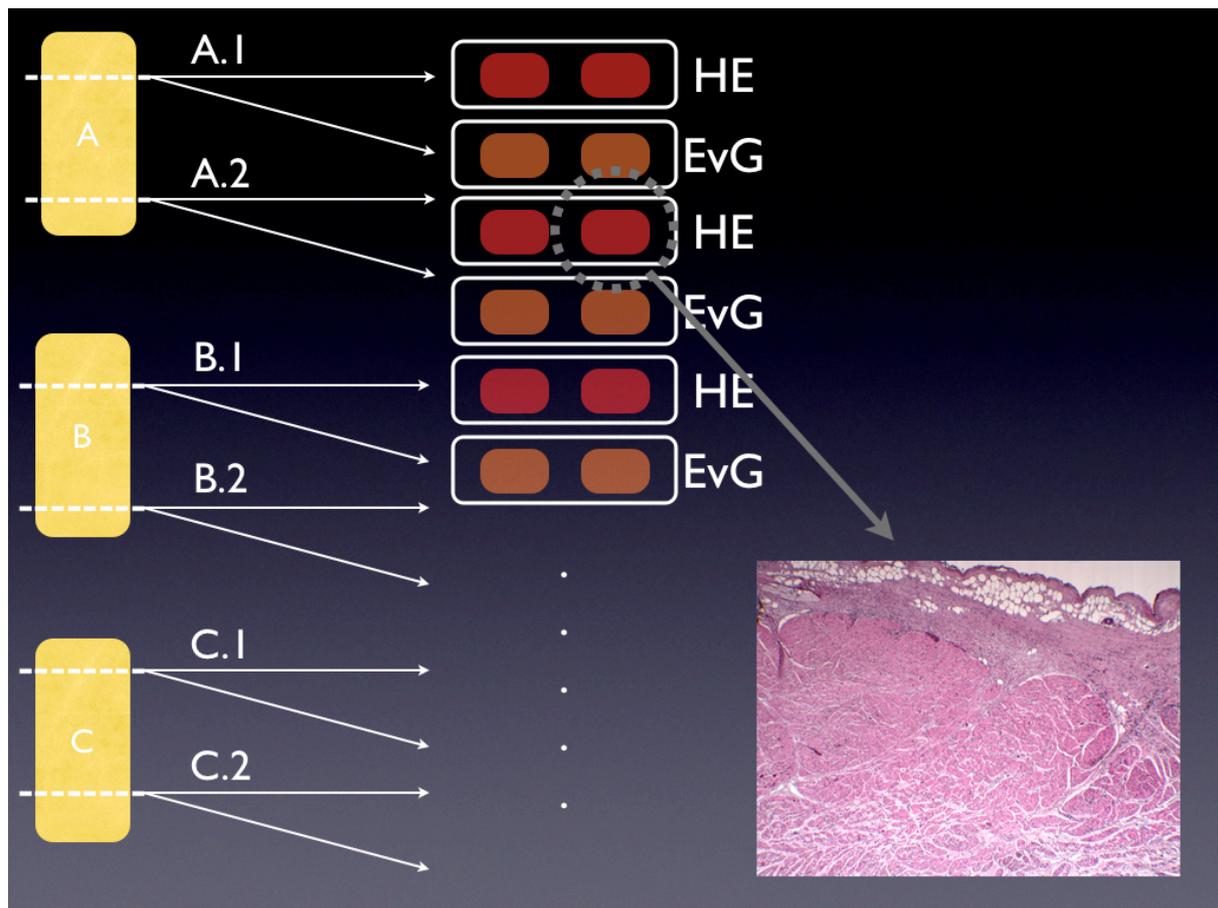


Abbildung 2.8:

Die gesamte Ablationsläsion wurde in drei Hauptsegmente unterteilt: kranial (A), medial (B) und kaudal (C). Aus jedem Hauptsegment wurden an zwei unterschiedlichen Stellen je zwei Objektträger mit je zwei Gewebeprobe belegt und mit einer HE- bzw. EvG-Färbung eingefärbt.
HE: Hämatoxylin – Eosin - Färbung; EvG: Elastica von Giesson - Färbung

2.3.4 Systematische Beurteilung der Läsion

Um eine systematische Beurteilung der erzeugten Läsionen durchzuführen, wurde eine semiquantitative Skala verwendet, die eine Einteilung des Schweregrades der histologischen Veränderungen ermöglichte.

Dabei wurde eine gebräuchliche Unterteilung in drei Schweregrade vorgenommen, die mit I, II und III bezeichnet wurden, wobei vereinfacht I eine leichte, II eine mittlere und III eine starke Schädigung des Gewebes implementiert.

Hyperämien und ödematöse Auflockerungen des Gewebes waren dabei Ausdruck einer leichten (I) Schädigung des Myokards. Wurden zusätzlich dazu Hämorrhagien und

Extravasate (z. B. Granulozyten) gefunden, so wurde dies als mittelgradige (II) Schädigung bezeichnet.

Konnten zudem Thrombosen als Indikatoren für eine verminderte, bzw. aufgehobene Blutversorgung oder Myozytenuntergang mit transmuraler Schädigung (subendokardial) nachgewiesen werden, so wurde der Abschnitt als hochgradig geschädigt (III) eingestuft.

Bei Nachweis unterschiedlicher Schweregrade in einer Schnittebene wurde die Probe jeweils in die höhergradige Kategorie eingeteilt (siehe Tabelle 2.2).

Schweregrad	Kriterien
I	Hyperämien, ödematöse Auflockerung
II	zusätzlich Hämorrhagien und Extravasate (Granulozyten, Monozyten...)
III	zusätzlich Thrombosen und/oder Myozytendegeneration/ -untergang, transmurale Schädigung erkennbar

Tabelle 2.2:

Systematische Einteilung der histologischen Gewebeproben in drei verschiedene Schweregrade: leichtgradig (I), mittelgradig (II), hochgradig (III)

Alle Präparate wurden auf obige Merkmale hin untersucht und die Resultate in einer Tabelle zusammengefasst. Eine transmurale Läsion wurde dann angenommen, wenn die Veränderungen bis subendokardial nachweisbar waren. Durch die Aufteilung der Schnitte in drei Bereiche (A,B und C) war es möglich, vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der Ergebnisse aus den elektrophysiologischen Untersuchungen anzustellen. So konnte beispielsweise der Bereich eines persistierenden Gaps auf seinen Grad der histologischen Veränderungen hin untersucht werden.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen

Alle Versuchstiere wurden vor Beginn der Ablation auf etwaige, vorbestehende Leitungsanomalien untersucht. Keines der Tiere zeigte dabei Auffälligkeiten. Bei allen Tieren bestand vor Beginn der Versuchsreihe Sinusrhythmus.

Zum besseren Verständnis und zur Darstellung einer normalen Erregungsausbreitung zeigt Abbildung 3.1 ein beispielhaftes Map vor Ablation bei Stimulation von posterior und regelrechter, zentrifugaler Erregungsausbreitung.

Der regelmäßige Farbverlauf über die Spektralfarben von rot (frühe Erregung, Stimulationsort) zu violett (späte Erregung) zeigt an, dass sich die Erregungsfront ungehindert und gleichmäßig vom Stimulationsort aus über den Vorhof ausbreitet.

Eine bereits vorher bestehende Leitungsverzögerung würde sich in einem schnelleren Farbverlauf über eine besonders kurze Strecke bemerkbar machen. Abbildung 3.2 zeigt ein solches Map (in diesem Fall wurde die Leitungsverzögerung durch eine Ablation hervorgerufen).

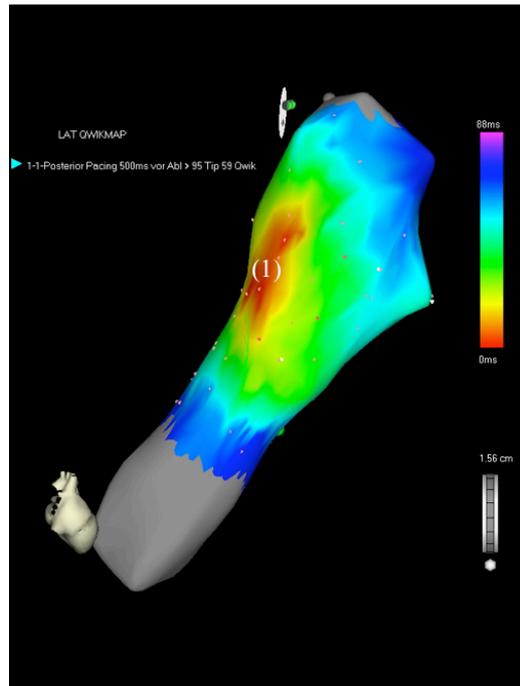


Abbildung 3.1:

Elektroanatomisches Map eines rechten Vorhofes, Aufsicht von rechts lateral; posteriore Stimulation vor Ablation; rot dargestellt der Stimulationsort mit zentrifugaler Erregungsausbreitung (der Ort der spätesten Erregung befindet sich auf diesem Map auf der gegenüberliegenden Seite); (1) Stimulationsort

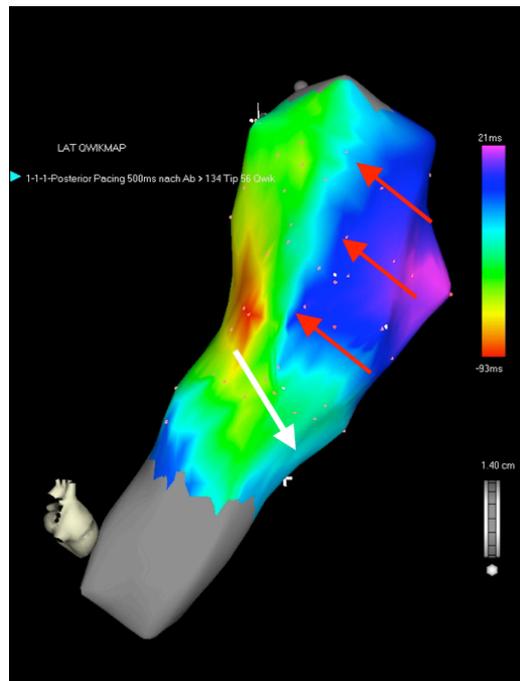


Abbildung 3.2:

Elektroanatomisches Map eines rechten Vorhofes, Aufsicht von rechts lateral; posteriore Stimulation nach Ablation 1; Die Pfeile zeigen auf den Bereich der Ablationsläsion mit gut erkennbarer Leitungsverzögerung, dargestellt durch abrupten Wechsel der Farben von grün nach blau, bzw. violett. Richtung kaudal findet sich nach wie vor eine gleichmäßige Fortleitung der Erregung ohne Verzögerung als Abbild eines kaudalen Gaps (Leitungslücke), dargestellt durch den weißen Pfeil.

3.1.1 Elektroanatomischer Befund nach epikardialer Mikrowellenablation

Bei insgesamt zwei von acht Versuchstieren konnte bereits mit der ersten Ablationsserie ein bidirektionaler Leitungsblock induziert und der Versuch somit beendet werden.

Dabei waren $5,5 \pm 2,1$ Zyklen bei einer Maximaltemperatur von $47,2 \text{ °C} \pm 3,2$ notwendig.

Bei den restlichen sechs Versuchstieren war jeweils eine zweite Ablationsserie notwendig. Die Gaps befanden sich bei zwei Tieren im kranialen Bereich A, bei weiteren zwei Tieren im medialen Bereich B und bei weiteren zwei Tieren im kaudalen Bereich C. Dabei konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Anzahl der Ablationszyklen und durchschnittlicher Maximaltemperatur im Vergleich zu den Versuchstieren mit bidirektionalem Block nach der ersten Ablationsserie festgestellt werden.

Nach der zweiten Ablationsserie konnte bei weiteren zwei von sechs Tieren ein bidirektionaler Leitungsblock erzeugt werden, wobei bei den restlichen vier Versuchstieren auch nach wiederholter Ablation (2 x 3 Applikationen, 1 x 4 Applikationen) im Segment der Leitungslücke (Gap) kein endgültiger, bidirektionaler Leitungsblock erreicht werden konnte.

Ein Versuchstier verstarb trotz mehrmaliger Reanimationsversuche während der zweiten Ablationsserie aufgrund einer elektromechanischen Entkopplung. Zusammenfassend konnte nach Abschluss der Versuchsreihe bei 4 Tieren ein bidirektionaler Leitungsblock erzielt werden, bei 3 Tieren war dies auch nach einer gezielten Reablation nicht möglich, sodass hier Gaps verblieben.

Abbildung 3.3 fasst die Ergebnisse der gesamten Versuchsreihe übersichtlich zusammen.

Jeweils beispielhaft soll in den darauffolgenden Abbildungen die unterschiedlichen Szenarien dargestellt werden. In der ersten Abbildung (3.4) ist eine primär erfolgreiche Ablation zu sehen. Nach der ersten Ablationsreihe findet sich sowohl bei anteriorer, als auch bei posteriorer Stimulation eine lineare Ablationslinie, erkennbar an der Leitungsverzögerung in Form eines raschen Farbverlaufs.

Abbildung 3.5 zeigt ein Beispiel eines nach Ablation 1 bestehenden Gaps im kaudalen Segment C, das nach einer nochmaligen Ablation geschlossen werden konnte. Ein Gap stellt sich im Map als fortbestehende, kontinuierliche Erregungsausbreitung ohne abrupten Farbwechsel dar. Wie in diesem Beispiel gezeigt findet sich im kaudalen Bereich der Ablationslinie eine weiterhin kontinuierliche Erregungsausbreitung (weißer Pfeil), die jedoch nach nochmaliger Ablation nicht mehr nachweisbar ist. Ein bidirektionaler Block hat sich

ausgebildet, erkennbar an der Leitungsverzögerung sowohl unter anteriorer, als auch posteriorer Stimulation.

In Abbildung 3.6 ist eine erfolglose Reablation dargestellt. Das kraniale Leitungsgap im Segment A besteht weiterhin. Die weißen Pfeile zeigen hier jeweils die Laufrichtung der Erregungsfront über die Ablationsläsion hinweg an. Die roten Pfeile deuten auf den bestehenden Leitungsblock.

Insgesamt konnte somit nach 2 Ablationsserien in 50 % der Fälle ein bidirektionaler Leitungsblock erreicht werden.

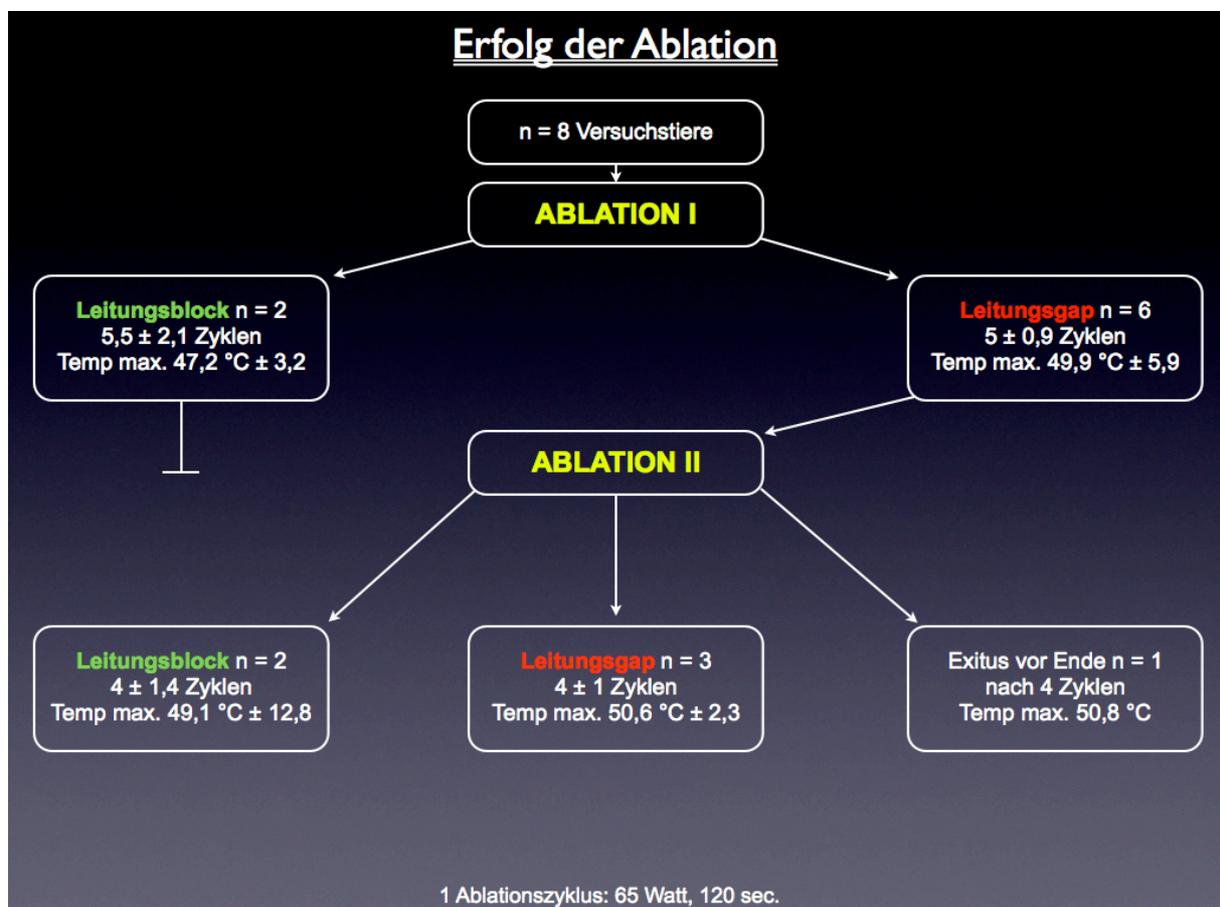


Abbildung 3.3:

Die Abbildung fasst die Ergebnisse der Versuchsreihe zusammen:

Bei insgesamt 2 von 8 Versuchstieren konnte bereits nach der ersten Ablationsserie ein bidirektionaler Leitungsblock erreicht werden. Die restlichen Versuchstiere (n= 6) wurden der zweiten Ablationsserie zugeführt. Hier konnte in weiteren 2 Fällen ein bidirektionaler Leitungsblock erzeugt werden. Bei 3 Tieren verblieb trotz wiederholter Ablation das bereits zuvor nachgewiesene Leitungsgap. Ein kompletter Leitungsblock konnte nicht erzielt werden. Ein Tier verstarb während der zweiten Ablationsserie. Die Abbildung gibt zusätzlich Information über durchschnittlich applizierte Anzahl an Zyklen (à 65 Watt für 120 sec.) sowie die gemessene Maximaltemperatur an der Spitze des Ablationstools in Grad Celsius.

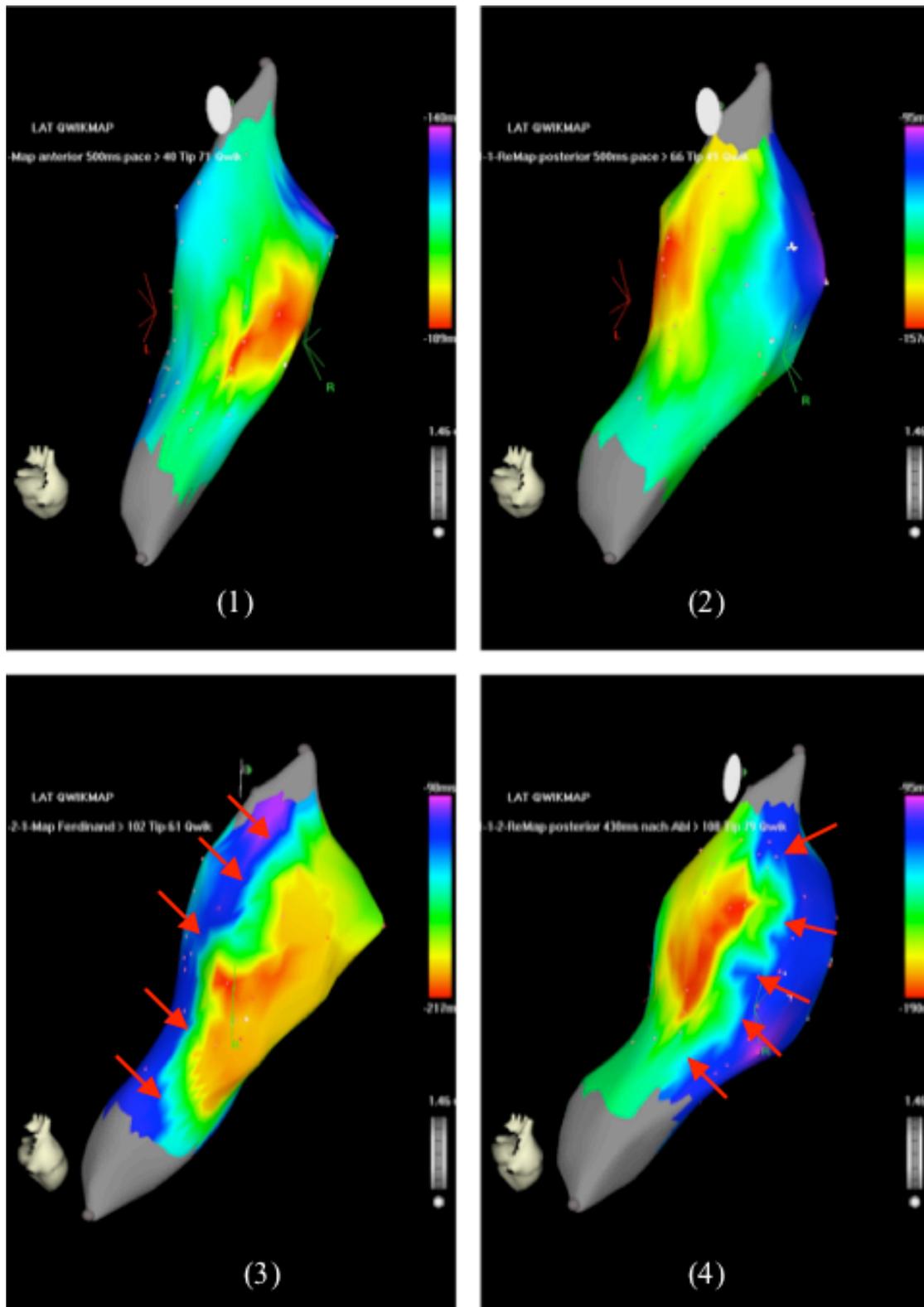


Abbildung 3.4:

*Beispielmaps für einen bidirektionalen Block nach einer Ablationsserie, Ansicht von rechts lateral:
 (1) Stimulation von anterior vor Ablation, (2) Stimulation von posterior vor Ablation,
 (3) Stimulation von anterior nach Ablation, (4) Stimulation von posterior nach Ablation
 Die roten Pfeile in Map (3) und (4) markieren den ungefähren Verlauf der Ablationslinie. Ein bidirektionaler
 Leitungsblock ist hier erkennbar, da sich eine lineare Ablationslinie sowohl bei posteriorer, als auch bei
 anteriorer Stimulation zeigt, erkennbar am abrupten Farbverlauf (rote Pfeile).*

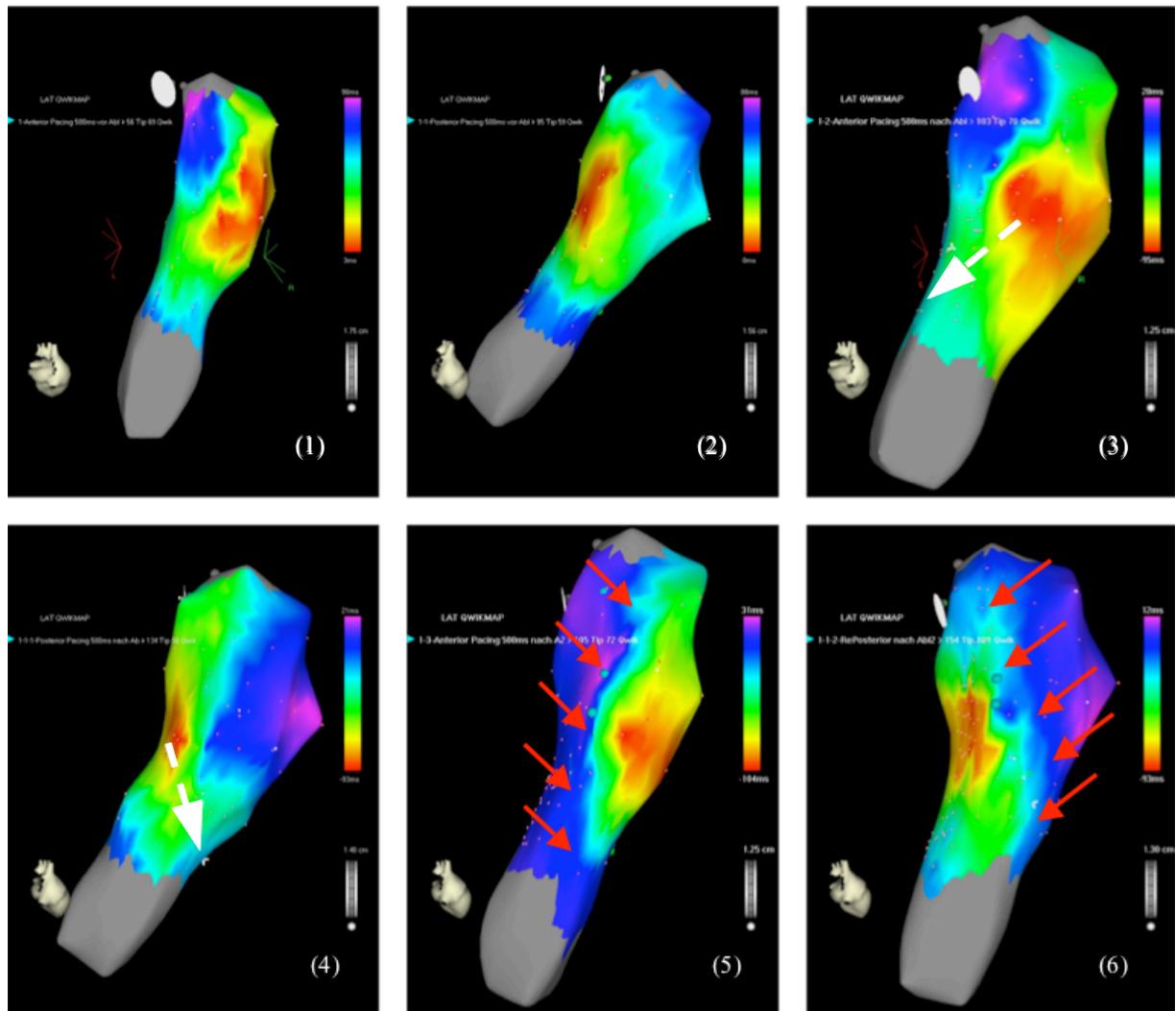


Abbildung 3.5:

Beispielmaps für einen bidirektionalen Block nach zwei Ablationsserien

Ansicht von rechts lateral bis rechts-dorsolateral:

(1) Stimulation anterior vor Ablation 1, (2) Stimulation posterior vor Ablation 1,

(3) Stimulation anterior nach Ablation 1 mit kaudalem Gap (Segment C), (4) Stimulation posterior nach

Ablation 1 mit kaudalem Gap, (5) Stimulation anterior nach Ablation 2 mit bidirektionalem Block, (6)

Stimulation posterior nach Ablation 2 mit bidirektionalem Block;

Die weißen Pfeile in Map (3) und (4) zeigen den Lauf der Erregungsfront durch die Ablationslinie im kaudalen Segment C.

Die roten Pfeile in Map (5) und (6) markieren den ungefähren Verlauf der nun elektrisch dichten Ablationslinie nach erfolgreicher Reablation.

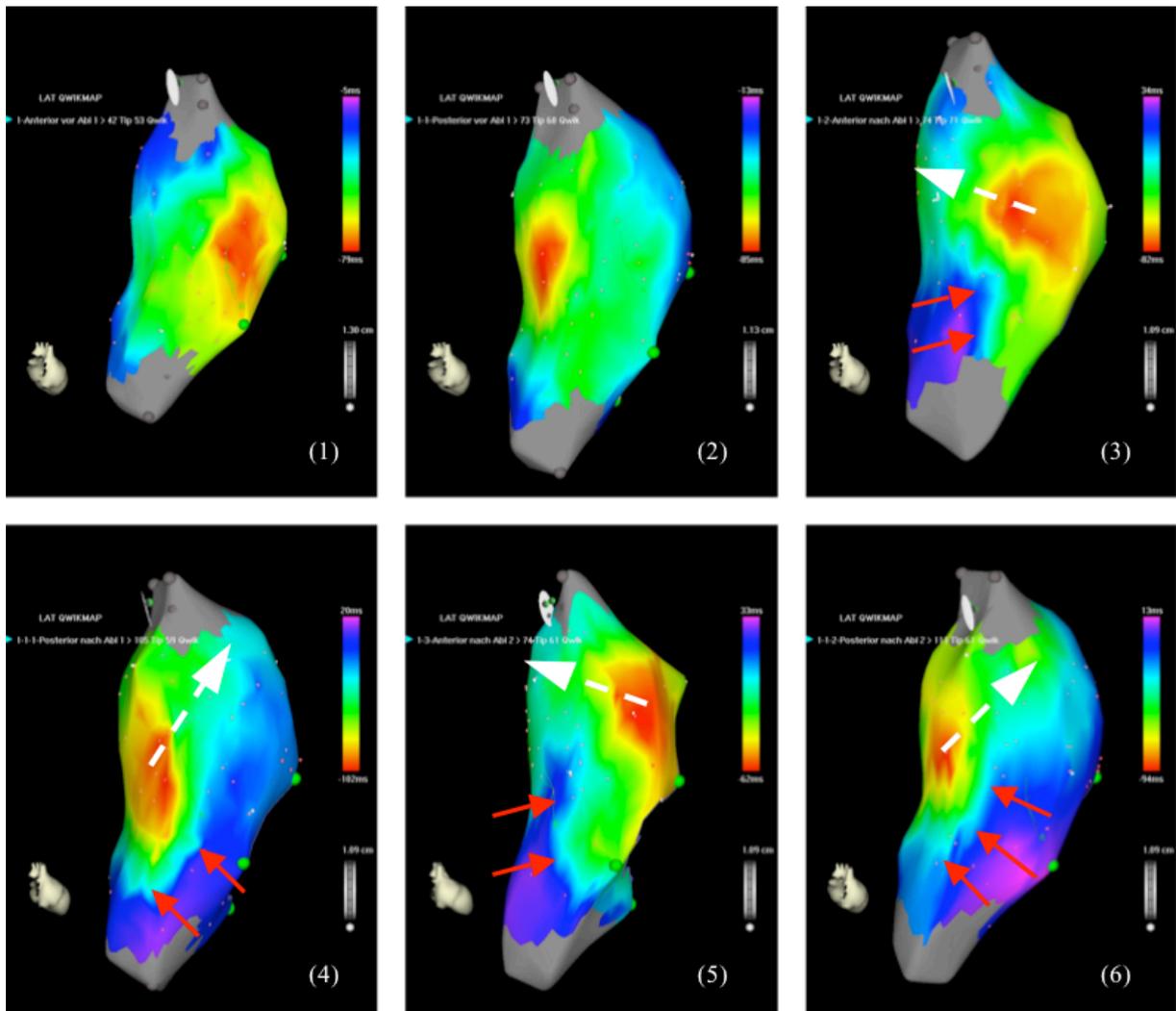


Abbildung 3.6:

Beispielmaps für ein bidirektionales kraniales Gap nach zwei Ablationsserien, Ansicht von rechts lateral:
 (1) Stimulation von anterior vor Ablation 1, (2) Stimulation von posterior vor Ablation 1,
 (3) Stimulation von anterior nach Ablation 1 mit kranialem Gap (Segment A), (4) Stimulation von posterior nach Ablation 1 mit kranialem Gap, (5) Stimulation von anterior nach Ablation 2 mit weiterhin bestehendem Gap, (6) Stimulation von posterior nach Ablation 2 mit weiterhin bestehendem Gap;
 Die weißen Pfeile zeigen den Lauf der Erregungsfront durch die Ablationslinie im kranialen Segment A.
 Die roten Pfeile markieren den ungefähren Verlauf der Ablationslinie in den Bereichen mit Leitungsblockbildung.

Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über die zwischenzeitlichen und endgültigen Ergebnisse der elektrophysiologischen Untersuchungen und Ablationsserie für jedes Versuchstier.

Versuchstier	Ablation 1	Ergebnis 1	Ablation 2	Ergebnis 2
1	4 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment C	3 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment C
2	4 Applikationen	Bidirektionaler Block	–	Bidirektionaler Block
3	7 Applikationen	Bidirektionaler Block	–	Bidirektionaler Block
4	5 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment B	3 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment B
5	6 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment C	5 Applikationen	Bidirektionaler Block
6	5 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment A	4 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment A
7	6 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment A	Exitus durch EMD	–
8	4 Applikationen	Bidirektionales Gap Segment B	3 Applikationen	Bidirektionaler Block

Tabelle 3.1:

Tabelle 3.1 zeigt im Einzelnen eine Zusammenfassung der Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchungen für jedes Versuchstier; jede Mikrowellenapplikation wurde mit einer Leistung von 65 Watt für 120 Sekunden durchgeführt; konnte nach der ersten Ablation noch ein Gap nachgewiesen werden, wurde eine 2. Ablationsserie mit speziellem Fokus auf das Gap durchgeführt; ein Versuchstier starb während der 2. Ablationsserie auf Grund elektromechanischer Dissoziation.

3.2 Die histologische Evaluation

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der im Anschluss an die Versuche stattgefundenen histologischen Untersuchungen vorgestellt werden.

In sämtlichen Segmenten aller untersuchten Schnitte konnten mittelgradige bis hochgradige Veränderungen festgestellt werden. Tabelle 3.2 fasst zusammen:

Versuchstier	Segment A	Segment B	Segment C	Ergebnis der EPU
1	II	II	III	Bidirektionales Gap Segment C
2	II	II	III	Bidirektionaler Block
3	II	II	III	Bidirektionaler Block
4	II	III	III	Bidirektionales Gap Segment B
5	II	II	III	Bidirektionaler Block
6	III	III	III	Bidirektionales Gap Segment A
8	II	II	III	Bidirektionaler Block

Tabelle 3.2:

Tabelle 4.2 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse der histologischen Evaluation sowie der endgültigen Ergebnisse der Elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) für jedes Versuchstier: Die histologischen Schnitte wurden nach folgendem Schema auf ihre Veränderungen hin beurteilt: I = Hyperämien, ödematöse Auflockerung, II = zusätzlich Hämorrhagien und Extravasate (Granulozyten, Monozyten...), III = zusätzlich Thrombosen und/oder Myozytendegeneration/ - untergang, transmurale Schädigung erkennbar; Versuchstier Nr. 7 wurde nicht analysiert, da der Versuch aufgrund eines vorzeitigen exitus letalis nicht regulär beendet werden konnte

3.2.1 Spezifische Veränderungen im Vorhofmyokard

Bei der histologischen Aufbereitung der Ablationsläsion waren bereits makroskopisch bei allen Gewebeproben deutliche Verbrennungszeichen erkennbar. Schorfbildung konnte entlang der Ablationsläsion bei allen Proben beobachtet werden.

Die Wahl der Schnittführung quer zur Ablationslinie machte es möglich die Gewebeproben in ihrer gesamten Breite und Höhe zu studieren. Wie bereits in Tabelle 3.2 zusammengefasst, zeigten alle Schnitte mindestens mittel- bis hochgradige Veränderungen (II-III), die in allen Schichten von epikardial bis endokardial beobachtet werden konnten.

Die histologisch feststellbaren Veränderungen durch Mikrowellenenergie entsprechen dabei im Wesentlichen denen, die auch bei anderen, Wärme erzeugenden Energiequellen auftreten. An dieser Stelle sollen diese, durch thermische Energie hervorgerufenen, Veränderungen am Vorhofmyokard dargestellt werden:

Erste Veränderungen durch thermische Energie am Gewebe lassen sich durch das Auffinden von stark mit Erythrozyten angefüllten Blutgefäßen (Hyperämien, Blutanschoppung) nachweisen. Dabei stellen sich die Kapillaren des Vorhofmyokards, wie in Abb. 4.6 dargestellt, erweitert und mit ungewöhnlich vielen Erythrozyten angefüllt dar. Die umgebenden Myozyten sind dabei noch frei von frühen Verbrennungszeichen. In unseren Untersuchungen wurde dieses Stadium einem Schweregrad I zugeordnet.

Im weiteren Verlauf im Sinne eines Schweregrads II kommt es dann zu ödematöser Auflockerung des umgebenden Bindegewebes. Zusätzlich zeigen sich Hämorrhagien und Extravasate von Entzündungszellen, insbesondere Granulozyten und Monozyten. Der Schweregrad III ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung des myokardialen Gewebes selbst. Erkennbar an der ödematösen Auflockerung der Myozytenzellverbände sowie Deformierungen und Verlust der Zellmembranen. Befinden sich diese Alterationen bis unterhalb der endokardialen Schicht, so kann von einer transmuralen Schädigung ausgegangen werden. Die folgenden Abbildungen zeigen Beispiele der unterschiedlichen Schädigungsgrade:

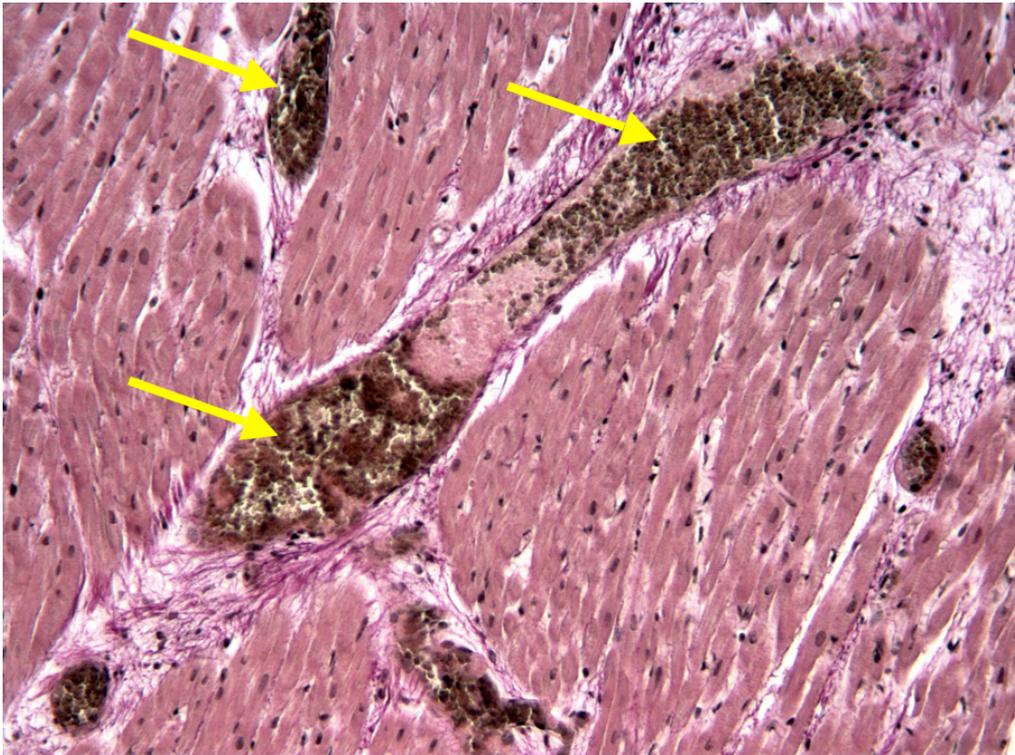


Abbildung 3.7:

*Leichtgradige Veränderungen (I) im Vorhofmyokard;
Der Ausschnitt zeigt vitale Myozyten mit Anschnitten von Gefäßen (gelbe Pfeile), die auf Grund des thermischen Stresses besonders stark mit Erythrozyten angefüllt sind (Blutanschoppung, Hyperämie).
HE-Färbung, 40-fache Vergrößerung*

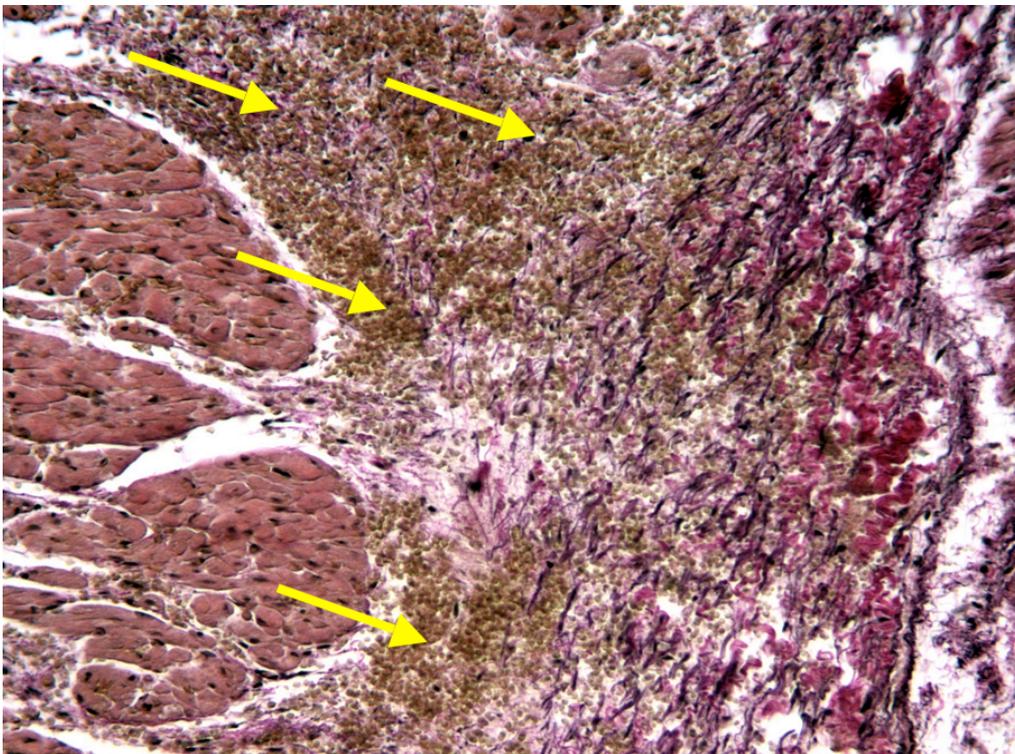


Abbildung 3.8:

*Mittelgradige Veränderungen (II) im Vorhofmyokard;
Der Ausschnitt zeigt im linken Bildrand Myozyten, rechts aufgelockertes Bindegewebe und mittig einen Bereich mit starker Hämorrhagie und vereinzelt Extravasaten wie Granulozyten und Monozyten (gelbe Pfeile). EvG-Färbung, 40-fache Vergrößerung*

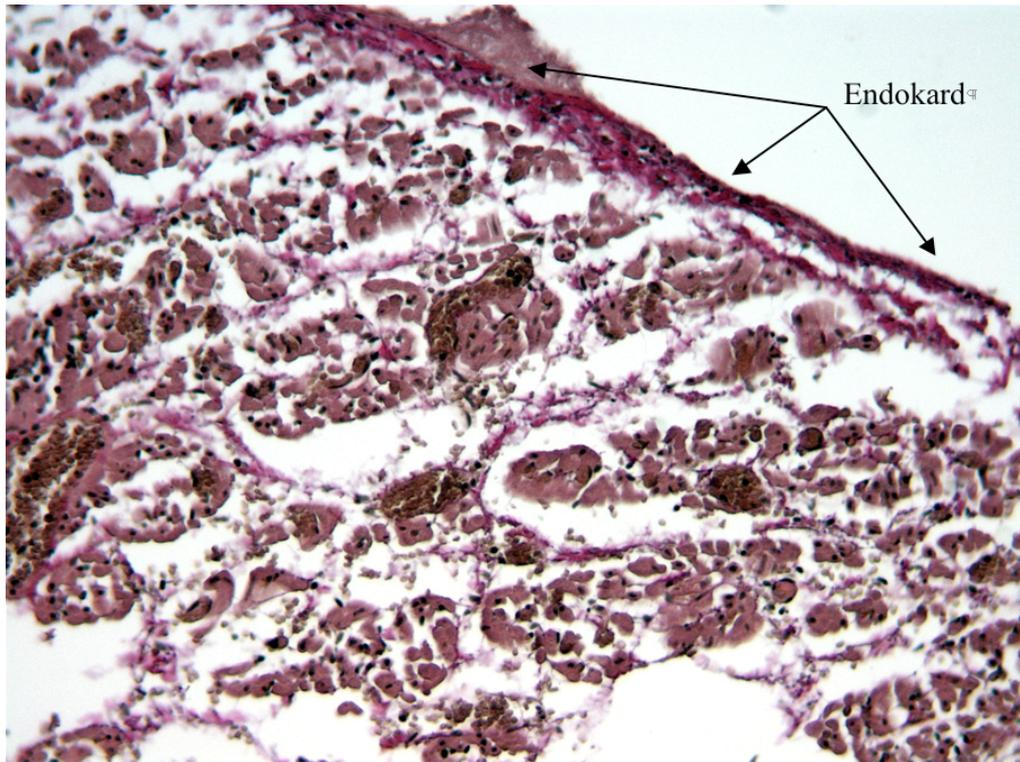


Abbildung 3.9:

Hochgradige Veränderungen (III) am Vorhofmyokard;

Der Ausschnitt zeigt einen Bereich stark zerstörter Myozyten mit ödematöser Auflockerung direkt unterhalb des Endokards; Es sind keine vitalen Myozyten mehr erkennbar, sodass hier eine transmurale Läsion, aufgrund der direkten Lagebeziehung zum Endokard (s. schwarze Pfeile), vermutet werden kann.

3.2.2 Die Ergebnisse der Histologie im Kontext elektrophysiologischer Resultate

Insgesamt wurden 84 histologische Schnitte von 7 Versuchstieren untersucht. Versuchstier Nr. 7 wurde aufgrund des vorzeitigen Exitus letalis nach der ersten Ablation von der histologischen Untersuchung ausgeschlossen. In allen untersuchten Gewebeschnitten konnten mindestens Veränderungen der Schweregrade II und III gefunden werden.

Bei 44 der 84 Schnitte (52 %) konnten die Veränderungen dem Schweregrad II zugeordnet werden. Die übrigen 40 Schnitte (48 %) entsprachen einem Schweregrad III. Anschließend wurde aufgeschlüsselt, bei wie vielen Schnitten sich in der elektrophysiologischen Untersuchung entweder ein kompletter Leitungsblock oder eine bestehende Leitungslücke gezeigt hatten. Dabei zeigte sich, dass trotz bestehender Leitungslücke die stärkeren histologisch nachweisbaren Alterationen zu finden waren. Umgekehrt verhält es sich bei denjenigen Versuchstieren, bei denen ein bidirektionaler Leitungsblock erzeugt werden konnte. Hier zeigten sich im Verhältnis die moderateren Alterationen. In der Mehrzahl der Fälle (67%) lag bei final bestehendem, bidirektionalem Leitungsblock ein histologischer

Schweregrad II vor. Bei denjenigen Versuchstieren, bei denen auch nach 2-maliger Ablation eine Leitungslücke fortbestand, konnte in 67 % der Fälle starke Veränderungen im Sinne eines Schweregrads III festgestellt werden.

In folgender Tabelle 3.3 werden die Ergebnisse der histologischen Untersuchungen in Zusammenhang mit den Resultaten der final durchgeführten, elektrophysiologischen Untersuchungen mit dem CARTO XP™ QwikMap™ System gebracht.

Die Tabelle zeigt die Verteilung der Schnitte bezüglich des Schweregrades ihrer histologischen Veränderungen im Verhältnis mit den endgültigen Leitungseigenschaften über der Ablationslinie des jeweiligen Versuchstieres.

Histologischer Schweregrad	n = 7 Tiere	Block	Gap
I	0	0	0
II	n = 44 Schnitte (52%)	n = 32 Schnitte (67%)	n = 12 Schnitte (33%)
III	n = 40 Schnitte (48%)	n = 16 Schnitte (33%)	n = 24 Schnitte (67%)

Tabelle 3.3:

Die Tabelle zeigt die Aufstellung der Ergebnisse aus histologischer und elektrophysiologischer Untersuchung und deren statistische Verteilung. Insgesamt wurden 84 Schnitte von 7 Versuchstieren histologisch untersucht.

3.3 Auswertung der Elektroanatomischen Daten mit Carto XP™ QwikMap™

Die erhaltenen Maps aus den jeweiligen elektrophysiologischen Untersuchungen bedurften einer ausführlichen postoperativen Auswertung. Durch den neuartigen Katheter QwikStar™ werden gleichzeitig sehr viele elektroanatomische Daten erhoben, die im Nachhinein gesichtet und korrigiert werden müssen. Teils fehlerhafte Annotationen (automatisch Erkennung und Markierung von Potentialen durch den Computer), die eine falsche Berechnung von Latenzen und damit letztlich ein falsches elektroanatomisches Map erzeugen können, müssen korrigiert und/oder aus der Liste der zur Berechnung des Maps bestehenden

Daten entfernt werden. Dies führte zu einer deutlichen Verzögerung in der Interpretation der erhaltenen elektrophysiologischen Daten. Weiterentwicklungen der Software könnten dieses Problem zukünftig jedoch möglicherweise beheben.

4 Diskussion

In der Chirurgie ist die Therapie von Vorhofflimmern mittels epikardial applizierter Mikrowellenenergie ein akzeptiertes Verfahren, das eine therapeutische Alternative zu interventionellen, bzw. medikamentösen Strategien darstellt (Cox et al., 1996, S. 267; Maessen et al., 2002, S. 1307; Mazzitelli et al., 2002, S. 320; Garrido et al., 2004, S. 217; Knaut et al., 2004, S. 212; Gillinov et al., 2005, S. 171). Zum derzeitigen Zeitpunkt findet eine intraoperative Kontrolle zur Evaluation des Ablationserfolges nicht statt. Der Endpunkt der epikardialen Ablation ist die makroskopisch erkennbare, kontinuierliche Läsion. Der Operateur erhält dabei keine Information über die elektrophysiologischen Leitungsverhältnisse seiner erzeugten Ablationsläsionen. In unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass es bei elektrophysiologischen Untersuchungen unmittelbar nach beendeter Ablation in nur 2 von 8 (25%) Fällen gelang, einen bidirektionalen Leitungsblock zu erreichen. In 6 von 8 (75%) Fällen war eine zweite Ablationsserie notwendig. Danach konnte bei 2 weiteren Tieren ein bidirektionaler Block nach gezielter Reablation im Bereich der Leitungslücke erzielt werden, bei den übrigen Versuchstieren persistierte die Leitungslücke. Diese Arbeit demonstriert, dass bei der epikardialen Mikrowellenablation die makroskopische Läsion, welche im klinischen Alltag den bisherigen Endpunkt der Ablation darstellt, kein sicherer Nachweis für einen bidirektionalen Leitungsblock ist. Zur besseren Therapiekontrolle bedarf es einer elektrophysiologischen Untersuchung. In diesem experimentellem Aufbau war es möglich den Therapieerfolg dadurch zu verbessern.

4.1 Der Versuchsaufbau

Um die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer besser vergleichen zu können, soll im Folgenden unser Versuchsaufbau dem anderer Arbeiten gegenübergestellt werden.

In der derzeitigen Literatur finden sich nur wenige Untersuchungen, die für Vergleiche mit unserer Studie herangezogen werden können. Bis dato hat sich der Problemstellung unserer Arbeit vor allem die Arbeitsgruppe um van Brakel (van Brakel et al., 2004, S. 1398) in ähnlicher Weise genähert.

Wir untersuchten in unserer Studie insgesamt 8 ausgewachsene, weibliche Hausschweine. Van Brakel et al. (van Brakel et al., 2004) verfügten mit 16 Mischlingshunden über ein

vergleichbar großes Versuchskollektiv. Im Vergleich mit unserem Versuchsaufbau ist festzustellen, dass van Brakel et al. bei 5 der 16 Versuchstiere zusätzlich follow – up – Untersuchungen nach ein bis drei Wochen durchführten, um so weitere Auskunft über die Langzeitergebnisse der epikardial erzeugten Läsionen zu gewinnen. Diese follow – up – Untersuchungen waren in unserem Studienprotokoll nicht vorgesehen.

De Gouveia et al. (de Gouveia et al., 2006, S. 278) untersuchten 2006 ebenfalls histologische Effekte epikardial erzeugter Mikrowellenläsionen und zogen bei ihrer Studie dazu insgesamt neun Schweine heran. Um Hinweise für Langzeiteffekte zu bekommen, wurden die Proben jeweils zweier Schweine im Akutstadium, nach 3 Tagen, nach 7 Tagen, nach 2 Wochen und eines Schweins nach 4 Wochen untersucht. Die Autoren konnten somit Langzeitbeobachtungen zu Auswirkungen und Heilungsmechanismen epikardial erzeugter Mikrowellenläsionen im Vergleich zu Läsionen durch Radiofrequenzenergie machen. Dabei zeigte sich, dass der endgültige Heilungsprozess nach Mikrowellenablation bis zu 1 Monat dauert. Es konnte eine Vergrößerung der Läsion im Rahmen des Narbenprozesses im Vergleich zur Akutuntersuchung festgestellt werden. Die Autoren führen dies auf Thrombosierungen der kleinen Gefäße zurück, wie auch wir sie in unseren histologischen Untersuchungen nachweisen konnten.

Auch Gaynor et al. (Gaynor et al., 2006, S. 73) arbeiteten in ihrer Studie mit Hausschweinen. An insgesamt 12 Versuchstieren untersuchten sie die Effekte dosisabhängiger, epikardialer Mikrowellenapplikation am linken Vorhof. Jeweils 6 Tiere wurden dabei am schlagenden Herzen und am kardioplegischen Herzen ablatiert. Es konnte gezeigt werden, dass am schlagenden Herzen aufgrund des Kühlungseffektes des zirkulierenden Blutes eine transmurale Läsion im Gegensatz zur Ablation am kardioplegischen Herzen nicht zuverlässig zu erzeugen war. Die Autoren schlussfolgerten daher für die Klinik, eine epikardiale Mikrowellenablation mit dem in diesem Versuchsaufbau benutzten Gerät sollte am schlagenden Herzen immer mit einer elektrophysiologischen Kontrolle kombiniert werden, auch wenn möglicherweise aufgrund des Heilungsprozesses im weiteren Verlauf transmurale Läsionen entstehen können.

4.2 Bewertung und Interpretation der Ergebnisse aus der elektrophysiologischen Untersuchung

In unserer Arbeit untersuchten wir insgesamt 8 Tiere. In den vor Versuchsbeginn bei jedem Tier durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen konnte bei keinem Tier eine elektroanatomische Anomalie festgestellt werden.

Im klinischen Alltag stellt derzeit die makroskopisch sichtbare Läsion den Endpunkt der epikardialen Ablation dar. Wie bereits weiter oben erwähnt, konnte in unseren Akutuntersuchungen nach der ersten Ablation in nur 2 von 8 Fällen (25%) ein bidirektionaler Leitungsblock festgestellt werden. In den restlichen 6 Fällen waren weitere Ablationszyklen notwendig. Dabei wurde besonders darauf geachtet, in Bereichen, an denen elektrophysiologisch Leitungslücken nachgewiesen wurden, gezielt zu abladieren. Dennoch war es wieder nur in 2 der 5 verbleibenden Versuchstieren gelungen, ein bidirektionales Blockbild in der Akutuntersuchung nachzuweisen (Versuchstier 7 verstarb vorzeitig und wurde daher keiner 2. Ablationsserie zugeführt). Insgesamt wurde somit in 4 von 7 Tieren ein bidirektionaler Block erzeugt. Die Erfolgsrate der Ablation konnte mit Hilfe der elektrophysiologischen Evaluation auf 57% gesteigert werden.

Van Brakel et al. (van Brakel et al., 2004, S. 1399) stellten in ihrer Arbeit an 16 Mischlingshunden nach der ersten Ablationsserie in 50% (n=8) bidirektionale Leitungsblöcke fest. Die relativ niedrige Rate führten die Autoren einerseits auf die unterschiedlichen Gewebedicken des linken Vorhofs zurück, andererseits diskutierten sie eine möglicherweise zu geringe Leistungsabgabe bzw. Dauer der Energieabgabe. Durch weitere Ablationsserien konnte in zusätzlich 5 Tieren ein bidirektionaler Leitungsblock erreicht werden. Damit stieg die Erfolgsrate auf insgesamt 81% (n=13). Van Brakel et al. (van Brakel et al., 2004, S. 1398) hatten dabei allerdings einen sich von unserem Studienprotokoll deutlich unterscheidenden Versuchsaufbau. Durch eine zirkumferentiell angelegte Ablation sollten die Lungenvenenostien vom linken Vorhof isoliert werden. Der Erfolg im Sinne eines bidirektionalen Leitungsblockes wurde mittels konventionellem Mapping anhand von nachgewiesenen „entrance und exit blocks“ ermittelt. Auch bei van Brakel et al. war es bei 5 von 16 Tieren nicht möglich erfolgreiche Ablationen durchzuführen. Die zusätzlich durchgeführte Follow-up – Evaluation bei 5 Versuchstieren ergab in der elektrophysiologischen Untersuchung folgende Ergebnisse: 4 Tiere zeigten bereits in der Akutuntersuchung bidirektionale Leitungsblöcke. In einem Tier konnte weder nach mehrmaliger Ablation, noch in der Follow-up – Untersuchung ein Leitungsblock erreicht

werden. Die Ergebnisse von van Brakel et al. zeigen, dass es in der Akutuntersuchung – ähnlich wie in unserer Studie – nur zu einem geringen Prozentsatz gelang, einen bidirektionalen Block nachzuweisen. Erst in der Reevaluation im Intervall (1 – 3 Wochen) zeigte sich, dass es durch Heilungs- und Narbenprozesse im Vorhofmyokard zu höheren Erfolgsraten (81%) kommt. Die Follow-up – Evaluation von 5 Tieren zeigte, dass bei 4 Tieren der akut nachgewiesene Leitungsblock unverändert bestand hatte. Bei einem Versuchstier konnte trotz 3-maliger Ablation auch im Follow-up kein Leitungsblock festgestellt werden.

Auch bei van Brakel et al. wurden die Ablationsläsionen zusätzlich histologisch evaluiert. Deutliche Unterschiede fanden die Autoren dabei zwischen den Untersuchungen akut nach der Ablation und den follow-up Untersuchungen im Intervall von 1 – 3 Wochen. Während die Läsion in den Schnitten der Akutuntersuchungen im Mittel nur in $48\% \pm 20$ die gesamte Zirkumferenz der Lungenvenenostien umfasste, konnte im Follow-up in allen Proben eine komplette, zirkumferentielle Läsion nachgewiesen werden. Die Autoren stellten desweiteren in den Akutuntersuchungen eine im Mittel 33% -ige ($33\% \pm 19$) Transmuralität fest. Im Follow-up zeigte sich wiederum, dass dieser Prozentsatz aufgrund von Reparationsvorgängen auf $66\% \pm 14$ anstieg. Van Brakel et al. (van Brakel et al., 2004, S. 1401) schlussfolgerten anhand ihrer Ergebnisse daher, dass eine Akutläsion am besten elektrophysiologisch evaluiert werden kann. Das komplette, histologische Ausmaß der Läsion zeigt sich erst nach Tagen bis Wochen. Die Autoren halten eine elektrophysiologische Akutevaluation im Operationssaal mit Hilfe eines einfachen Mappingystems auch im klinischen Gebrauch für wünschenswert und erhoffen sich dadurch verbesserte Erfolgsraten. Das in unserem Versuchsaufbau benutzte Mappingssystem CARTO XP™ QwikMap™ könnte dabei ein geeignetes Gerät sein. Ein großer Vorteil wäre hierbei die Möglichkeit der genauen Lokalisation einer Leitungslücke, die dann gezielt einer Nachablation zugeführt werden kann.

2002 stellten Maessen et al. (Maessen et al., 2002, S. 1310) eine klinische Studie zur epikardialen Mikrowellenablation als Vorhofflimmertherapie bei herzchirurgischen Patienten vor. In ihre Studie wurden dabei insgesamt 24 Patienten eingeschlossen, bei denen im Anschluss an die epikardiale Pulmonalvenenisolation ein geplanter herzchirurgischer Eingriff (Bypassoperation, Klappenrekonstruktion/-ersatz) durchgeführt wurde. Die Autoren berichten nach einer Follow-up – Dauer zwischen 3 und 9 Monaten von einer Sinusrhythmusrate von 87% (20 von 23 Pat.).

In dieser Arbeit waren allerdings Patienten zur Vorhofflimmertherapie eingeschlossen, die alle unter Begleiterkrankungen (koronare Herzkrankheit, Klappenvitien) litten, die ihrerseits

per se als Auslöser für Vorhofflimmern in Frage kommen. Es ist daher kritisch anzumerken, dass die hohe Erfolgsrate dieser Methode - im Rahmen einer zusätzlich durchgeführten herzchirurgischen Operation – unter Umständen nicht ausschließlich auf die Ablation, sondern auch auf den günstigeren, postoperativen Zustand der Patienten bezüglich ihrer Begleiterkrankungen zurückzuführen ist. Des Weiteren hatten alle Patienten postoperativ Amiodaron, bzw. Sotalol als antiarrhythmische Medikation erhalten, was die Interpretation des Ablationserfolges zusätzlich erschwert.

4.3 Bewertung und Interpretation der Ergebnisse aus der histologischen Untersuchung

In unserer Studie untersuchten wir die histologischen Proben von insgesamt 7 Hausschweinen. Da ein Tier während der 2. Ablationsserie unerwartet verstarb, verzichteten wir auf die histologische Auswertung der Ablationsläsion dieses Tieres. Aus jeweils 3 Teilbereichen eines jeden Versuchstieres ergaben sich dabei 84 Schnitte, die hinsichtlich ihres Schädigungsgrades und ihrer Transmuralität der Läsion evaluiert wurden. Wir stellten dabei fest, dass in allen Proben Schädigungen mittleren bis höheren Grades (II,III) zu finden waren. Als besonders auffällig erwies sich in unseren Beobachtungen das folgende Phänomen: Entgegen der Erwartung, dass sich in Bereichen mit einer elektrophysiologisch nachgewiesenen Leitungslücke wahrscheinlich auch geringere Schädigungen in der histologischen Untersuchung nachweisen lassen, zeigte sich in der Mehrzahl der Fälle der gegenteilige Effekt. Die hochgradigen Alterationen waren vorrangig in denjenigen Segmenten zu finden, an denen elektrophysiologisch weiterhin eine Leitungslücke fortbestand. Umgekehrt fanden sich die mittelgradigen Alterationen vornehmlich in denjenigen Segmenten, in denen elektrophysiologisch bereits ein bidirektionaler Leitungsblock bestätigt werden konnte. Zusammenfassend bedeutet dies, dass mutmaßlich transmural, hochgradig geschädigtes Vorhofmyokard nicht gleichbedeutend ist mit einer elektrophysiologisch dichten Läsion. Der hohe Schädigungsgrad gibt keinen Aufschluss über die Leitungseigenschaften der Ablationsläsion. Zudem gilt auch das Vorhandensein einer weniger stark geschädigten Region und der Nachweis viabler Myozyten nicht als positiver Prädiktor für eine Leitungslücke. Aus diesen Beobachtungen heraus und aufgrund der Erkenntnis, dass in nahezu allen Gewebsschnitten, auch in den hochgradig und transmural geschädigten, viable Myozyten zu entdecken waren, schlussfolgerten wir, dass die histologische Evaluation der Ablationsläsion

im Akutstadium keine verlässlichen Aussagen über die elektrophysiologischen Eigenschaften treffen lässt. Van Brakel et al. (van Brakel et al., 2004, S. 1400) kamen in ihrer Arbeit zu einem ähnlichen Schluss, indem sie auch mittels Langzeituntersuchungen feststellten, dass die Ergebnisse der Histologie erst im Intervall mehrerer Tage, bzw. Wochen mit den Ergebnissen aus der Elektrophysiologie korrelieren. Wir gehen aufgrund der Ergebnisse unserer Arbeit konform mit der Meinung der Arbeitsgruppe um van Brakel, dass eine epikardial erzeugte Mikrowellenablation im Akutstadium am verlässlichsten mittels elektrophysiologischer Untersuchung zu evaluieren ist (van Brakel et al., 2004, S. 1401).

Manasse et al. (Manasse et al., 2003, S. 574) untersuchten in ihrer Arbeit ebenfalls die histologischen Effekte epikardialer Mikrowellenablation an 15 Patienten, die sich einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen und gleichzeitig an Vorhofflimmern litten. Zusätzlich zu einer Kontrollbiopsie aus gesundem Vorhofmyokard wurde jedem Patienten eine Biopsieprobe aus dem abladierten Areal entnommen. Die Ergebnisse zeigten in allen Proben durchgehend mikroskopisch erkennbare Alterationen, wie den Verlust von Zellkernen und Gebiete koagulativer Nekrosen. Die Beobachtungen bezüglich der feststellbaren Alterationen decken sich mit denen unserer Untersuchungen. Insbesondere die Erkenntnis, die auch wir erlangen konnten, dass häufig in Bereichen maximalen Schädigungsgrades viable, anscheinend nicht zerstörte Myozyten auffindbar sind, lies die Autoren daran zweifeln, ob eine transmurale Schädigung gleichbedeutend mit einem elektrophysiologischen Leitungsblock ist.

Die Auswertung der Ergebnisse unserer Studie zeigt, dass die epikardiale Ablation mit Mikrowellen als Energiequelle in der Lage ist, transmurale und kontinuierliche Läsionen zu erzeugen, mittels derer es auch gelingen kann, elektrophysiologisch dichte Leitungsblocks zu generieren. In manchen Fällen war es nicht möglich, auch nach gezielter Nachablation, suffiziente Leitungsblocks in der Akutuntersuchung nachzuweisen.

Thomas et al. (Thomas et al., 2003, S. 546) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Transmuralität einer Ablationsläsion stark vom epikardialen Fett und der Gesamtdicke des abladierten Gewebes abhängt. Die Autoren berichten, dass ab einer Gewebsdicke von ≥ 4 mm nur schwer eine transmurale Läsion erzeugt werden kann. Epikardiales Fett hat dabei zusätzlich einen stark negativen Einfluss auf die Ausdehnung der Ablationsläsion. Aus der Beobachtung, dass insbesondere bei eher dünnen Gewebeproben seltener transmurale Ergebnisse erzielt wurden, schlußfolgerten Thomas et al., dieser Effekt könne im Zusammenhang mit der Kühlung durch endokardialen Blutfluss stehen.

Die Arbeitsgruppe um Gaynor et al. (Gaynor et al., 2006, S. 75) untersuchten in ihrer Arbeit die Dosis – Wirkungskurven epikardialer Mikrowellenablation an 12 Schweinen. Dabei wurde die Ablation jeweils an 6 Schweinen am schlagenden Herzen und an weiteren 6 Schweinen am kardioplegischen, auf 10° bis 15° C gekühlten Herzen durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass eine transmurale Läsion am schlagenden Herzen weitaus schwieriger zu erzeugen ist. Nur 20% der erzeugten Läsionen am schlagenden Herzen waren trotz verlängerter Applikationsdauer (90 sec. anstatt 45 sec.) transmural. Im Vergleich dazu konnte am kardioplegischen Herzen bereits nach einer Applikationsdauer von 45 sec. in 94% der Fälle eine transmurale Läsion festgestellt werden. Bei einer Applikationsdauer von 90 sec. waren es sogar 100%. Die Autoren führten diese Beobachtung auf Kühleffekte durch das zirkulierende Blut zurück. Da auch wir unsere Ablationen am schlagenden Herzen durchgeführt haben, könnte die recht niedrige Leitungsblockrate von 50% nach teils 2-maliger Ablation durch den von Gaynor et al. beschriebenen Effekt mit erklärt werden.

4.4 Das Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™

Computergestützte 3D-Mappingssysteme wie CARTO XP™ sind aus der modernen Elektrophysiologie nicht mehr wegzudenken. Die Möglichkeiten der räumlichen Orientierung und der gleichzeitigen Erfassung elektrophysiologischer Eigenschaften erlauben es dem Untersucher komplexe Arrhythmien und Anatomien schneller und leichter zu erfassen und einer ablativen Therapie zuzuführen.

Zur elektrophysiologischen Evaluation der Ablationsläsion benutzten wir in unsere Studie das neu entwickelte 3D-Kathetermappingsystem CARTO XP™ QwikMap™ der Firma Biosense Webster. Zur Verwendung kommt hier ein neuartiger, 26-poliger Mappingkatheter (QwikStar™), dessen Elektroden an der Spitze und entlang des Schaftes es erlauben, wesentlich mehr elektroanatomische Information zeitgleich aufzunehmen als bisherige Katheter. Wie unter anderem von Chauhan et al. (Chauhan et al., 2004, S. 1084) bereits beschrieben, eignet sich das System für die einfache, schnelle und Durchleuchtungszeit ersparende, elektrophysiologische Untersuchung. Mit Hilfe des neuartigen, 26-poligen Mappingkatheters QwikStar™ – im Gegensatz zum bisher verfügbaren quadripolaren NaviStar™-Katheter – ist es möglich, innerhalb kurzer Zeit (im Bereich weniger Minuten) ein Map zu erhalten, das Übersicht über die elektroanatomischen Verhältnisse gibt. Chauhan et al. (Chauhan et al., 2004, S. 1083) konnten in ihrer Arbeit allerdings keinen Zeitvorteil im

Erstellen der Maps, verglichen mit dem herkömmlichen NaviStar™-Katheter, feststellen. Sie führten dies zum Einen auf die noch geringe Erfahrung mit dem Umgang des neuen Katheters und zum Anderen auf die teilweise fehlerhafte Annotation der Potentiale durch die Software zurück. Auch in unserer Studie kam es häufig zu fehlerhaften Annotationen der endokardialen Potentiale, die im Anschluss an die Versuche per Hand in der CARTO XP™ QwikMap™ Software korrigiert werden mussten. Häufig sind diese fehlerhaften Annotationen nicht unbedingt relevant für das gesamte Map, allerdings ist es möglich, dass es aufgrund einer einzelnen Annotation zu einer komplett falschen Darstellung der elektroanatomischen Verhältnisse kommt. Eine Korrektur der Annotation ist daher obligat. Verbesserungen an der Software könnten dieses Problem in Zukunft allerdings möglicherweise beheben.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass wir das Mappingsystem CARTO XP™ QwikMap™ für geeignet erachten, auch intraoperativ elektrophysiologische Untersuchungen durchzuführen, um den Erfolg einer ablativen Therapie direkt kontrollieren zu können.

4.5 Limitationen der Arbeit

4.5.1 Limitationen im Versuchsaufbau

Unsere Studie beinhaltet Versuche mit nur wenigen Tieren. Die geringe Zahl der untersuchten Tiere macht es nur begrenzt möglich, valide Aussagen und Interpretationen zu den Ergebnissen zu treffen. Die statistischen Auswertungen in dieser Arbeit sind vor diesem Hintergrund zu bewerten.

In dieser Arbeit wurde zudem auf eine Longitudinaluntersuchung mit einer Reevaluation der Ablationsläsion im Intervall verzichtet. Van Brakel et al. (van Brakel et al., 2004, S. 1399) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass sich die Ausdehnung der epikardial erzeugten Läsionen bezüglich ihrer Transmuralität und Zirkumferenz in der Langzeitbeobachtung von 1-3 Wochen deutlich verändert. Alle 4 Versuchstiere, die in die Langzeitbeobachtung eingeschlossen wurden, zeigten 1-3 Wochen nach Ablation eine 100%ige Zirkumferenz der Läsion, sowie zwischen 50% und 80% Transmuralität. Dies ließ die Autoren darauf schließen, dass Reparationsvorgänge im Gewebe, die akut nicht nachweisbar sind, im Verlauf von Tagen bis Wochen sowohl histologische als auch elektrophysiologische Veränderungen nach sich ziehen. So könnte beispielsweise ein in der elektrophysiologischen Untersuchung akut

aufgetretenes Leitungsgap nach Tagen bis Wochen aufgrund von Reparaturvorgängen und Narbenbildungen verschwinden und durch einen Leitungsblock ersetzt werden.

In dieser Arbeit wurden die Ablationen nur im Bereich des rechten Vorhofes durchgeführt. Therapeutische Ablationsstrategien zur Behandlung von Vorhofflimmern konzentrieren sich allerdings derzeit vor allem auf den linken Vorhof (Gillinov et al., 2002, S. 170; Mazzitelli et al., 2002, S. 320; Pruitt et al., 2006, S. 1327), da von diesen häufig Trigger zur Auslösung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern ausgehen (Haissaguerre et al., 1998, S. 661). Weil die Pulmonalvenenisolation am linken Vorhof aber technisch weitaus anspruchsvoller ist als die Erzeugung einer linearen Läsion am rechten Vorhof, ist dennoch davon auszugehen, dass eine lineare Läsion am rechten Vorhof leichter und einfacher zu einem bidirektionalem Leitungsblock führt.

Unsere Untersuchungen wurden bisher nur im präklinischen Modell an Schweinen durchgeführt. Eine Übertragung der Ergebnisse aus Tierversuchen ist nur unter Vorbehalt auf den Menschen möglich.

4.5.2 Limitationen der Histologie als Untersuchungsmethode

Histologische Untersuchungen wurden und werden zur Evaluation in klinischen und experimentellen Studien herangezogen (Manasse et al., 2003, S. 574; Santiago et al., 2003, S. 1496; Thomas et al., 2003, S. 544; Climent et al., 2004, S. 1278; van Brakel et al., 2004, S. 1398; Accord et al., 2005, S. 882; Gaynor et al., 2006, S. 73; de Gouveia et al., 2006, S. 280). Die histologische Aufarbeitung erlaubt es, Alterationen, die durch die Mikrowellenablation hervorgerufen wurden, feingeweblich zu beurteilen. Technisch bedingt ist es nicht möglich, eine komplette Beurteilung der erzeugten Läsion zu erlangen, da es sich bei den histologischen Schnitten immer um Stichproben handelt. Das bedeutet für die Interpretation, dass einerseits beispielsweise in einer Probe eine transmurale Läsion festgestellt werden, an einer anderen Stelle eine nichttransmurale Läsion aber nicht ausgeschlossen werden kann.

4.6 Ausblick auf zukünftige Technologien und Therapieansätze

4.6.1 Entwicklungen in der interventionellen Kardiologie

Die Entwicklung neuerer Technologien lassen darauf hoffen, dass die kausale Therapie komplexer Herzrhythmusstörungen in Zukunft sicherer und schneller durchführbar sein wird. In Entwicklung und experimenteller sowie klinischer Erprobung sind beispielsweise Spezialkatheter zur elektrophysiologischen Untersuchung und Ablation. Der LASSO-Katheter (Biosense Webster) ist der Anatomie der Lungenvenen angepasst und legt sich bei seiner Einführung automatisch der Lungenvenenwand im Bereich der Ostien an. Er vereinfacht dem Untersucher auf diese Weise das elektroanatomische Mapping sowie die Therapiekontrolle an diesen, anatomisch oft schwierig zu erreichenden Strukturen.

Seit kurzem ist auch das Katheternavigationssystem Stereotaxis Niobe im klinischen Einsatz (Pappone et al., 2006, S. 1390). Bei diesem System wird der Mappingkatheter nicht mehr durch den Untersucher geführt, sondern computergesteuert in einem Magnetfeld millimetergenau navigiert. Der Untersucher steuert den Katheter mit Hilfe eines Joysticks vom Kontrollraum des EPU-Labors (EPU: ElektroPhysiologische Untersuchung) aus. Folgende Vorteile ergeben sich daraus: Die Lage des Katheters an einem bestimmten Punkt ist zu jeder Zeit, auch in einer späteren Sitzung, reproduzierbar. Eine anatomisch, oder elektrophysiologisch interessante Stelle ist somit sicher und schnell wieder auffindbar. Außerdem sind Untersucher und Personal aufgrund der Position im Kontrollraum bei teils zeitintensiven Untersuchungen nicht länger einer unnötig hohen Strahlungsbelastung ausgesetzt. Nicht zuletzt kann die Navigation des Katheters im Herzen feiner und vorsichtiger durchgeführt werden. Ein Verletzungsrisiko durch Manipulation mit dem Katheter kann so minimiert werden.

Weitere Entwicklungen lassen zur besseren Orientierung die bildliche und räumliche Übereinanderlagerung von Cardio - MRT-, bzw. Cardio - CT- Bildern mit denen aus CARTO XP erhaltenen Bildern zu. So lässt sich der Katheter anhand der genaueren Anatomie noch präziser navigieren.

4.6.2 Entwicklungen in der Chirurgie

Die ursprünglich von Cox et al., zur Therapie von Vorhofflimmern entwickelte Maze-Operation, wie sie heute nicht mehr durchgeführt wird, war eine sehr invasive Methode, die nur mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchzuführen war. Neue Energiequellen zur sicheren epikardialen Ablation sowie die Weiterentwicklung minimalinvasiver Methoden haben in der Chirurgie zu Therapiealternativen geführt, mit denen es möglich wurde, ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine therapeutische Ablationen durchzuführen (Mazzitelli et al., 2002, S. 321). Arbeiten von Asaumi et al. (Asaumi et al., 2006, S. E481), die ein ballonartiges, aus Silikon geformtes Ablationstool vorstellten, oder von Pruitt et al. (Pruitt et al., 2006, S. 1327), die einen komplett endoskopischen Zugang für die Pulmonalvenenisolation mit sehr guten Ergebnissen vorstellten, zeigen, dass weniger invasive Methoden sicher und effektiv durchführbar sind.

Da es derzeit unklar erscheint, welches Patientenkollektiv am meisten von einer chirurgischen Therapie profitiert, wird es Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein, diese Frage zu beantworten.

5 Zusammenfassung

In Anbetracht der „alternden Gesellschaft“ und der daraus erwachsenden steigenden Patientenzahl, stellt das Vorhofflimmern (VHF) und dessen Folgen eine große Herausforderung für die heutigen wissenschaftlichen und therapeutischen Bemühungen dar. Eine effektive und sichere Therapie ist wegen des häufig erheblichen Leidensdrucks der Patienten sowie aufgrund der Belastungen für das Gesundheitssystem von großer Bedeutung. Die medikamentöse Behandlung des VHF stößt wegen Unverträglichkeiten und potentieller Arrhythmogenität häufig an ihre Grenzen. Diverse alternative Therapieoptionen wurden daher entwickelt. Neben der interventionellen, endokardialen Ablation stellt die epikardiale Mikrowellenablation im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe eine attraktive – wenn auch invasive Methode – dar. Bisherige klinische Studien stützten sich bei der Evaluation induzierter Ablationsläsionen auf histologisch transmurale Gewebeschäden, die als Nachweis einer elektrophysiologisch dichten Ablationsläsion dienen soll.

Die vorliegende Arbeit evaluierte epikardial induzierte Mikrowellenläsionen mittels eines neuartigen 3D-Mapping-Systems und verglich histologische Resultate mit den gefundenen elektrophysiologischen Befunden.

An insgesamt 8 weiblichen Hausschweinen wurde nach medianer Sternotomie am rechten Vorhof eine lineare epikardiale Läsion mittels Mikrowellenenergie induziert, deren histologische und elektrophysiologische Eigenschaften anschließend evaluiert wurden. Das neuartige 3D-Kathetermappingsystem CARTO XP™ QwikMap™ erwies sich dabei als einfache, sichere und schnelle Methode, die elektroanatomischen Leitungsverhältnisse im rechten Vorhof intraoperativ darzustellen. Es zeigte sich, dass nach der ersten epikardialen Ablationssequenz nur bei zwei von acht Tieren ein bidirektionaler Leitungsblock erreicht werden konnte. Für die restlichen sechs Tiere war eine zweite Ablationssequenz nötig, in der in weiteren zwei Tieren ein bidirektionaler Leitungsblock induziert werden konnte; bei den restlichen Versuchstieren blieb auch die zweite Ablationssequenz ohne Erfolg.

In der histologischen Evaluation fand sich in allen Proben eine mittel-, bis schwergradige Veränderung des Gewebes. Besonders hervorzuheben ist die Erkenntnis, dass in Bereichen mit elektrophysiologisch nachgewiesenen Leitungslücken (gaps) mehr Gewebeproben mit schwergradigeren Veränderungen gefunden wurden. Umgekehrt verhielt es sich bei Bereichen mit bidirektionalem Blockbild. Dies weist darauf hin, dass die Histologie in der Mehrzahl der Fälle nicht mit den Ergebnissen aus der elektrophysiologischen Untersuchung

übereinstimmt sowie dass die Histologie nur im begrenzten Ausmaß Hinweise zur Leitungseigenschaft des Vorhofmyokards liefert und als Evaluationsmethode weniger geeignet scheint. Im klinischen Bezug wäre daher eine elektrophysiologische Evaluation einer epikardial erzeugten Mikrowellenläsion intraoperativ („online“) beispielsweise mit Hilfe eines dreidimensionalen Mapping-Systems wie CARTO XP™ QwikMap™, wie sie derzeit noch nicht durchgeführt wird, denkbar und wünschenswert.

Es kann zusammengefasst festgestellt werden, dass die epikardiale Mikrowellenablation in der Lage ist, transmurale Läsionen mit bidirektionaler Leitungsblockade zu erzeugen. Die makroskopisch sichtbare und kontinuierliche Läsion sowie die histologische Evaluation sind dabei keine verlässlichen Prädiktoren für das Vorhandensein eines bidirektionalen Leitungsblock.

Weitere wissenschaftliche Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit die intraoperative Evaluation der epikardialen Mikrowellenablation durchführbar ist und die Erfolgsaussichten verbessern helfen könnte.

6 Literaturverzeichnis

Accord, R. E., van Suylen, R. J., van Brakel, T. J. and Maessen, J. G. (2005). "Post-mortem histologic evaluation of microwave lesions after epicardial pulmonary vein isolation for atrial fibrillation." *Ann Thorac Surg* 80(3): 881-7.

Asaumi, Y., Watanabe, G., Nagamine, H. and Tomita, S. (2006). "An innovative balloon-type surgical device for atrial fibrillation." *Heart Surg Forum* 9(1): E480-5.

Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B. and Levy, D. (1998). "Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study." *Circulation* 98(10): 946-52.

Carlsson, J., Miketic, S., Windeler, J., Cuneo, A., Haun, S., Micus, S., Walter, S. and Tebbe, U. (2003). "Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study." *J Am Coll Cardiol* 41(10): 1690-6.

Chauhan, V. S., Nair, G. M., Sevaptisidis, E. and Downar, E. (2004). "Magnetoanatomic mapping of arrhythmias in structural heart disease using a novel multielectrode catheter." *Pacing Clin Electrophysiol* 27(8): 1077-84.

Climent, V., Hurler, A., Ho, S. Y., Saenz-Santamaria, J., Nogales, A. G. and Sanchez-Quintana, D. (2004). "Early morphologic changes following microwave endocardial ablation for treatment of chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery." *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(11): 1277-83.

Cox, J. L. (2004). "Cardiac surgery for arrhythmias." *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(2): 250-62.

Cox, J. L., Schuessler, R. B., Cain, M. E., Corr, P. B., Stone, C. M., D'Agostino, H. J., Jr., Harada, A., Chang, B. C., Smith, P. K. and Boineau, J. P. (1989). "Surgery for atrial fibrillation." *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1(1): 67-73.

Cox, J. L., Schuessler, R. B., Lappas, D. G. and Boineau, J. P. (1996). "An 8 1/2-year clinical experience with surgery for atrial fibrillation." *Ann Surg* 224(3): 267-73; discussion 273-5.

de Gouveia, R. H., Melo, J., Santiago, T. and Martins, A. P. (2006). "Comparison of the healing mechanisms of myocardial lesions induced by dry radiofrequency and microwave epicardial ablation." *Pacing Clin Electrophysiol* 29(3): 278-82.

Garrido, M. J., Williams, M. and Argenziano, M. (2004). "Minimally invasive surgery for atrial fibrillation: toward a totally endoscopic, beating heart approach." *J Card Surg* 19(3): 216-20.

Gaynor, S. L., Byrd, G. D., Diodato, M. D., Ishii, Y., Lee, A. M., Prasad, S. M., Gopal, J., Berube, D., Schuessler, R. B. and Damiano Jr, R. J. (2005). "Dose response curves for microwave ablation in the cardioplegia-arrested porcine heart." *Heart Surg Forum* 8(5): 331-6.

- Gaynor, S. L., Byrd, G. D., Diodato, M. D., Ishii, Y., Lee, A. M., Prasad, S. M., Gopal, J., Schuessler, R. B. and Damiano, R. J., Jr. (2006). "Microwave ablation for atrial fibrillation: dose-response curves in the cardioplegia-arrested and beating heart." *Ann Thorac Surg* 81(1): 72-6.
- Gillinov, A. M., Smedira, N. G. and Cosgrove, D. M., 3rd (2002). "Microwave ablation of atrial fibrillation during mitral valve operations." *Ann Thorac Surg* 74(4): 1259-61.
- Gillinov, A. M. and Wolf, R. K. (2005). "Surgical ablation of atrial fibrillation." *Prog Cardiovasc Dis* 48(3): 169-77.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P. and Clementy, J. (1998). "Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins." *N Engl J Med* 339(10): 659-66.
- Haissaguerre, M., Shah, D. C., Jais, P., Hocini, M., Yamane, T., Deisenhofer, I. I., Garrigue, S. and Clementy, J. (2000). "Mapping-guided ablation of pulmonary veins to cure atrial fibrillation." *Am J Cardiol* 86(9 Suppl 1): K9-K19.
- Hersi, A. and Wyse, D. G. (2005). "Management of atrial fibrillation." *Curr Probl Cardiol* 30(4): 175-233.
- Hocini, M., Sanders, P., Jais, P., Hsu, L. F., Takahashi, Y., Rotter, M., Clementy, J. and Haissaguerre, M. (2004). "Techniques for curative treatment of atrial fibrillation." *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(12): 1467-71.
- Kannel, W. B., Abbott, R. D., Savage, D. D. and McNamara, P. M. (1982). "Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study." *N Engl J Med* 306(17): 1018-22.
- Kannel, W. B., Wolf, P. A., Benjamin, E. J. and Levy, D. (1998). "Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates." *Am J Cardiol* 82(8A): 2N-9N.
- Knaut, M., Tugtekin, S. M., Jung, F. and Matschke, K. (2004). "Microwave ablation for the surgical treatment of permanent atrial fibrillation--a single centre experience." *Eur J Cardiothorac Surg* 26(4): 742-6.
- Knaut, M., Tugtekin, S. M. and Matschke, K. (2004). "Pulmonary vein isolation by microwave energy ablation in patients with permanent atrial fibrillation." *J Card Surg* 19(3): 211-5.
- Levy, S. (1998). "Epidemiology and classification of atrial fibrillation." *J Cardiovasc Electrophysiol* 9(8 Suppl): S78-82.
- Maessen, J. G., Nijs, J. F., Smeets, J. L., Vainer, J. and Mochtar, B. (2002). "Beating-heart surgical treatment of atrial fibrillation with microwave ablation." *Ann Thorac Surg* 74(4): S1307-11.
- Manasse, E., Colombo, P. G., Barbone, A., Braidotti, P., Bulfamante, G., Roicalli, M. and Gallotti, R. (2003). "Clinical histopathology and ultrastructural analysis of myocardium following microwave energy ablation." *Eur J Cardiothorac Surg* 23(4): 573-7.

- Mazzitelli, D., Park, C. H., Park, K. Y., Benetti, F. J. and Lange, R. (2002). "Epicardial ablation of atrial fibrillation on the beating heart without cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg* 73(1): 320-1.
- Moe, G. K. and Abildskov, J. A. (1959). "Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge." *Am Heart J* 58(1): 59-70.
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C. and Ngarmukos, T. (2004). "A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate." *J Am Coll Cardiol* 43(11): 2044-53.
- National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University (2009). The Framingham Heart Study, www.framinghamheartstudy.org, Stand: 25.2.2009
- Navia, J. L., Gillinov, A. M. and McCarthy, P. M. (2004). "Curative surgery for atrial fibrillation. Current status and minimally invasive approaches." *Minerva Cardioangiol* 52(2): 155-68.
- Ouyang, F., Bansch, D., Ernst, S., Schaumann, A., Hachiya, H., Chen, M., Chun, J., Falk, P., Khanedani, A., Antz, M. and Kuck, K. H. (2004). "Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation." *Circulation* 110(15): 2090-6.
- Pappone, C., Oreto, G., Lamberti, F., Vicedomini, G., Loricchio, M. L., Shpun, S., Rillo, M., Calabro, M. P., Conversano, A., Ben-Haim, S. A., Cappato, R. and Chierchia, S. (1999). "Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation using a 3D mapping system." *Circulation* 100(11): 1203-8.
- Pappone, C., Oreto, G., Rosanio, S., Vicedomini, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Salvati, A., Dicandia, C., Calabro, M. P., Mazzone, P., Ficarra, E., Di Gioia, C., Gulletta, S., Nardi, S., Santinelli, V., Benussi, S. and Alfieri, O. (2001). "Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation." *Circulation* 104(21): 2539-44.
- Pappone, C., Rosanio, S., Oreto, G., Tocchi, M., Gugliotta, F., Vicedomini, G., Salvati, A., Dicandia, C., Mazzone, P., Santinelli, V., Gulletta, S. and Chierchia, S. (2000). "Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: A new anatomic approach for curing atrial fibrillation." *Circulation* 102(21): 2619-28.
- Pappone, C., Vicedomini, G., Manguso, F., Gugliotta, F., Mazzone, P., Gulletta, S., Sora, N., Sala, S., Marzi, A., Augello, G., Livolsi, L., Santagostino, A. and Santinelli, V. (2006). "Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation." *J Am Coll Cardiol* 47(7): 1390-400.
- Pruitt, J. C., Lazzara, R. R., Dworkin, G. H., Badhwar, V., Kuma, C. and Ebra, G. (2006). "Totally endoscopic ablation of lone atrial fibrillation: initial clinical experience." *Ann Thorac Surg* 81(4): 1325-30; discussion 1330-1.
- Santiago, T., Melo, J. Q., Gouveia, R. H. and Martins, A. P. (2003). "Intra-atrial temperatures in radiofrequency endocardial ablation: histologic evaluation of lesions." *Ann Thorac Surg* 75(5): 1495-501.

Sporton, S. C., Earley, M. J., Nathan, A. W. and Schilling, R. J. (2004). "Electroanatomic versus fluoroscopic mapping for catheter ablation procedures: a prospective randomized study." *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(3): 310-5.

Thomas, S. P., Clout, R., Deery, C., Mohan, A. S. and Ross, D. L. (1999). "Microwave ablation of myocardial tissue: the effect of element design, tissue coupling, blood flow, power, and duration of exposure on lesion size." *J Cardiovasc Electrophysiol* 10(1): 72-8.

Thomas, S. P., Guy, D. J., Boyd, A. C., Eipper, V. E., Ross, D. L. and Chard, R. B. (2003). "Comparison of epicardial and endocardial linear ablation using handheld probes." *Ann Thorac Surg* 75(2): 543-8.

van Brakel, T. J., Bolotin, G., Nifong, L. W., Dekker, A. L., Allessie, M. A., Chitwood, W. R., Jr. and Maessen, J. G. (2005). "Robot-assisted epicardial ablation of the pulmonary veins: is a completed isolation necessary?" *Eur Heart J*.

van Brakel, T. J., Bolotin, G., Salleng, K. J., Nifong, L. W., Allessie, M. A., Chitwood, W. R., Jr. and Maessen, J. G. (2004). "Evaluation of epicardial microwave ablation lesions: histology versus electrophysiology." *Ann Thorac Surg* 78(4): 1397-402; discussion 1397-402.

Van Gelder, I. C., Hagens, V. E., Bosker, H. A., Kingma, J. H., Kamp, O., Kingma, T., Said, S. A., Darmanata, J. I., Timmermans, A. J., Tijssen, J. G. and Crijns, H. J. (2002). "A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation." *N Engl J Med* 347(23): 1834-40.

Wijffels, M. C., Kirchhof, C. J., Dorland, R. and Allessie, M. A. (1995). "Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats." *Circulation* 92(7): 1954-68.

Williams, M. R., Garrido, M., Oz, M. C. and Argenziano, M. (2004). "Alternative energy sources for surgical atrial ablation." *J Card Surg* 19(3): 201-6.

Wisser, W., Khazen, C., Deviatko, E., Stix, G., Binder, T., Seitelberger, R., Schmidinger, H. and Wolner, E. (2004). "Microwave and radiofrequency ablation yield similar success rates for treatment of chronic atrial fibrillation." *Eur J Cardiothorac Surg* 25(6): 1011-7.

Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E. and Corley, S. D. (2002). "A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation." *N Engl J Med* 347(23): 1825-33.

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Isabel Deisenhofer für die Aufnahme in die Arbeitsgruppe Elektrophysiologie am Deutschen Herzzentrum München und ihre Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung dieser Dissertation.

Aufrichtigen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. Albert Schömig richten, für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Betätigung und Promotion in der I. Medizinischen Klinik der Technischen Universität München.

Mein herzlicher Dank gilt insbesondere Herrn Dr. med. Christian von Bary für die durchgehend hervorragende persönliche Betreuung.

Dank auch Frau Dr. med. Marie-Luise Schmeller für die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der histologischen Präparate.

8 Lebenslauf

Name: *Ferdinand Ludwig Kübler*

Geburtsdatum: *26. Juni 1978*

Geburtsort: *München*

Eltern: *Dr. med. Richard Kübler, Internist
Dipl. Psych. Eva Kübler, geb. Bruckmann*

Geschwister: *Philipp Kübler, Diplom-Wirtschaftsinformatiker (FH)*

Berufliche Laufbahn: *06/07 – dato: Assistenzarzt an der Klinik für Kardiologie und
internistische Intensivmedizin am Klinikum München-
Bogenhausen, Chefärztin: Prof. Dr. med. E. Hoffmann*

Studium:

<i>04/07:</i>	<i>Approbation</i>
<i>04/07:</i>	<i>3. Staatsexamen (Gesamtote: 1,83)</i>
<i>09/05</i>	<i>2. Staatsexamen</i>
<i>09/03</i>	<i>1. Staatsexamen</i>
<i>09/02</i>	<i>Humanmedizin, Klinischer Abschnitt Technische Universität München</i>
<i>09/02</i>	<i>Physikum</i>
<i>10/99</i>	<i>Humanmedizin, Universität Halle-Wittenberg (Vorklinik)</i>

Schulische Ausbildung:

<i>06/98:</i>	<i>Abitur</i>
<i>93-98:</i>	<i>Gymnasium der Benediktinerabtei Kloster Schäftlarn</i>
<i>88-93:</i>	<i>Ludwigsgymnasium, München</i>
<i>84-88:</i>	<i>Grundschule am Canisiusplatz, München</i>