

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Deutsches Herzzentrum München
1. Medizinische Klinik am Klinikum rechts der Isar
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. A. Schömig)

Vergleich der Akut- Effektivität und Komplikationshäufigkeit bei der Katheterablation von Atrioventrikular-Knoten-Reentry- Tachykardien: Eine multizentrische randomisierte Studie zum Vergleich der Cryo- mit der Radiofrequenzablationsenergie

Julia Katharina Franck

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

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

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. I. V. Deisenhofer
2. Univ.- Prof. Dr. P. Tassani-Prell

Die Dissertation wurde am 24.11.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.12.2012 angenommen.

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

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

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

First author: Deisenhofer

Manuscript ID: CIRCULATIONAHA/2010/970350 –final version

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

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

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

Abkürzungsverzeichnis

AVNRT	Atrioventrikulär- Knoten- Reentry Tachykardie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
AV- Knoten	Atrioventrikulärer Knoten
AH- Zeit	Zeitspanne zwischen dem atrialen und dem HIS- Bündel Potential
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
UKG	Ultraschallkardiographie (Echokardiographie)
EKG	Elektrokardiogramm
LAO	Left anterior oblique

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Das Krankheitsbild der AV- Knoten Reentry Tachykardie

- 1.1.1 Definition
- 1.1.2 Epidemiologie
- 1.1.3 Anatomie und Physiologie
- 1.1.4 Ätiologie/ Pathophysiologie
- 1.1.5 Klinik
- 1.1.6 Diagnostik
- 1.1.7 Therapiemöglichkeiten

1.2 Die Katheterablation

- 1.2.1 Prinzip der Ablation mit Radiofrequenzstrom
- 1.2.2 Prinzip der Ablation mit Cryoenergie

2. Zielsetzung

3. Patienten und Methodik

3.1 Eingeschlossene Patienten

- 3.1.1 Einschlusskriterien
- 3.1.2 Ausschlusskriterien
- 3.1.3 Einwilligungserklärung

3.2 Studienprotokoll

- 3.2.1 Management der Patienten vor Ablationsbeginn
- 3.2.2 Behandlung der AVNRT mittels Cryo- bzw. Radiofrequenzablation
- 3.2.3 Management der Patienten unmittelbar nach der Ablation
- 3.2.4 Follow- up Untersuchung sechs Monate nach Ablation

3.3 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

- 3.3.1 Verwendete Katheter bei der Cryoablation
- 3.3.2 Verwendete Katheter bei der Radiofrequenzablation
- 3.3.3 Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchung
- 3.3.4 Dokumentation nach der Ablation

3.4 Endpunkte der Studie

- 3.4.1 Primäre Endpunkte - Kurzzeitergebnisse

3.4.2 Sekundäre Endpunkte - Kurzzeitergebnisse

3.4.3 Primäre Endpunkte - Langzeitergebnisse

3.5 Statistische Auswertung

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Patienten

4.1.1 Geschlecht

4.1.2 Alter

4.1.3 Vorerkrankungen des Herzens

4.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

4.1.5 PQ- Zeit vor Ablationsbeginn

4.1.6 UKG vor Ablationsbeginn

4.1.7 Typ der AVNRT

4.1.8 Antiarrhythmische Medikamente vor Ablation

4.2 Akute Ergebnisse

4.2.1 Anzahl der zum Erfolg führenden Ablationen

4.2.2 Erfolg der Prozedur

4.2.3 Prozedurdauer

4.2.4 Durchleuchtungszeit und -dosis

4.2.5 Lokalisation der zum Erfolg führenden Ablation

4.2.6 Schmerzempfinden während der Ablation

4.2.7 Technische Schwierigkeiten mit dem Ablationskatheter

4.2.8 PQ- Zeit nach Ablation

4.2.9 UKG nach Ablation

4.2.10 Antiarrhythmische Medikamente nach Ablation

4.3 Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie

4.4 Komplikationen

4.4.1 Atrioventrikulärer Block

4.4.2 Andere Komplikationen

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

7. Literaturverzeichnis

8. Abbildungsverzeichnis

9. Dank

10. Lebenslauf

1. Einleitung

Die Radiofrequenzablation hat sich in den letzten Jahren als sichere und effektive Methode in der kurativen Behandlung von Atrioventikulären Reentry Tachykardien (AVNRT) erwiesen. Obwohl die Erfolgsquote bei Ablation des langsamen AV Leitungsweges im AV Knoten (der sog. „slow pathway“) bei 97% liegt (6), steht ihr eine Erzeugung von kompletten AV- Blockierungen mit 0,3- 2% (32,33) gegenüber.

Die Komplikation des iatrogen erzeugten kompletten AV- Blocks liefert die absolute Indikation zur Schrittmacherimplantation und somit erhebliche Folgen für den einzelnen Patienten.

Die Cryoenergie wird in der Herzchirurgie seit Jahren zur Behandlung von Arrhythmien erfolgreich verwendet. Die Cryoenergie erzeugt homogene Läsionen ohne das Endokard aufzubrechen. Des Weiteren ist es möglich, den akuten Erfolg durch Erzeugung von vorübergehenden und reversiblen Läsionen durch den Mappingvorgang abzusehen (14). Ferner entsteht an der Spitze des Cryokatheters eine Art „Eisball“, welcher eine Dislokation vom Zielort der Ablation verhindert.

Auf der Basis dieser Grundlagen scheint die Cryoenergie potentielle Vorteile gegenüber der Radiofrequenzablation aufzuweisen.

Es fanden bereits Studien zum Vergleich zwischen Radiofrequenz- und Cryoablation, jedoch mit kleinen Patientenkollektiven statt (Skanes et al. 2000, Riccardi et al. 2003, Kimman et al. 2004, Zrenner et al. 2004, Gupta et al. 2006, Opel et al 2010).

Dies ist die erste multizentrische Studie, die prospektiv und randomisiert ein sehr großes Patientenkollektiv mit 611 Studienteilnehmern vergleicht.

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

1.1.1 Definition

Die AVNRT gehört zu den häufigsten paroxysmalen supraventrikulären Arrhythmien, ca. 60% dieser Arrhythmien sind AVNRTs (40, 49, 73). Sie gehört zur Gruppe der benignen Arrhythmien. Im Allgemeinen ist sie nicht mit organischen Herzerkrankungen assoziiert, es handelt sich viel mehr um eine elektrische Anomalie (17). Der AV- Knoten wurden bereits vor etwa 70 Jahren als Ort der Kreisbahnerregung bei der AVNRT beschrieben (3), das morphologische Substrat hierzu jedoch noch nicht gefunden.

Verschiedene Studien zeigten, dass das atriale Myokard ein wesentlicher Bestandteil sei, aufgrund dessen einige Autoren die Umbenennung zur AV- junctionalen Reentry Tachykardie (AVJRT) forderten (35, 58).

1.1.2 Epidemiologie

Fünf von Tausend leiden in der Gesamtbevölkerung an einer AVNRT (17).

Frauen erkranken mit 60 % etwas häufiger als Männer (18).

Die AVNRT tritt vor allem im mittleren Alter auf, kann jedoch in jeder Dekade beobachtet werden (17).

1.1.3 Anatomie und Physiologie

Der embryonale primitive Vorhof, der in den Sinus venosus mündet verlagert sich im Laufe der fetalen Entwicklung nach rechts und vereinigt sich zusammen mit dem primitiven Vorhof zum rechten Atrium. Der Koronarsinus verläuft im Sulcus atrioventricularis posterior in enger Nachbarschaft zum linken Vorhof. Dadurch können elektrische Potentiale des linken Vorhofes mittels Kathetern auch im Koronarsinus abgeleitet werden.

Das Koch'sche Dreieck wird medial durch die Trikuspidalklappe, nach caudal durch das Koronarsinus-Ostium (zwischen Vena cava inferior und dem Rand der Valvula tricuspidalis) und nach hinten durch die Todarosehne begrenzt. Die Spitze des Dreiecks bildet die Pars membranacea septi interventricularis.

Der AV- Knoten (Aschoff- Tawara- Knoten; Nodus Atrioventricularis) liegt etwas kranial des Trigonum fibrosum dextrum in der Vorhofscheidewand zwischen der Trikuspidalklappe und der Einmündung des Sinus coronarius.

Das Gewebe des AV- Knotens entspricht einer kleinen Zellformation innerhalb des Koch'schen Dreiecks und unterscheidet sich histologisch- mikroskopisch vom umliegenden Gewebe. Die Myozyten des Reizleitungssystems imponieren größer und heller als die Zellen der Arbeitsmuskulatur. Entsprechend ihrer Aufgabe enthalten sie weniger Mitochondrien und Myofibrillen, jedoch mehr Glykogen.

Der AV- Knoten ist von transitorischen Zellen umgeben. Das Vorhofmyokard bildet eine kleine Überlagerung an der Spitze des Koch Dreiecks. Diese Zellschicht nimmt ihren Ursprung aus der atrialen Wand der Fossa ovalis. Dieser Bereich besteht aus atrialem Myokard und bildet den fast pathway des AV- Knotens.

Der slow pathway ist im unteren Teil des Vorhofseptums lokalisiert, seine histologische Struktur ist noch nicht vollständig untersucht bzw. scheint sich nicht wesentlich vom fast pathway zu unterscheiden.

Die Blutversorgung des AV- Knotens erfolgt durch den Ramus nodi atrioventricularis aus der Arteria coronaria dextra (51).

Die Grunderregung des Herzens erfolgt im Herzen selbst, lediglich das vegetative Nervensystem kann die Herzaktion beeinflussen. Die Herzmuskelkontraktion geht von spezialisierten Myokardzellen, dem Erregungsbildungszentrum aus. Sie wird über Leitungsbahnen in Form schmaler Muskelbrücken, sowie über gap junctions zwischen den Myokardzellen weitergeleitet.

Die Kontraktionsimpulse gehen normalerweise vom Sinusknoten (Keith- Flack- Knoten; Nodus sinuatrialis) aus. Er liegt in der Wand des rechten Vorhofs, neben der Einmündungsstelle der Vena cava superior. Der Sinusknoten besteht aus einem Geflecht spezialisierter Herzmuskelzellen, deren Ruhemembranpotential instabil ist und somit immer wieder Aktionspotentiale entstehen. Die Eigenfrequenz des Sinusknoten liegt bei 100- 120 Schlägen pro Minute, durch die parasymphatischen Fasern der Rami cardiaci ergibt sich jedoch eine Frequenz von 60- 80 Schlägen pro Minute. Die Zellen des Sinusknotens leiten über gap junctions die Erregung an die Muskelzellen des Vorhofs weiter. Da Vorhof- und Kammermuskulatur getrennt sind, kann die Erregungsweiterleitung nur im Bereich des Trigonum fibrosum dextrum vom Sinusknoten zum AV- Knoten erfolgen (51).

Der AV- Knoten leitet die Erregung zum Fasciculus atrioventricularis weiter, der aus dem His- Bündel und den Kammerschenkel besteht. Dabei verzögert der AV- Knoten die Erregungsweiterleitung um etwa 1/10 Sekunde. Der AV- Knoten erzeugt ebenfalls einen myogenen Kontraktionsrhythmus von 40 Schlägen pro Minute.

Vom AV- Knoten wird die Erregung über das His- Bündel zum Kammermyokard geleitet. Das His- Bündel teilt sich hinter der Pars membranacea septi interventricularis in ein Crus dextrum, sowie ein Crus sinistrum, die als Kammerschenkel (Crura fasciculi atrioventricularis) bezeichnet werden. Beide Crura ziehen bis zur Herzspitze. Die Ausläufer der Kammerschenkel, die Purkinje Fasern innervieren das Kammermyokard (51).

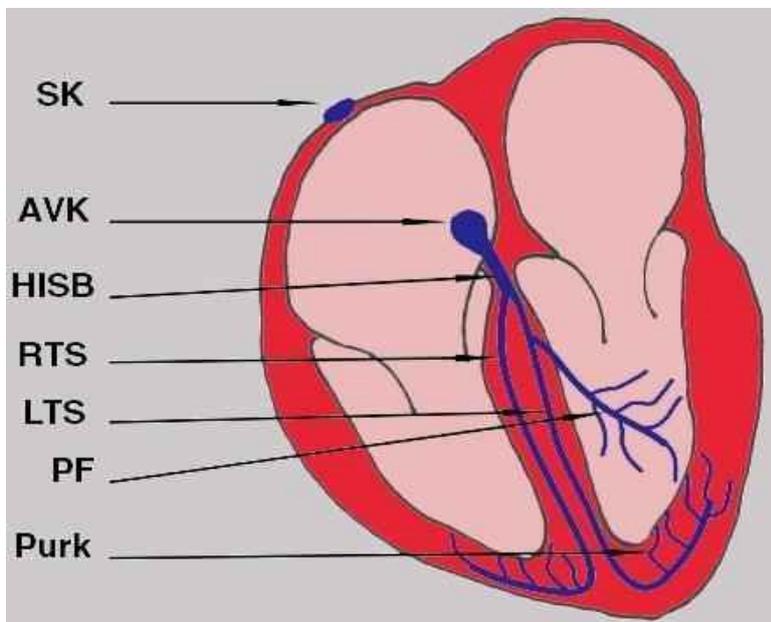


Abbildung 1: Elektrophysiologie des Herzens [1]

1.1.4 Ätiologie / Pathophysiologie

Es handelt sich um eine angeborene Störung im Bereich des AV- Knotens, der bei den betroffenen Patienten duale Leitungseigenschaften besitzt. Der AVNRT liegt eine langsame (sogenannter slow pathway) und eine schnelle (sogenannter fast pathway) Leitungsbahn mit unterschiedlichen Leitungsgeschwindigkeiten und Refraktärzeiten zugrunde. Sung et al (7) zeigten zuerst, dass diese Leitungsbahnen auch unterschiedliche anatomische Regionen besetzen. Der Ursprung des fast pathway ist im anterioren Teil des Septums in enger Nachbarschaft zum His- Bündel,

während der slow pathway anatomisch meist im inferior- posterioren Teil des Koch Dreiecks in der Nähe des Koronarsinusostiums zu finden ist (17).

Der fast pathway leitet schneller und besitzt eine längere Refraktärperiode. Der slow pathway zeigt eine langsamere Leitungseigenschaft, jedoch eine kürzere Refraktärperiode. Die AVNRT ergibt sich durch einen Reentry Mechanismus zwischen slow und fast pathway (28).

Im Sinusrhythmus durchläuft eine Vorhoferregung beide Leitungsbahnen anterograd, da das His Bündel jedoch über die schnelle Leitungsbahn früher erreicht wird, trifft die Erregung der langsamen Bahn auf das kurz zuvor durch die schnelle Bahn erregte und somit depolarisierte His- Bündel. Dies bedeutet, dass sich die später eintreffende Erregung nicht weiter fortsetzen kann. Die Erregung wird vom His-Bündel zu den Kammern fortgeleitet und bewirkt einen regulären Herzzyklus. Die AH-Zeit (Zeitspanne zwischen dem atrialen und dem His Bündel Potential) liegt im Normbereich, zwischen 50-120ms. Dadurch ergibt sich ein normales PR Intervall (17). [A]

Die AVNRT kann durch externe Auslöser, wie eine erhöhte Katecholaminausschüttung im Blut, psychische Belastung, physischer Stress oder eine Hyperthyreose in Erscheinung treten. Im Rahmen des vermehrten vagalen Tonus werden die Leitungseigenschaften und Refraktärperioden des langsamen und schnelleren Leitungsweges verändert. Die Auswirkungen des Vagotonus auf die elektrophysiologischen Eigenschaften führt zum gehäuften Auftreten einer AVNRT. Eine atriale Extrasystole kann, vor allem während Ruhephasen, durch den Einfluss des Parasympathikus zu einer AVNRT führen (9).

Die AVNRT wird typischerweise durch eine atriale Extrasystole getriggert. Trifft diese atriale Extrasystole in der Refraktärzeit des schnellen Leitungsweges ein, so läuft die Erregung allein über den langsamen Leitungsweg zum His- Bündel. Dies führt zu einer plötzlichen Verlängerung des AH Intervalls und somit zu einer verlängerten PR Zeit im EKG. Die plötzliche Verlängerung des AH Intervalls um mindestens 50ms bezeichnet man als jump. Kommt es in dieser Zeit zur Repolarisation des schnellen Leitungsweges, so wird die Erregungsfront der Extrasystole sowohl über das His-Bündel auf die Kammern übertragen, als auch über die schnelle Bahn zurück zu den Vorhöfen. Dies bezeichnet man als AV nodal echo beat. [B]

Man unterscheidet bei der AVNRT drei Formen, die häufigste slow/fast- AVNRT, die fast/slow- AVNRT und die slow/slow- AVNRT auf die im Folgenden genauer eingegangen werden soll:

slow/fast- AVNRT [C]

Diese Form ist mit ungefähr 90% die häufigste Form der AVNRT. Sie wird daher auch als common type AVNRT bezeichnet (17). Bei dieser Form der AVNRT erfolgt die antegrade Leitung über den slow pathway und die retrograde Leitung über den fast pathway.

Kommt es zu einer vorzeitigen atrialen Depolarisation (seltener eine ventrikuläre Depolarisation, die retrograd fortgeleitet wird) so befindet sich der fast pathway in der Refraktärzeit. Nun kann die atriale Extrasystole über den slow pathway die Erregung fortleiten und die Kammern depolarisieren. Erlangt der fast pathway seine Depolarisationsfähigkeit in dieser Zeit wieder, so erfolgt die retrograde Leitung zurück zu den Vorhöfen. Es entsteht eine kreisende Erregung, welche unaufhörlich fortgeleitet wird und Vorhöfe und Kammern in schneller Abfolge erregt, also ein sog. „reentry“ Mechanismus.

Da die Vorhöfe sehr schnell retrograd erregt werden, zeigt sich in der intrakardialen EKG Ableitung (siehe unten) die Vorhoferregung gleichzeitig mit der Kammerdepolarisation. Die common type AVNRT ist die einzige Form der AVNRT, bei der die Vorhoferregung noch vor der Depolarisation der Kammern erfolgen kann (62).

Fast/slow- AVNRT [D]

Diese Form der AVNRT tritt wesentlich seltener auf (Häufigkeit 4%), und wird daher auch gerne als uncommon type AVNRT (62) bezeichnet (5,16,45).

Die antegrade Leitung läuft über den schnellen und die retrograde Leitung über den langsamen Leitungsweg.

Dadurch ergibt sich ein schnelles AH bzw. langsames HA- Intervall. Das Vorhofpotential erscheint nicht simultan, sondern nach der Kammererregung (62).

Slow/slow- AVNRT [E]

Die slow/slow AVNRT ist die seltenste Subform der AVNRT. Sie tritt mit einer Häufigkeit von ungefähr 2% auf. Sie zeichnet sich durch zwei langsame

Leitungsbahnen aus, über die die Erregung sowohl antegrad als auch retrograd „slow“ geleitet wird (16,27,36,37,42,67).

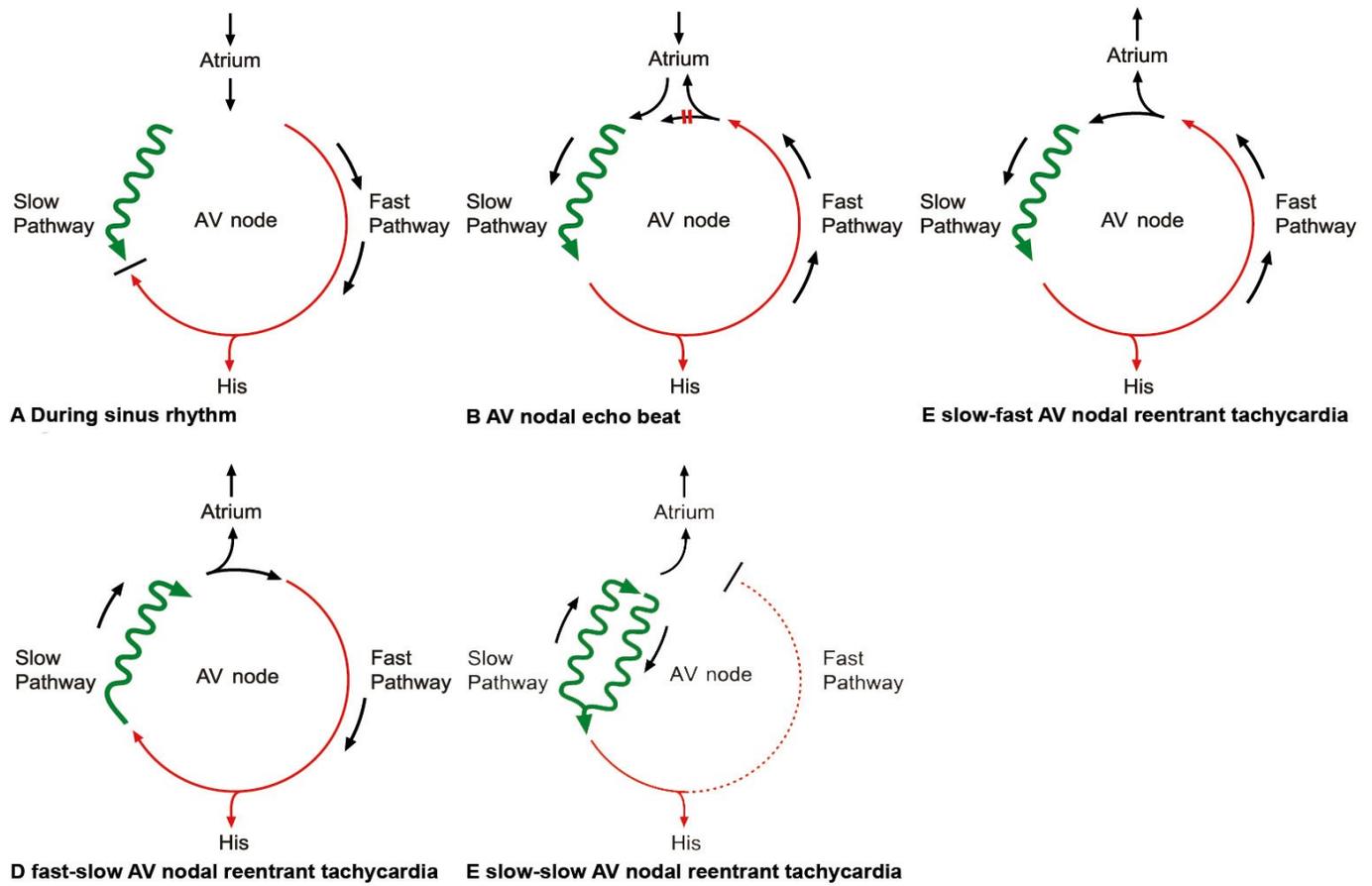


Abbildung 2: Schematische Darstellung der AVNRT Typen [2]

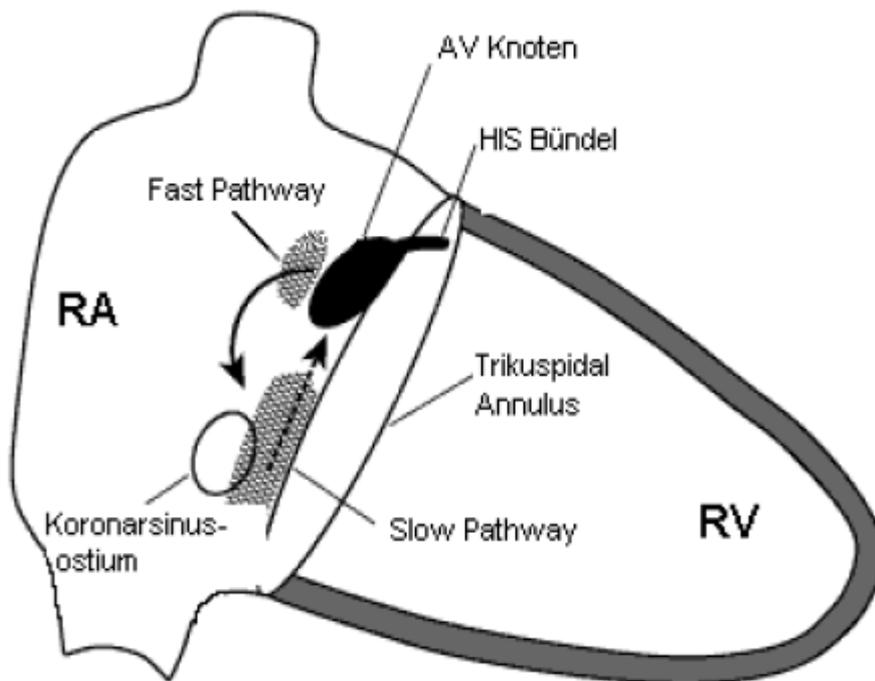


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Leitungsbahnen [3]

1.1.5 Klinik

Im Sinusrhythmus wird der Patient keine Auswirkungen seiner doppelten Leitungseigenschaften bemerken. Die Symptomatik der AVNRT ist sehr unspezifisch und oft abhängig von der Dauer der Episode.

Durch die Tachykardie ergeben sich Symptome, wie Palpitationen, Hitzewallungen, Schwindel und Schwächegefühl, präsynkopale Zustände und bei Erreichen einer hämodynamischen Relevanz auch Synkopen. Die Freisetzung von ANP (atriales natriuretisches Peptid) durch vermehrte rechtsatriale Belastung kann zu einer plötzlich einsetzenden Harnflut führen (1).

Die AVNRT ist im Allgemeinen nicht mit organischen Herzerkrankungen assoziiert, jedoch kann die Symptomatik bei vorbestehenden Erkrankungen ausgeprägter verlaufen. Sowohl die Induktion, wie auch die Terminierung der AVNRT erfolgen paroxysmal. Jedoch kann ein erhöhter Parasympathikotonus eine AVNRT provozieren.

1.1.6 Diagnostik

Die Diagnose einer AVNRT erfolgt in der Regel durch ein 12-Kanal EKG bzw. ein Langzeit-EKG und eine gezielte Anamnese. In der elektrophysiologischen Untersuchung kann eine AVNRT gesichert und in selbiger Untersuchung eine

kurative Katheterablation durchgeführt werden. Ein sedierter Zustand des Patienten kann die Induktion einer AVNRT während der EPU erschweren. In diesen Fällen kann bei dokumentierter AVNRT eine empirische Katheterablation des slow pathways durchgeführt werden.

EKG der AVNRT

Die AVNRT ist eine regelmäßige supraventrikuläre Tachykardie mit einer Frequenz von 120- 220 Schlägen pro Minute. Bei der klassischen AVNRT liegt eine Tachykardie mit schmalen QRS- Komplex vor (Breite < 120ms).

Das EKG der slow/fast AVNRT:

Da die Erregung von Vorhof und Kammern nahezu simultan erfolgen, sind die P-Wellen während der Tachykardie meist nicht zu sehen, da sie im QRS- Komplex verborgen sind. Wenn die P- Welle am Ende des QRS- Komplexes erscheint, imponiert sie als so genanntes pseudo- r` in der Ableitung V1 bzw. als negative P- Welle in II, III und aVF, die so genannte pseudo S- Welle (17).

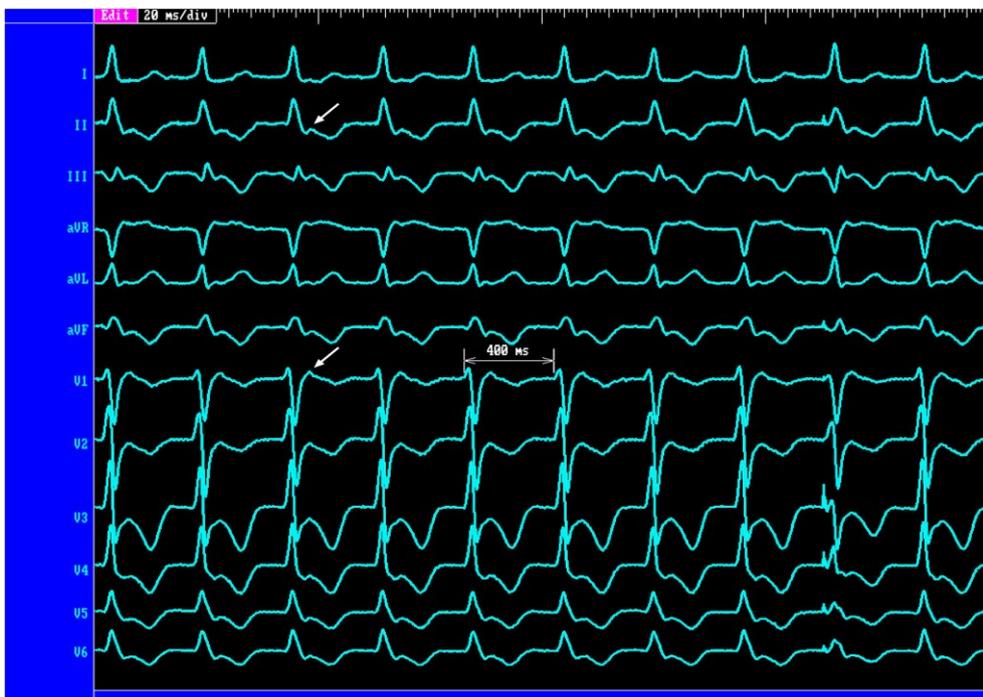


Abbildung 4: EKG einer typischen slow/fast AVNRT. Pseudo- S in II und aVF; pseudo- r` in V1 [4]

Das EKG der fast/slow AVNRT:

Bei der atypischen Form der AVNRT erfolgt die antegrade Erregung über den fast pathway, die retrograde Depolarisation über den slow pathway. Dadurch ergibt sich

ein kurzes AH- bzw. ein langes HA- Intervall. Die P- Welle erscheint während der Tachykardie vor dem QRS- Komplex. In Ableitung I imponiert die P- Welle positiv oder isoelektrisch, in den Ableitungen II, III und aVF negativ.

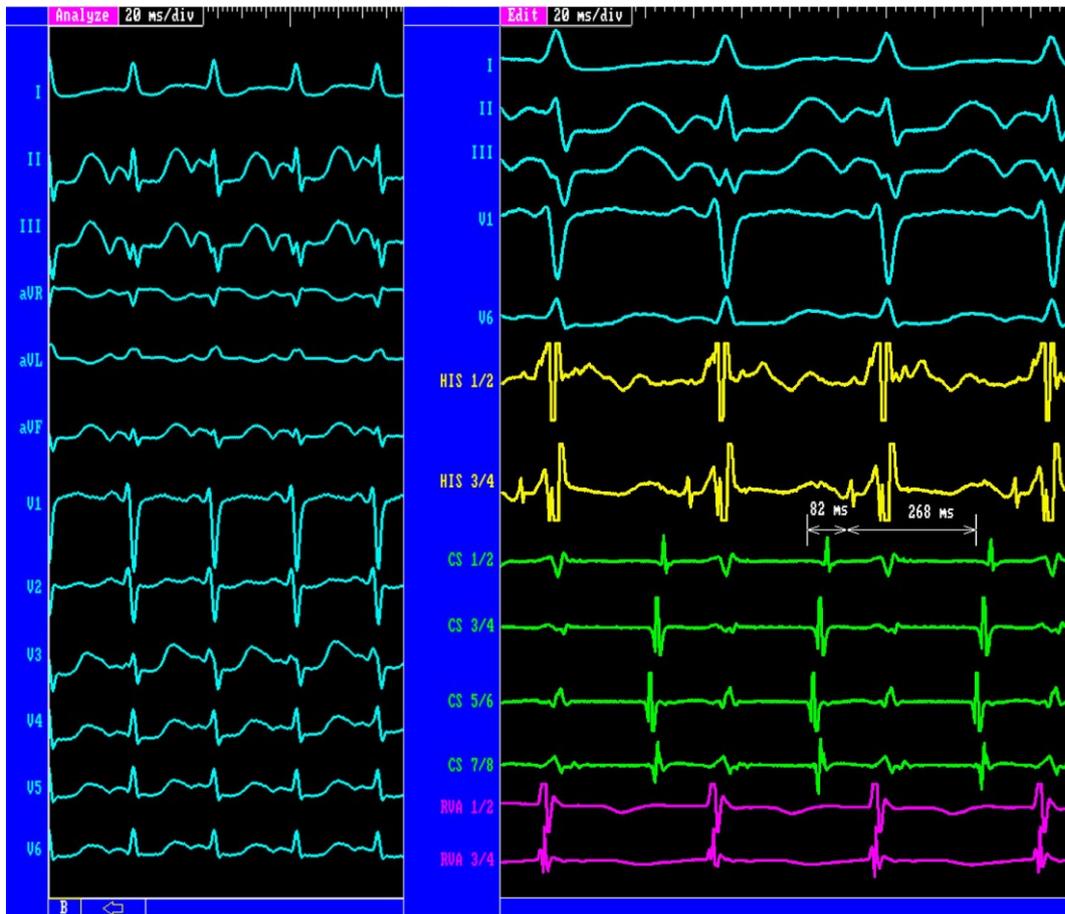


Abbildung 5: links: 12- Kanal EKG einer fast/slow AVNRT: Die P- Welle erscheint vor dem QRS- Komplex negativ in den Ableitungen II, III und aVF [5]

Rechts: intrakardiale EKG Aufzeichnungen einer fast/slow AVNRT: Kurzes AH- Intervall, langes HA- Intervall, analog dazu erscheint das RP- Intervall länger als das PR- Intervall [5]

Das EKG der slow/slow AVNRT:

Durch die zwei slow pathways ergibt sich während der Tachykardie ein verlängertes AH- und HA- Intervall. Die P- Welle erscheint zwischen zwei QRS- Komplexen und ist negativ in den Ableitungen II, III und aVF.

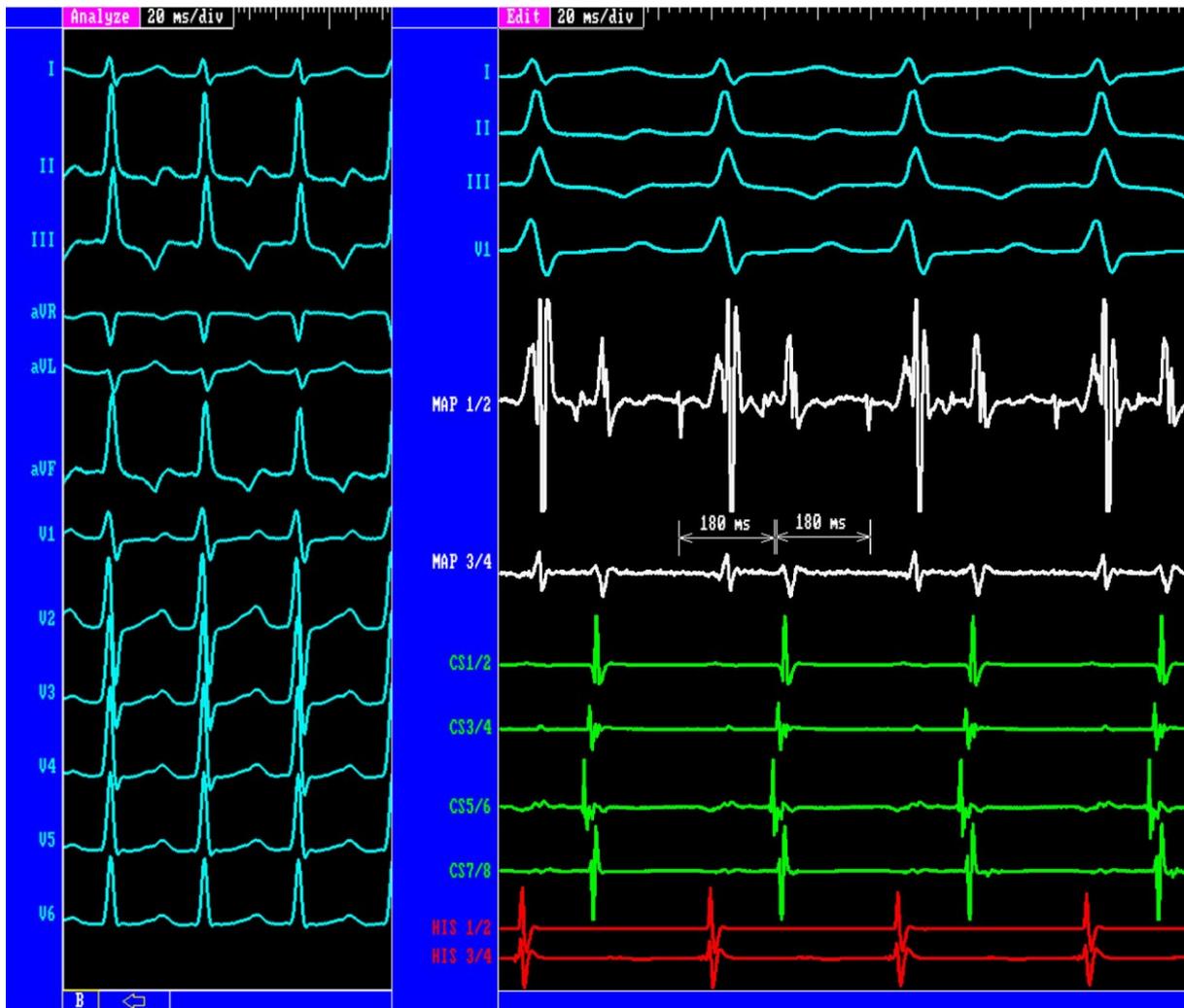


Abbildung 6: Links: EKG einer slow/slow AVNRT: Negative P- Welle in II, III und aVF [6]
 Rechts: intrakardiale EKG- Aufzeichnungen einer slow/slow AVNRT: verlängertes AH- und HA-
 Intervall [6]

Upper und lower common pathway Block:

In ungefähr 5% der Fälle ist die AVNRT mit einem 2:1 Block assoziiert (52). Der lower common pathway Block ist ein infranodaler Block innerhalb des His- Bündels. Der upper common pathway Block befindet sich zwischen Vorhof und AV- Knoten. Josephson et al nahmen an, dass der Vorhof kein notwendiger Bestandteil für die AVNRT sei (39). Einige Beobachtungen zeigten, dass supra- und infranodale Strukturen nicht notwendige Voraussetzung zur Aufrechterhaltung einer AVNRT seien (29,52,68).

Präexistenter Rechts- bzw. Linksschenkelblock und AVNRT

Im Rahmen eines präexistenten Rechts- bzw. Linksschenkelblocks kommt es zu einer Verbreiterung des QRS- Komplexes. Die Zykluslänge der Tachykardie wird dadurch nicht beeinflusst.

ST- Strecken Veränderungen und T- Negativierungen bei der AVNRT

ST- Strecken Senkungen werden häufig während oder nach Terminierung einer AVNRT beobachtet. Das Ausmaß der Senkung korreliert mit der Abnahme des systolischen Blutdrucks nach Beendigung einer Tachykardieepisode (46).

Im EKG neu aufgetretene negative T- Wellen werden gelegentlich nach Terminierung einer AVNRT beobachtet. Diese Negativierungen entstehen nicht im Rahmen einer myokardialen Ischämie. Sie werden meist in den inferioren und anterioren Ableitungen beobachtet. Es handelt sich wahrscheinlich um Veränderungen der Ionenströme während einer Tachykardieepisode.

Die Stimulation – Induktion einer AVNRT

Um die Leitungseigenschaften des AV- Knotens zu untersuchen und eine zweite Leitungsbahn des AV- Knotens zu sichern, werden standardisierte Stimulationstests durchgeführt. Bewährt hat sich der programmierte Stimulationstest im Vorhof. Stimuliert wird in diesem Fall im hohen rechten Vorhof mit einem Grundstimulus S1 und einem verkürzten Extrastimulus S2. Nach jeder neuen Stimulationsabfolge, in der S2 jeweils um 10 Millisekunden als in der zuvor durchgeführten Abfolge an den Vorhof abgegeben wird, wird die Überleitungszeit des AV- Knotens, das heißt das AH- Intervall in der His- Bündel Ableitung registriert. Zunächst zeigt sich hierbei eine physiologische Depolarisationsleitung von den Vorhöfen zu den Kammern. Mit jedem neuen Extrastimulus verzögert der AV-Knoten die Überleitung um einige Millisekunden. Dieser Vorgang setzt sich fort bis die Refraktärzeit des AV- Knotens und somit die Blockierung der Überleitung zu den Ventrikeln erreicht ist.

Liegt jedoch eine zweite Leitungsbahn vor und ist die Refraktärperiode des schnellen Leitungsweges erreicht, resultiert eine sprunghafte Zunahme der AH Zeit von über 50 Millisekunden, der oben erwähnte „jump“. Eine weitere Möglichkeit zur Induktion einer AVNRT liefert die vorzeitige ventrikuläre Stimulation.

In manchen Fällen kann die AVNRT lediglich unter zu Hilfenahme eines Sympathomimetikums (z.B. Isoprenalin) erreicht werden.

Schließlich kann die AVNRT durch die Stimulation nicht nur induziert, sondern auch terminiert werden. In diesem Fall ist es wichtig durch schnelle Stimulationsabfolgen die Refraktärzeiten beider Bahnen gleichzeitig zu erreichen, und somit die AVNRT zu terminieren.



Abbildung 7: Atrialer Extrastimulus von 310ms; AH- Intervall 146ms; keine Induktion der AVNRT
[100mm/sec] [7]



Abbildung 8.: Atrialer Extrastimulus von 300ms; AH- Intervall 400ms; Induktion einer AVNRT
[100mm/sec] [8]

1.1.7 Therapiemöglichkeiten

1.1.7.1 Terminierung der AVNRT durch Vagusreizung

Durch Erhöhung des vagalen Tonus ist es häufig möglich eine AVNRT zu terminieren. Der Patient kann hierbei selbständig, zum Beispiel unter zu Hilfenahme des so genannten Vasalvamanövers (kaltes, kohlenensäurehaltiges Wasser trinken, Bauchpresse, Luft anhalten, Eiskrawatte, Gesicht in kaltes Wasser eintauchen, etc.) seine Tachykardieepisode beenden. Durch Massage des Karotissinus erfolgt die Stimulation der arteriellen Barorezeptoren und somit der parasymphatischen Efferenzen. Wichtig ist hierbei eine vorangegangene Auskultation der Karotiden und die Massage sollte nicht über fünf Sekunden andauern (30).

1.1.7.2 Medikamentöse AVNRT- Terminierung

Mittel der Wahl bei allen regelmäßigen Tachykardien mit schmalen Kammerkomplexen ist Adenosin (Adrekar®). Adenosin bewirkt eine kurzfristige Blockierung der AV- Überleitung im AV- Knoten. Wegen der sehr kurzen Halbwertszeit (ca. 20 Sekunden) werden 6mg rasch im Bolus intravenös appliziert. Bei Erfolglosigkeit können nach drei Minuten erneut 12mg verabreicht werden. Kurzfristige totale AV- Blockierungen können sich bei der Applikation ergeben, halten aber aufgrund der oben erwähnten sehr kurzen Halbwertszeit nur vorübergehend an. Als Therapiealternative haben sich Verapamil und Diltiazem etabliert. Aufgrund der negativ inotropen Wirkung müssen beide Medikamente langsam appliziert werden um schwere Hypotonien zu vermeiden. Verapamil (Isoptin®) wird intravenös über 10 Minuten unter ständiger EKG- Kontrolle mit 5mg verabreicht. Diltiazem (Dilzem®) wird mit 0,1- 0,3 mg/kg Körpergewicht intravenös über 2-3 Minuten appliziert (30,41).

1.1.7.3 Medikamentöse Langzeittherapie

Eine medikamentöse Langzeitprophylaxe kann bei einem Teil der Patienten in Erwägung gezogen werden. Häufig ist die AVNRT jedoch persistierend und die Nebenwirkungen zwingen zum Absetzen. Möglichkeiten der Therapie sind neben Verapamil, Diltiazem und Beta- Blocker- Prophylaxe, Flecainide und Propafenon. Flecainide und Propafenon jedoch nur bei fehlender koronarer Herzerkrankung und guter linksventrikulärer Pumpfunktion (41).

1.1.7.4 Elektrokardioversion

Die Indikation zur externen Kardioversion besteht bei drohendem kardiogenen Schock. Durch einen massiven Gleichstromstoß, den man über dem Thorax auf das Herz abgibt, werden vorübergehend alle kardialen Zellen, die zur Reizbildung und Reizleitung fähig sind, gleichzeitig depolarisiert und somit in Folge synchron in ihre Refraktärphase überführt. Dieser „elektrischen Stille“ im Myokard folgt die erste spontane Depolarisation in den Zellen, welche die geringste Ruhemembranstabilität aufweisen, typischerweise Zellen der Sinusknotenregion. Jedoch können weiterhin ektopes Foci das Rhythmusgeschehen dominieren. Die Stromabgabe erfolgt synchronisiert, das heißt herzphasengesteuert, damit sie nicht in die vulnerable Phase von T einfällt. Die Stromabgabe erfolgt 0,02 Sekunden nach der R-Zacke. Die erste Energiedosis beträgt 100 Joule. Bei Erfolglosigkeit wird bei Wiederholung die Energieabgabe höher gewählt.

Ist der Patient bei Bewusstsein wird zu Beginn eine intravenöse Kurznarkose eingeleitet (z.B. Etomidat; Hypnomidate®) (31).

1.2 Die Katheterablation

Die Methode der Wahl bei der kurativen Behandlung der AVNRT ist heutzutage die Radiofrequenzablation. Die Rhythmusstörung kann durch Modulation der langsamen Leitungsbahn des AV- Knotens im inferior- posterioren Bereich des Koch'schen Dreiecks erfolgreich eliminiert werden.

Die Radiofrequenzablation der schnellen oder langsamen Bahn wurde 1990 eingeführt. Inzwischen ist die Radiofrequenzablation der langsamen Leitungsbahn die Standardtherapie, da die Ablation der schnellen Bahn eine erhöhte Häufigkeit von kompletten AV- Blockierungen zu Folge hat. Gegenwärtig wird die Modulation des AV- Knotens durch Radiofrequenzenergie mit einem Standardablationskatheter mit 4 mm langer Spitzenelektrode durchgeführt.

Es existieren zwei verschiedene Methoden zur Modulation des AV- Knotens mit Radiofrequenz. Die eine ist die komplette Ablation der langsamen Leitungsbahn, so dass nach der Prozedur kein duales Leitungsverhalten des AV- Knotens mehr nachweisbar ist. Die zweite Methode ist die Modulation der pathophysiologischen Leitungseigenschaften, so dass am Ende der Behandlung, zwar noch zwei Leitungsbahnen nachweisbar sind, die AVNRT durch Stimulation aber nicht mehr

induzierbar ist. Welche der beiden Methoden erfolgreicher ist konnte bisher nicht mit völliger Sicherheit geklärt werden und wird kontrovers diskutiert.

Einige Studien zeigten, dass die Rezidivquote nach erfolgter Modulation des AV-Knotens höher sei, als nach erfolgreicher Ablation (2, 53, 63).

Im Gegensatz dazu postulierten einige Autoren, dass die Rezidivquote der Tachykardie unabhängig von einer Modulation oder Ablation sei (18, 47, 48, 71).

Die primäre Erfolgsquote beider Methoden liegt zwischen 96- 100%. Später auftretende Rezidive liegen in der Literatur bei 1- 6%, und die Komplikation eines kompletten AV- Block III° unter 3% (15, 27, 36, 42, 72).

1.2.1 Prinzip der Ablation mit Radiofrequenzstrom

1982 wurde erstmals die Katheterablation im elektrophysiologischen Labor mit Direkt- Strom durchgeführt (22,61). Heute ersetzt die Radiofrequenzablation die Direkt- Stromapplikation aufgrund einiger nennenswerter Vorteile (Geringere Beschwerden während der Ablation und somit die Möglichkeit der Durchführung am wachen Patienten, ausbleibende Myokard- und Skelettmuskelstimulation).

Die Ablation erfolgt mit Wechselstrom bei einer Frequenz von 300- 750 kHz (Radiofrequenz). Der applizierte Strom führt am elektrodennahen Gewebe zu einer Erwärmung. Das Ausmaß der Gewebeerhitzung ist umgekehrt proportional zum Radius in der vierten Potenz (25). Dadurch bleiben die Gewebsalterationen begrenzt. Die typischen verwendeten Ablationskatheter besitzen einen Durchmesser von 7 French und eine 4 Millimeter lange Spitzenelektrode. Die hiermit erzeugten Läsionen haben einen Durchmesser von 5- 6 Millimetern und eine Tiefe von 2- 3 Millimetern (26,65). Der primäre Mechanismus der Radiofrequenzablation ist ein thermischer Effekt. Eine irreversible Gewebszerstörung ergibt sich ab etwa 50°C (54). Erreicht die Temperatur an der Elektroden- Gewebegrenze 100°C, kann es zum so genannten „coating“ kommen. Das bedeutet, dass koaguliertes Plasma und entwässertes Gewebe an der Elektrode haften bleiben. Dieses koagulierte Material kann sich jedoch vom Ablationskatheter lösen und zu thromboembolischen Komplikationen führen (24).

Die durch Ablation erzeugte Läsion zeichnet sich zentral durch eine Koagulationsnekrose aus, welche umgeben von einem hämorrhagischem und inflammatorischem Randsaum imponiert. In der Grenzzone sind Regenerierungen

möglich, sie erklären Tachykardierezidive Tage oder Wochen nach primär erfolgreicher Ablation.

Die Energieabgabe erfolgt über 30- 120 Sekunden und lässt einen frühzeitigen Abbruch aufgrund möglicher auftretender Komplikationen zu.

Die Radiofrequenzablation wird sowohl bei der common Type, wie auch bei der uncommon Type AVNRT durchgeführt. Bedeutende Unterschiede hinsichtlich der primären Erfolgsquote, der Ablationsdauer und der zum Erfolg notwendigen Anzahl der Applikationen gibt es nicht. Die zum Erfolg führenden Ablationsstellen sind jedoch verschieden lokalisiert.

1.2.2 Prinzip der Ablation mit Cryoenergie

In jüngster Zeit wurde über den Einsatz des Cryoablationskatheters bei Patienten zur Ablation des AV- Knotens berichtet. Der Einsatz am Menschen ist sicher und die Möglichkeit des wiederholten Mappings, ohne zunächst einen bleibenden Schaden am Myokard zu erzeugen, hätte somit potentielle Vorteile gegenüber der Radiofrequenzablation. Es besteht die Hoffnung die Präzision am Ablationsort und somit die Anzahl der Energieabgaben zu verringern. Ob dadurch die Anzahl der iatrogen kompletten AV- Blockierungen vermindert werden kann, bleibt es zu untersuchen.

Der Cryoablationskatheter entspricht in vielen Details dem eines Radiofrequenzablationskatheters. Ein wesentlicher Unterschied besteht darin, dass der Cryoablationskatheter ein koaxiales Doppellumen aufweist, über welches die Kühlflüssigkeit unter Druck zur distalen Ablationselektrode geführt und zurückgeleitet wird. Beim Passieren der Ablationselektrode findet ein Phasenwechsel von flüssig zu gasförmig statt. Bei Verwendung eines Prototyps konnte in tierexperimentellen Untersuchungen gezeigt werden, dass Energieart und Positionierung des Katheters die Schaffung von Gewebsläsionen ermöglicht.

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

Bei Temperaturen unter -30°C und einer Applikationsdauer von zwei oder mehr Minuten kommt es durch intra- und extrazelluläre Eiskristallbildung zu einer iatrogen verursachten Gewebsalteration, die über eine Ruptur der Zellmembran in eine Nekrose mündet. Diese Ablation eignet sich besonders für arrhythmogenes Myokard, da das direkt der Elektrode anliegende Endokard nicht aufgebrochen wird und damit die Entstehung endokardialer Thromben im Vergleich zur Radiofrequenzablation seltener zu beobachten ist (56). Da die extrazelluläre Bindegewebsmatrix aus flüssigkeitsarmen Komponenten, wie Elastin und Kollagen besteht, bleibt sie durch die Bildung von Eiskristallen weitgehend unverändert.

Die 6 Millimeter Spitzenelektrode des 7 French Katheters wird mit der Kühlflüssigkeit Halocarbon (Freon®) über ein Schaft liegendes Doppellumen beschickt. Diese Kühlflüssigkeit wird unter Druck aus der zentralen Konsole abgegeben. Im Bereich der Spitzenelektrode findet dann ein Phasenwechsel von flüssig zu gasförmig statt und das Gas wird über das zweite Lumen zurück in die zentrale Konsole abgesaugt. Diese Phasentransformation bewirkt die rasche Kühlung auf -80°C . Eine Temperaturkontrolle ist durch ein integriertes Thermocouple- Element gewährleistet. Der Katheter ist ausschließlich zum Einmalgebrauch geeignet.

In der elektrophysiologischen Untersuchung bietet die Cryoablation dem Untersucher die Möglichkeit, die Ablationsstellen sorgfältig zu untersuchen und zunächst reversible Gewebsalterationen zu erzeugen. Wenn ein potentieller Zielbereich gefunden ist, wird vom Untersucher der Mapping Modus aktiviert. In diesem Modus darf die Temperatur -30°C nicht unterschreiten, sowie eine Dauer von 60 Sekunden nicht überschreiten. Kommt es innerhalb von 20- 30 Sekunden nicht zum Erfolg, wird der Mappingvorgang abgebrochen. Es erfolgt die erneute Positionierung des Ablationskatheters. Bringt der Mappingvorgang den gewünschten Erfolg wird bei -80°C für fünf Minuten ablatiert. Das Ziel ist die komplette Elimination des slow pathways. In seltenen Fällen kann jedoch ein AV- Block nur während der Ablation auftreten (19, 43). In diesem Fall muss die Ablation sofort unterbrochen werden.

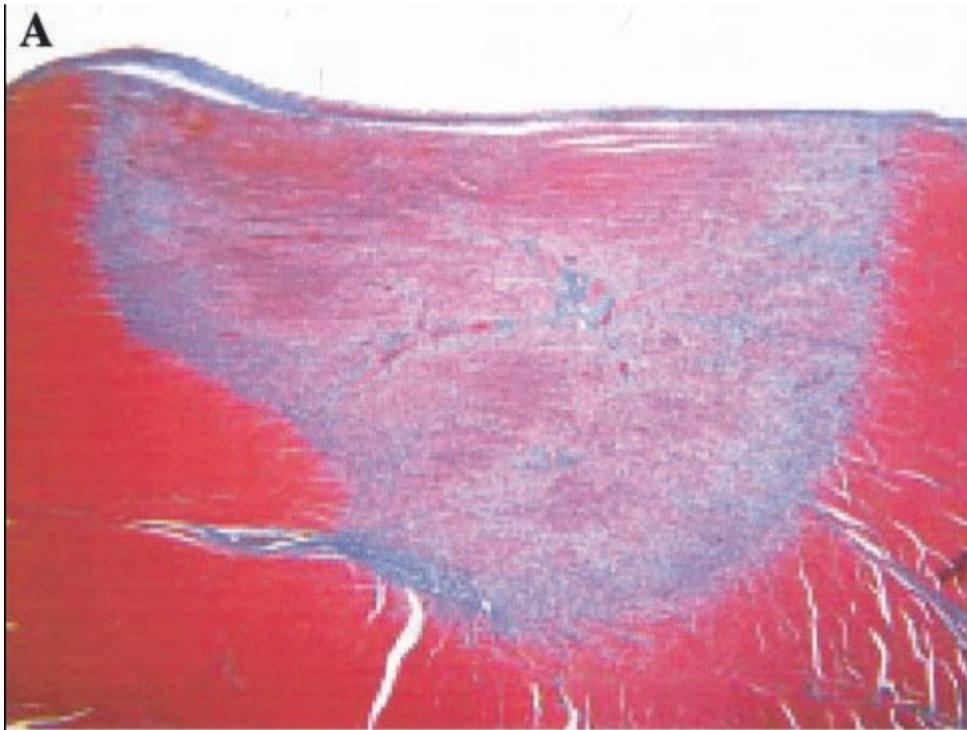


Abbildung 9: Typische Histologie eine Woche nach Cryoablation [9]

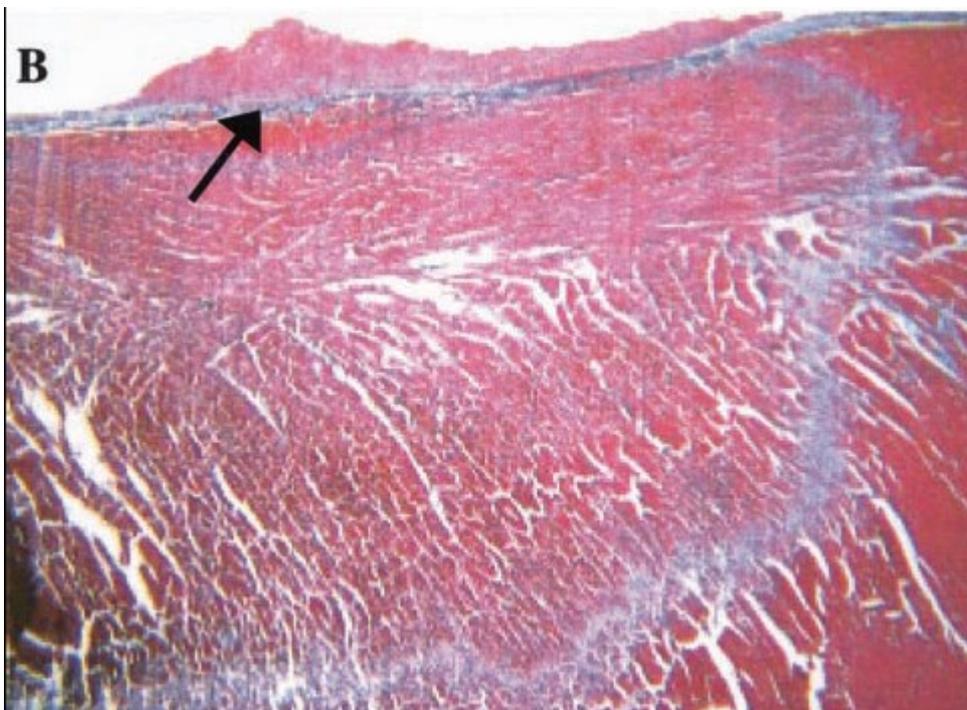


Abbildung 10: Histologie eine Woche nach Radiofrequenzablation; Pfeil: Endokardialer Thrombus [10]

2. Zielsetzung

Ziel der prospektiven randomisierten multizentrischen Studie war der Vergleich der akuten Effektivität zwischen Radiofrequenz- und Cryoablation.

Des Weiteren erfolgte der Vergleich der prozeduralen Parameter in den beiden Randomisationsarmen und der Komplikationshäufigkeit.

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

Ein weiterer Schwerpunkt der Studie war die Effektivität der Ablation im langfristigen Verlauf, insbesondere wurde die Nachhaltigkeit des Ablationsergebnisses in der Follow-Up-Untersuchung 6 Monate nach Therapie untersucht. Des Weiteren sollte in dieser Studie ein Vergleich von Cryo- und Radiofrequenzablation im Hinblick auf die Komplikationshäufigkeit im 6-Monats-Langzeit-Verlauf untersucht werden. Diese Teile der Studie wurden von meiner Kollegin Julia Daniela Linner in einer eigenen Dissertation mit dem Titel „Vergleich von Cryo- Energie und Radiofrequenzenergie bei der Katheterablation von AV- Knoten- Reentry- Tachykardien: Rezidivfreiheit im 6- Monats- Verlauf in einer multizentrischen randomisierten Studie“ behandelt.

3. Patienten und Methodik

3.1 Eingeschlossene Patienten

3.1.1 Einschlusskriterien

Damit die Patienten an der Studie teilnehmen konnten mussten sie zwischen 18 und 80 Jahren alt sein. Ferner musste die Diagnose einer AV- Knoten-Reentrytachykardie in der elektrophysiologischen Untersuchung bestätigt werden. Konnte man in der EPU die AVNRT nicht auslösen, so reichte auch der Beweis einer AVNRT durch ein 12-Kanal EKG, sowie der Beweis doppelter Leitungseigenschaften. Des Weiteren mussten die Patienten vor Beginn der EPU eine Einwilligungserklärung zur EPU, sowie zur Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten unterzeichnen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Die im Folgenden aufgelisteten Kriterien führten zum Ausschluss der Studie:

- Die Diagnose einer AVNRT konnte in der EPU nicht bestätigt werden
- Der Patient/ die Patientin hat sich in der Vergangenheit bereits einer Katheterablation unterzogen
- Das Alter des Patienten/ der Patientin ist zum Zeitpunkt der Ablation unter 18 Jahre bzw. über 80 Jahre
- Der Patient/ die Patientin weist anatomische Besonderheiten oder hereditäre Herzerkrankungen auf, die eine Katheterablation nicht zulassen
- Der Patient/ die Patientin wurde in der Vergangenheit bereits am Herzen operiert (z.B. operativer Verschluss eines Septumdefekts)
- Der Patient/ die Patientin leidet unter medizinischen oder psychiatrischen Erkrankungen, welche die Studienanalyse beeinflussen könnte
- Der Patient/ die Patientin ist bereits in einer anderen klinischen oder medizinischen Studie innerhalb des sechs Monats- Follow-up Zeitraums eingeschlossen
- Der Patient/ die Patientin wird von der Studienleitung als nicht geeignet für den Einschluss in die Studie befunden

Wurde eines oder mehrerer dieser Kriterien erreicht, kam es zum Ausschluss des Patienten an dieser Studie.

3.1.3 Einwilligungserklärung

Vor Beginn des Einschluss in die Studie musste jeder Patient eine Einwilligungserklärung unterzeichnen. Mit seiner Unterschrift erklärte er, dass er an der Studie teilnehmen würde und sämtliche seiner Daten in anonymisierter Form zum Zwecke der Studie zur Verfügung zu stellen. Ebenfalls erklärte er, über Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel der Studie ausreichend aufgeklärt worden zu sein. Der Patient bekam ausreichend Zeit um anfallende Fragen zu klären, sowie sich gegen eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden.

Das Konzept der Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München geprüft und anerkannt.

3.2 Studienprotokoll

Die Studie wurde anhand eines Studienprotokolls durchgeführt, welches die Daten eines jeden Patienten erfasste. Sowohl die Daten vor Beginn der Ablation, als auch während der Katheterablation, sowie die postinterventionellen Ergebnisse und schließlich die Follow-up Daten wurden in diesem Protokoll gesammelt.

3.2.1 Management der Patienten vor Ablationsbeginn

Vor Beginn der EPU erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten auf eine kardiologische Station mit Monitorüberwachten Betten. Sowohl anamnestisch, als auch aus bereits verfassten Arztbriefen wurde die Krankheitsgeschichte eines jeden Patienten erfasst. Folgende Erkrankungen bzw. kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde konkret erfragt:

- vorangegangener Myokardinfarkt
- vorangegangene perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA)
- vorangegangene koronare Bypassoperation
- Herzinsuffizienz (New York Heart Association Grad I- IV)
- Koronare Herzerkrankung (KHK)

- familiäre Disposition
- Hypercholesterinämie

- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Arterielle Hypertonie
- Nicotin- bzw. Exnicotinabusus
- Valvuläre Vitien

Vor Beginn der EPU wurde bei jedem Patient der arterielle Blutdruck (nach Riva Rocci in mmHg), sowie die Radialispulsfrequenz (Schläge pro Minute) erfasst. Ferner wurde ein 12-Kanal EKG geschrieben und die Dauer des PR-, QRS- und QT-Intervalls im Sinusrhythmus dokumentiert. Anschließend wurden Auffälligkeiten im EKG erfasst, wobei hier zwischen sogenannten normalen und abnormalen EKG-Aberrationen unterschieden wurde. Hierbei wurden folgende Parameter im Studienprotokoll evaluiert:

a) Normale EKG- Auffälligkeiten:

- Sinusarrhythmie
- Sinustachykardie (innerhalb des Normbereichs)
- Sinusbradykardie (innerhalb des Normbereichs)
- Inkompletter Rechtsschenkelblock
- Frühe Repolarisation
- Geringe T-Wellen-Veränderungen
- Interventrikuläre Überleitungsverzögerung
- Sonstige

b) Abnormale EKG-Auffälligkeiten

- Sinustachykardie (außerhalb des Normbereichs)
- Sinusbradykardie (außerhalb des Normbereichs)
- Vorhofftachykardie (mit oder ohne Block)
- Vorhofflattern
- Vorhofflimmern
- Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie (PVST)
- Junktionaler Rhythmus
- Ventrikulärer Rhythmus
- Ventrikuläre Tachykardie
- Beschleunigte atrioventrikuläre Überleitung

- Wolff-Parkinson-White-Syndrom
- Supraventrikuläre Extrasystolen
- Ventrikuläre Extrasystolen (uni- oder multifokal)
- Schrittmacherrhythmus
- AV-Block Grad I
- AV-Block Grad II (Typ Mobitz oder Typ Wenckebach)
- AV-Block Grad III
- AV-Dissoziation
- Linksanteriorer Hemiblock
- Linksposteriorer Hemiblock
- Linksschenkelblock
- Rechtsschenkelblock
- Unspezifische interventrikuläre Überleitungsverzögerung (QRS>0,12 Sekunden)
- Bifaszikulärer Block
- Abnormale QRS-Achse
- QT-Zeit-Verlängerung

Von jedem Patienten wurde vor Beginn der Katheterablation eine Dokumentation der AVNRT benötigt. Wurde diese bereits im Vorfeld im EKG bestätigt wurden diese Daten verwendet. Ansonsten wurde während der EPU durch Provokation am AV-Knoten die AVNRT ausgelöst und dabei folgende Daten erfasst:

- Datum der EKG Dokumentation
- Zykluslänge der Tachykardie (Millisekunden)
- Herzfrequenz (Schläge pro Minute)
- Dauer des QRS- Komplexes (Millisekunden)
- Typ der AVNRT (slow/ fast-, fast/ slow-, slow/ slow AVNRT)
- Rechtsschenkelblock während der Tachykardie
- Linksschenkelblock während der Tachykardie

Des Weiteren wurde vor Beginn der Ablation eine Echokardiographie bei jedem Patienten zur Erfassung folgender Daten veranlasst:

- Datum der Echokardiographie
- Bestehen und gegebenenfalls das Ausmaß eines Perikardergusses (PE)

(kein PE, milder PE, moderater PE oder Perikardtampnade)

- Durchmesser des linken Vorhofs (Millimeter)

Zum Abschluss der Baseline Periode wurden im Studienprotokoll die Medikamente bzw. Wirkstoffgruppen, welche die Patienten bereits vor Beginn der Ablation einnahmen, erfasst:

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

3.2.2 Behandlung der AVNRT mittels Cryo- bzw. Radiofrequenzablation

Nachdem die Patienten die Einwilligungserklärung (3.1.3) unterzeichnet hatten, wurden sie in eine Radiofrequenzablations- bzw. in eine Cryoablationsgruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand verschlossener Umschläge, die ein computergesteuertes Randomisierungsschema enthielten.

Zum Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchung, sowie der Cryoablation bzw. Radiofrequenzablation siehe 3.3.3 bzw. 3.3.4.

3.2.3 Management der Patienten unmittelbar nach der Ablation

Unmittelbar nach der EPU wurde erneut bei jedem Patienten der arterielle Blutdruck in mmHg, sowie die Radialispulsfrequenz in Schlägen pro Minute erhoben. Ferner wurde direkt im Anschluss ein 12-Kanal EKG geschrieben, in welchem wiederum die PR-, QRS- und QT- Intervalle gemessen wurden. Die erfassten EKG Auffälligkeiten wurden im Studienprotokoll (s. 3.2.1) vermerkt.

Jeder Patient unterzog sich im Anschluss einer Echokardiographie zum Ausschluss oder gegebenenfalls zur Erfassung des Ausmaßes eines Perikardergusses. Beim Vorliegen eines Perikardergusses wurden tägliche Kontroll UKGs durchgeführt.

Die Patienten wurden mindestens 24 Stunden nach dem Eingriff am Monitor überwacht, um mögliche Komplikationen bzw. Rezidive zu dokumentieren.

Die Patienten bekamen über einen Perfusor 800IE/h Heparin i.v. für insgesamt sechs Stunden. Die Punktionsstelle in der Leiste wurde sechs Stunden mit einem Druckverband versorgt.

Als unerwünschte Ereignisse („adverse events“) gelten medizinische Vorkommnisse, die durch die Katheterablation bzw. im Zusammenhang mit der Untersuchung entstanden sind. Im Studienprotokoll wurden direkt nach der EPU folgende unerwünschte Ereignisse dokumentiert:

- Starke Schmerzen
- Thrombose
- Hämatom
- Infektion
- Hämorrhagie/ Aneurysma
- Hämoperikard/ Perikardtamponade
- Perikarditis
- Perikarderguss
- Endokarditis
- Klappenschäden durch den Katheter oder sonstige Folgen der Ablation
- Koronararterienembolie mit und ohne Myokardinfarkt
- Apoplex
- Erblindung
- Niereninfarkt und sonstige Organinfarkte
- Durchblutungsstörungen sonstiger Gewebe
- Lungenarterienembolie

- Paradoxe Embolien durch offenes Foramen ovale
- Gasembolien durch Fehler bei der Prozedur oder Funktionsstörung der Geräte
- Arrhythmien jeder Art
- Lungenödem
- Hypertensive Entgleisung
- Sepsis
- Pneumothorax
- Herzstillstand
- Tod
- Nebenwirkungen von Medikamenten (Blutung, Thrombose, Hautnekrosen etc.)

Die kardiale Medikation wurde nach der Ablation mit der vorangegangenen Medikation verglichen und neue Pharmaka, bzw. abgesetzte oder umgestellte Medikationen dokumentiert. (s.3.2.1)

Um das Schmerzempfinden eines jeden Patienten zu quantifizieren wurden die Patienten nach Ablation aufgefordert, ihr Schmerzempfinden während der Ablation auf einer Skala von 1 bis 100 einzuordnen. Eins entsprach hierbei keinerlei Schmerzen und hundert, dem maximal vorstellbarem Schmerz. Zum Vergleich sollten die Patienten ebenfalls mittels der gleichen Skala ihr Empfinden beim Einführen und Ziehen des Katheters evaluieren.

3.2.4 Follow- up Untersuchung sechs Monate nach Ablation

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden nach ihrer stationären Entlassung, soweit nicht vorzeitige Komplikationen insbesondere Symptome, welche einem Rezidiv entsprechen könnten, sechs Monate nach Katheterablation erneut in der Rhythmusambulanz gesehen.

Erneut wurde ein 12- Kanal EKG geschrieben und die PQ-, QRS- und QT- Intervalle dokumentiert. Die EKG Auffälligkeiten wurden erneut erfasst (s.3.2.1).

Des Weiteren wurde eine gezielte Anamnese, sowie Medikamentenanamnese durchgeführt (3.2.1). Die Patienten wurden gezielt befragt, hinsichtlich Symptomen, welche einem Rezidiv entsprechen könnten, bzw. falls vorhanden, ob eine EKG

Dokumentation vorlag, wie häufig und intensiv sie die Rhythmusstörung bemerkten und wie sie sie terminierten.

Auch im Follow- up wurden erneut die unerwünschten Ereignisse (s.3.2.3) dokumentiert.

Bei Patienten, welche zum Follow- up Termin nicht erschienen wurde die Anamnese, sowie die Medikamentenanamnese telefonisch erriert und ein EKG vom Hausarzt bzw. niedergelassenen Kardiologen angefordert.

3.3 Elektrophysiologische Untersuchung und Katheterablation

3.3.1 Verwendete Katheter bei der Cryoablation

Die Cryoablation des langsamen Leitungsweges bei der AVNRT erfolgt mit einem Cryoablationssystem, sowie einem Freezor Extra Katheter von CryoCath Technologies.

Der Freezor ® ist ein minimalinvasiver und flexibler Katheter der lokale Läsionen an der langsamen Leitungsbahn erzeugen kann.

Der in der Studie verwendete Cryoablationskatheter besitzt eine 6mm lange Spitzenelektrode, welche steuerbar ist. Direkt proximal dieser Ablationselektrode befinden sich zwei weitere Ringelektroden zur bipolaren Ableitung von Potentialen.

Der Freezor ® ist ein unidirektionaler Katheter mit einem Durchmesser von 7 French, einer Gesamtlänge von 110 Zentimetern und vier Mappingelektroden mit 2-5-2mm Abständen.

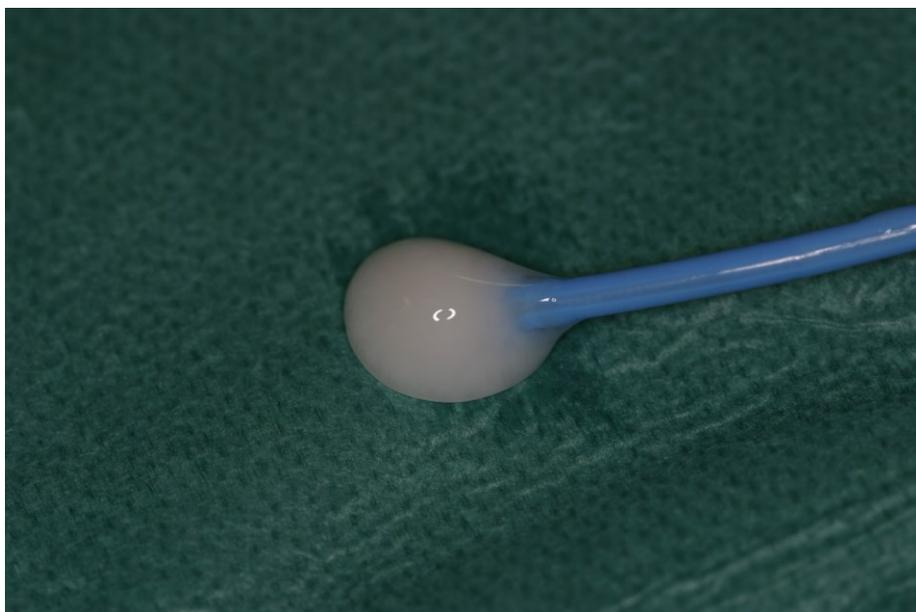
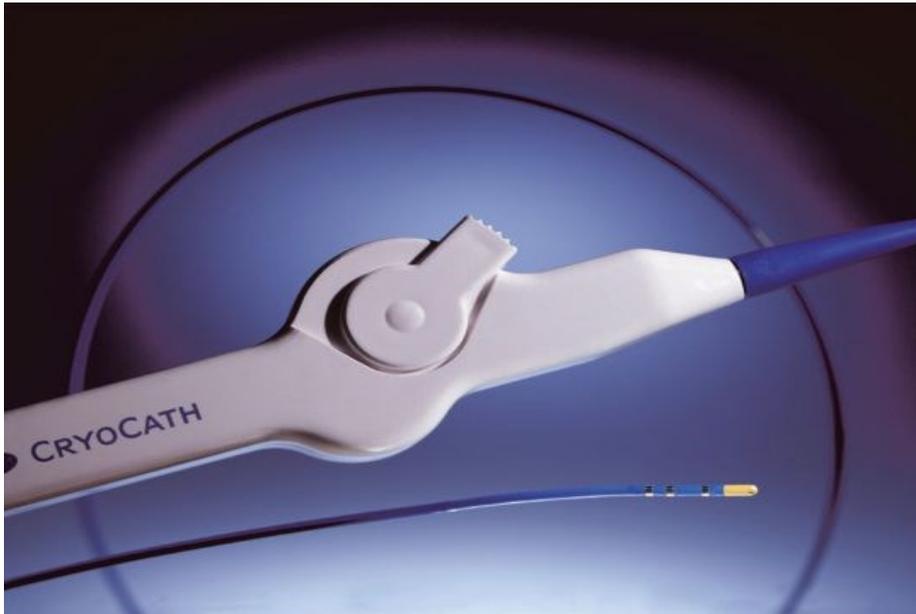


Abbildung 11: Cryoablationskatheter [11]: Formierung des „Eisballes“

3.3.2 Verwendete Katheter bei der Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation des langsamen Leitungsweges erfolgt mittels eines 4mm Spitzenkatheters (Marinr®, Medtronic, Inc.).

Dieser Ablationskatheter ist ein flexibler, strahlenundurchlässiger Katheter aus extrudiertem Polymer mit Edelmantelung. Der Katheter kann sowohl zur Stimulation als auch zur intrakardialen Ableitung verwendet werden. Der Radiofrequenzstrom wird durch einen Generator (Stockert, Biosense- Webstar) zur Verfügung gestellt.

Der Radiofrequenzablationskatheter besitzt einen Durchmesser von 7 French, eine Gesamtlänge von 110 Zentimetern, eine 4mm Elektrode mit Thermoelement, sowie vier Elektroden mit 2-5-2mm Abständen.



Abbildung 12: Radiofrequenzablationskatheter [12]

3.3.3 Ablauf der Elektrophysiologischen Untersuchung

3.3.3.1 Vorbereitungen

Die Behandlung erfolgte im nüchternen und nicht sediertem Zustand des Patienten. Lediglich bei Bedarf wurden sedierende oder analgesierende Medikamente verabreicht. Die Antiarrhythmika wurden bereits vor Beginn der Untersuchung (mindestens fünf Halbwertszeiten) abgesetzt. Jedem Patient wurde nach Punktion in der Leiste 5000 IE Heparin intravenös appliziert.

Anschließend erfolgte die Platzierung der drei Katheter. Ein Katheter am His- Bündel, der zweite im Koronarsinus und ein dritter im rechten Ventrikel.

Die atriale Stimulation erfolgte bei einer Zykluslänge von 500 bzw. 400 Millisekunden mit je einem Extrastimulus. Dabei wurde das Zeitintervall des Extrastimulus um jeweils 10 Millisekunden verkürzt bis schließlich die Refraktärzeit des Vorhofs erreicht wurde. Somit erfolgte die Bestimmung des antegraden Wenkebachintervalls.

Die Stimulation des rechten Ventrikels erfolgte bei einer Zykluslänge von 500 Millisekunden und auch hier wurde das Zeitintervall des Extrastimulus um jeweils 10 Millisekunden verkürzt bis zum Erreichen der Refraktärzeit des rechten Ventrikels. Hiermit erfolgte die Bestimmung des retrograden Wenkebachintervalls.

Eine bereits ausgelöste AV- Knoten Reentrytachykardie wurde dokumentiert und die Induktionsintervalle, sowie die Intervalle und Dauer in Millisekunden der „jumps“ im Studienprotokoll festgehalten. Im Falle einer nichtinduzierbaren AVNRT wurde dem Patienten ein Sympathomimetikum (Isoprenalin) verabreicht und die Stimulation wiederholt.

Bei Nichtauslösbarkeit bzw. der Feststellung einer akzessorischen Leitungsbahn erfolgte der Ausschluss aus der Studie. Lediglich der eindeutige Nachweis zweier Leitungsbahnen und ein präoperativer Beweis einer AVNRT im 12- Kanal EKG führte zum Einschluss.

Zur Bestimmung des Potentials der langsamen Leitungsbahn (slow pathway Potential) wurde nun der Katheter vom His- Bündel langsam entlang der Trikuspidalklappe in Richtung Koronarsinusostium zurückgezogen.

3.3.3.2 Cryomapping und Ablation

Die Stimulation erfolgte bei einer Grundzykluslänge von 400 Millisekunden und einem Extrastimulus 10 Millisekunden oberhalb des zuvor bestimmten Sprungintervalls. Die Reduktion des Extrastimulus erfolgte erneut um jeweils 10 Millisekunden.

Das Cryomapping wurde an der inferoseptalen Position bei – 30 °C für maximal 60 Sekunden begonnen. Konnte die AVNRT nicht mehr ausgelöst werden, wurde bei -80 °C für ungefähr fünf Minuten mit der Cryoablation begonnen. Der Ablationsort wurde im Studienprotokoll dokumentiert und mit Hilfe der LAO Ansicht eine Röntgendokumentation erstellt. Eine Ablation wurde nicht begonnen, bevor ein Block des langsamen Leitungsweges gesichert bzw. eine AVNRT nicht mehr induziert werden konnte.

Konnte die AVNRT erneut ausgelöst werden, wurde der Mappingkatheter etwas oberhalb des Septums positioniert und der Vorgang erneut begonnen.

Wenn die AVNRT nicht mehr ausgelöst werden konnte, wurde wie auch bei der Radiofrequenzablation dreißig Minuten gewartet. Erneut erfolgte die standardisierte Stimulation mit fakultativer Gabe des Sympathomimetikums.

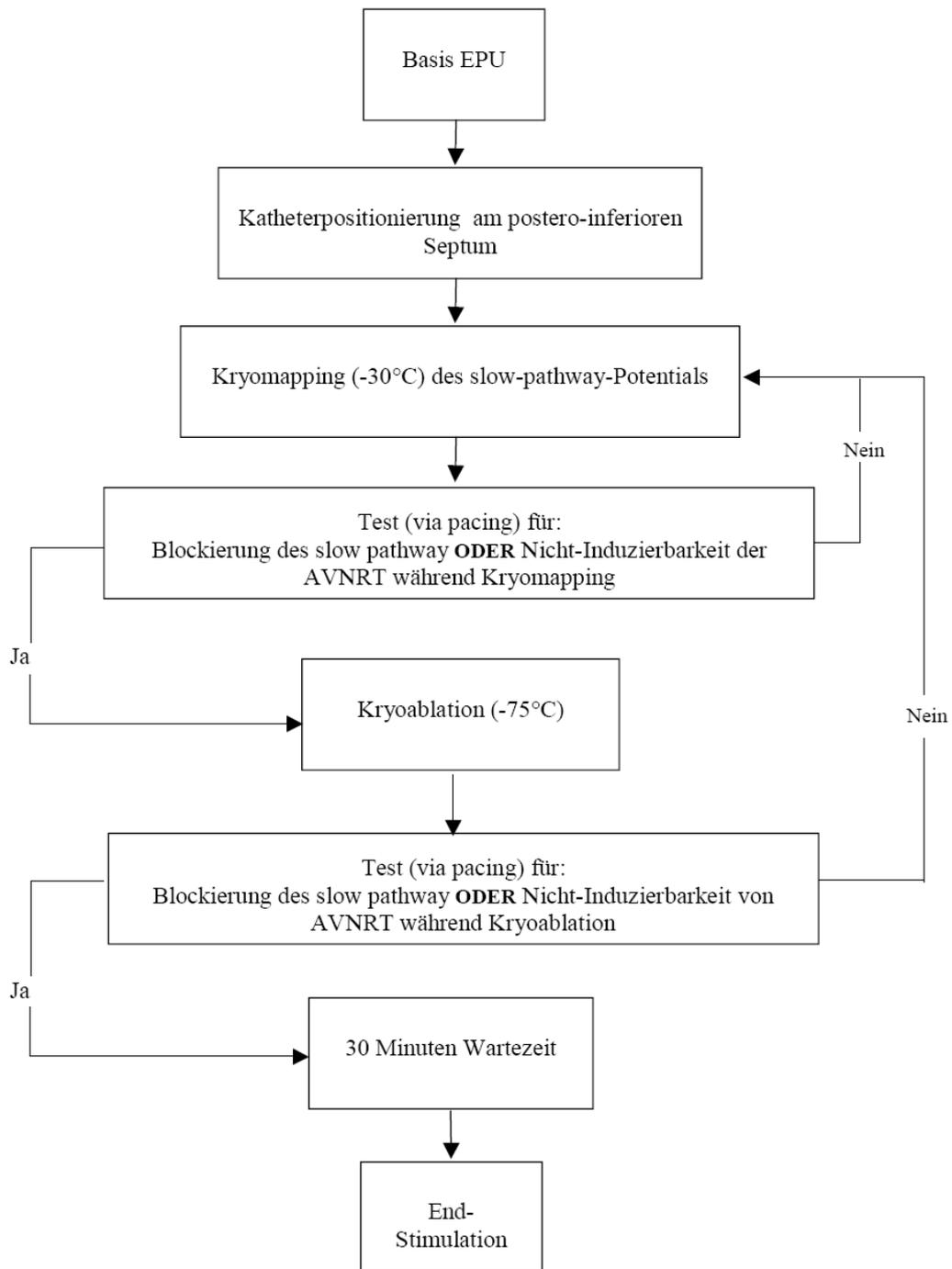


Abbildung 13: Flussdiagramm der Cryoablation [13]

3.3.3.3 Radiofrequenzablation

Das Aufsuchen des Ablationsortes erfolgte zum einen elektrophysiologisch durch Registrierung des slow pathway Potentials, zum anderen durch röntgenologische Kontrolle der Mappingkatheterlage. Mittels einer 4mm Elektrode wurde bei Energie von maximal 50 Watt und einer Temperatur von 65 °C die Ablation durchgeführt. Während der Ablation entsteht typischerweise ein junktionaler Rhythmus. Diese Ektopie ergibt sich durch die Erwärmung des junktionalen AV- Knotens durch RF- Stromapplikation. Es kommt zu einer erhöhten Schrittmacheraktivität der AVN- bzw. AVJ- Zellen. Diese wärmesensitive Zone wird oberhalb oder sehr nah am AV- Knoten angenommen (21).

Das Erreichen des junktionalen Rhythmus ist ein sensitiver, jedoch nicht beweisender Parameter einer erfolgreichen RF- Ablation. Die Zykluslängen der junktionalen Rhythmen sind an ineffektiven Ablationsorten signifikant kürzer als an den effektiven. In diesem Zeitfenster weist ein VA Block auf einen AV Block hin. Beobachtet man das Auftreten eines Solchen kann das Risiko durch sofortige Terminierung der Energieapplikation deutlich minimiert werden (22).

Wie auch bei der Cryoablation wurde der erfolgreiche Ablationsort im Studienprotokoll dokumentiert und auch hier mit Hilfe der LAO Ansicht röntgenologisch festgehalten.

Im Anschluss an die Ablation wurde dreißig Minuten gewartet und erneut versucht eine Tachykardie zu induzieren. Die Gabe des Sympathomimetikums erfolgte fakultativ.

Sowohl bei der Cryo-, wie auch bei der Radiofrequenzablation erfolgte die Ablation des slow pathways im Sinusrhythmus. Zum einen ist während der Tachykardie das Potential des slow pathways meist nicht sichtbar, zum anderen können die oben erwähnten junktionalen Schläge als eine Art Erfolgskriterium verwendet werden. Ferner liegt der Ablationskatheter bei langsamen Frequenzen stabiler und somit kann die Gefahr der Dislokation minimiert werden. Des Weiteren kann die Überwachung der PQ- Zeit im Sinusrhythmus wesentlich genauer erfolgen.

3.3.4 Dokumentation nach der Ablation

Zur abschließenden Untersuchung nach der jeweiligen Ablation wurden erneut drei Katheter positioniert: Der Katheter im rechten Ventrikel, der Katheter im Koronarsinus und der His- Bündel Katheter.

Die Vorhofstimulation erfolgte erneut bei einer Basiszykluslänge von 500 bzw. 400 Millisekunden und das Intervall des Extrastimulus wurde um jeweils 10 Millisekunden bis zum Erreichen der Refraktärzeit des rechten Vorhofs verkürzt. Anschließend wurde das antegrade Wenkebachintervall im Studienprotokoll dokumentiert.

Die Stimulation im rechten Ventrikel fand bei einer Grundzykluslänge von 500 Millisekunden statt und das Intervall des Extrastimulus wurde wiederum in 10 Millisekunden Schritten verkürzt bis die Refraktärzeit des rechten Ventrikels erreicht wurde. Das Intervall des retrograden Wenkebachs wurde analog dokumentiert.

Die Dauer, sowie die Stimulationsintervalle der jumps wurden festgehalten und die Echoschläge („echo Beats“) dokumentiert. Hierbei wurde im Vorfeld bestimmt, dass mehr als 1,5 Echoschläge als Misserfolg der Ablation zu werten waren.

Bei der Cryoablation wurde für jede einzelne Ablation die maximale Temperaturabgabe in minus °C und die Dauer der Kälteapplikation in Sekunden angegeben. Ferner wurde vor jeder Ablation dokumentiert, ob das vorangegangene Mapping erfolgreich war und ob nach erfolgreicher Ablation ein so genannter „bonus freeze“ abgegeben wurde. Die Gesamtzahl der benötigten Ablationen bis zum Erreichen der Nichtinduzierbarkeit der AVNRT wurde festgehalten.

Der zum Erfolg führende Ablationsort wurde, wie schon oben erwähnt im Protokoll dokumentiert: anteroseptal, midseptal, posteroseptal oder im Bereich des Koronarsinus (s. 4.2.5)

Des Weiteren wurde anschließend vom Untersucher dokumentiert, ob es zu Beginn oder während der Untersuchung technische Probleme mit dem Ablationskatheter gab.

Bei der RF Ablation wurde für jede einzelne Applikation die maximale, sowie die mediane Leistung in Watt und die maximale Temperatur in plus °C angegeben. Es wurde festgehalten ob die Ablation erfolgreich war und ob eine zusätzliche RF Ablation erfolgte. Die Dauer der Energieabgabe in Sekunden, sowie analog zur Cryoablation, der zum Erfolg führende Ablationsort wurden dokumentiert.

Ferner wurde zusätzlich festgehalten, ob sich während der Ablation technische Schwierigkeiten ergaben.

3.4 Endpunkte der Studie

3.4.1 Primäre Endpunkte - Kurzzeitergebnisse

Der primäre Endpunkt der Studie definierte sich zum Einen durch die Nichtinduzierbarkeit der AVNRT direkt nach der Ablation, zum Anderen durch das Auftreten eines AV- Blocks während oder direkt im Anschluss an die EPU. Die Fragestellung bezüglich des akuten Therapieerfolges war in der Cryo- und RF Gruppe identisch, jedoch wurde das Auftreten eines AV- Blocks in der Cryogruppe auch während des Mapping- Vorganges berücksichtigt.

Eine erfolgreiche Ablation ist definiert, durch die Nichtauslösbarkeit einer AVNRT durch atriale und ventrikuläre Stimulation. Es dürfen maximal 1,5 Echoschläge registriert werden, ansonsten gilt die Ablation als Misserfolg.

Ein Wechsel des Ablationsarms fand während einer EPU nicht statt. Bei einem Misserfolg der Cryoablation wurde dem Patienten empfohlen sich einer erneuten EPU mit RF Ablation zu unterziehen.

Ein weiterer primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten eines AV- Blocks während oder direkt nach Beendigung der Ablation. Hierbei wurde unterschieden, ob der iatrogene AV- Block nur vorübergehend entstand bzw. ob er persistierte. Der Schweregrad wurde festgehalten und falls möglich die Dauer des vorübergehenden AV- Blocks in Sekunden dokumentiert. Bei der Cryoablation wurde zusätzlich ein eventuell aufgetretener AV- Block während des Mapping- Vorganges festgehalten.

3.4.2 Sekundäre Endpunkte – Kurzzeitergebnisse

3.4.2.1 Anzahl der Ablationen

Im Protokoll wurde als sekundärer Endpunkt die Anzahl der Ablationen dokumentiert. Hierbei wurden sowohl in der Cryo-, als auch in der RF Gruppe jede Energieabgabe gewertet, die eine Modulation des Gewebes zur Folge hatte. Bei der Anzahl wurde zusätzlich jede Bonusapplikation mit berücksichtigt.

3.4.2.2 Abbruch aufgrund des AV- Block Risikos

Als sekundärer Endpunkt wurde ebenfalls in beiden Randomisationsarmen erfasst, ob es zum Abbruch der Ablation, aufgrund des Risikos einen permanenten AV- Block zu erzeugen, kam.

3.4.2.3 Zusätzlich erhobene sekundäre Endpunkte

- Gesamtdauer der Elektrophysiologischen Untersuchung in Minuten
- Gesamtdauer der Durchleuchtungszeit in Minuten
- Gesamte Durchleuchtungsdosis in cGy

Ferner wurde dokumentiert, ob der Patient während der EPU sedierende oder analgesierende Medikamente benötigte. Zur Sedierung wurde im Allgemeinen Midazolam (Dormicum®) verwendet. Im Rahmen der Schmerzmedikation wurde Fentanyl verabreicht.

3.4.3 Primäre Endpunkte – Langzeitergebnisse

Der primäre Endpunkt der Langzeitergebnisse bestand im Erfolg der jeweiligen Ablationsart sechs Monate nach der EPU. Der Erfolg wurde definiert als ein Nichtauftreten der bekannten Symptome der AVNRT bzw. der Misserfolg als eine erneute dokumentierte EKG gesicherte AVNRT.

3.5 Statistische Auswertung

Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Für den Vergleich der Cryo- und Radiofrequenzablation wurde ein Student T Test verwendet. Nichtnormalverteilte Daten wurden als Median präsentiert.

Um statistische Signifikanz darzustellen wurde der Mann- Whitney Test herangezogen. Kategorische Daten wurden mit Hilfe von Fisher- Test oder χ^2 -Test analysiert. Das Erreichen des kombinierten primären Endpunktes wurde nach Kaplan Meier präsentiert und unter zu Hilfenahme des Log- Rank- Tests verglichen.

4. Ergebnisse

4.1 Charakteristika der Patienten

An der multizentrischen Studie haben insgesamt 611 Patienten und Patientinnen teilgenommen. Von folgenden Kliniken wurden Patienten randomisiert: Deutsches Herzzentrum in München, Krankenhaus Landshut-Achdorf, Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing in China, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Universitätsklinikum Ulm, Städtisches Klinikum Karlsruhe und Universitätsklinik Mannheim.

102 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. 24 der ausgeschlossenen Patienten unterschrieben die Einwilligungserklärung nicht, fünf wurden aufgrund des Alters ausgeschlossen und bei 73 Patienten war die AVNRT während der EPU nicht auslösbar.

Von den 509 eingeschlossenen Patienten wurden 251 Patienten in die Cryoablationsgruppe und 258 in die Radiofrequenzgruppe randomisiert.

Insgesamt erschienen 13 Patienten (6 Cryoablation, 7 Radiofrequenzablation) nicht zum Follow-up.

4.1.1 Geschlecht

In der Cryoablationsgruppe waren 163 Frauen (64,9%) und 88 Männer (35,1%).

In der Radiofrequenzablation wurden 171 Frauen (66,3%) und 87 Männer (33,7%) randomisiert.

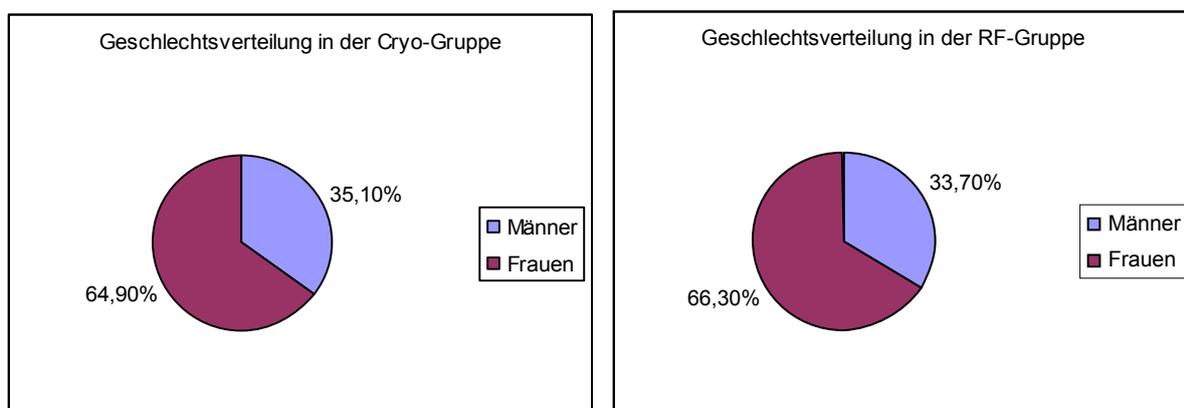


Abbildung 14: Geschlechtsverteilung Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

4.1.2 Alter

Das mittlere Alter der Patienten lag in der Radiofrequenzablationsgruppe bei $51,5 \pm 15,5$. In der Cryoablationsgruppe lag das mittlere Alter bei $50,1 \pm 15,1$.

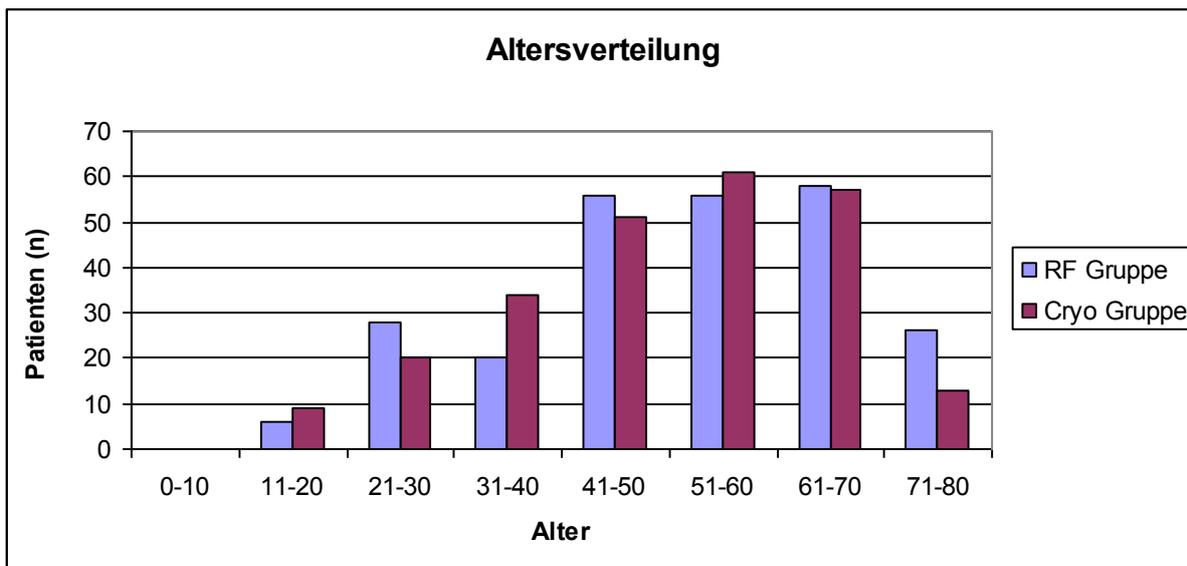


Abbildung 15: Altersverteilung in der Cryo- und Radiofrequenzgruppe

4.1.3 Vorerkrankungen des Herzens

Bei 11 der Patienten in der Cryoablationsgruppe (4,4%) und 15 Patienten in der Radiofrequenzablationsgruppe (5,8%) wurde eine koronare Herzerkrankung vor beschrieben. Ein arterieller Hypertonus wurde bei 54 Patienten im Cryoablationsarm (21,5%) und bei 53 Patienten im Radiofrequenzarm (20,5%) festgestellt.

Ein bereits vor bestehender Atrioventrikulärer Block Grad I wurde bei 18 Patienten in der Cryoablationsgruppe (7,2%) und bei 17 Patienten in der Radiofrequenzablationsgruppe (6,6%) beschrieben.

Weitere Daten sind aus der folgenden Tabelle zu entnehmen:

Vorerkrankungen des Herzens	RF Ablationsgruppe	Cryo Ablationsgruppe
Myokardinfarkt	4 (1,6%)	0
Perkutane transluminale Koronarangioplastie	12 (4,7%)	8 (3,2%)
Herzinsuffizienz New York Heart Assosiation)	3 (1,2%)	1 (0,4%)
Koronararterielle Bypassoperation	1 (0,4%)	1 (0,4%)
Valvuläre Vitien	37 (14,3%)	24 (9,6%)

4.1.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

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

4.1.5 PQ- Zeit vor Ablationsbeginn

Die mittlere PQ – Zeit in der Cryoablationsgruppe betrug vor der Ablation $162 \text{ ms} \pm 28$, in der Radiofrequenzablationsgruppe hingegen $163 \text{ ms} \pm 31$.

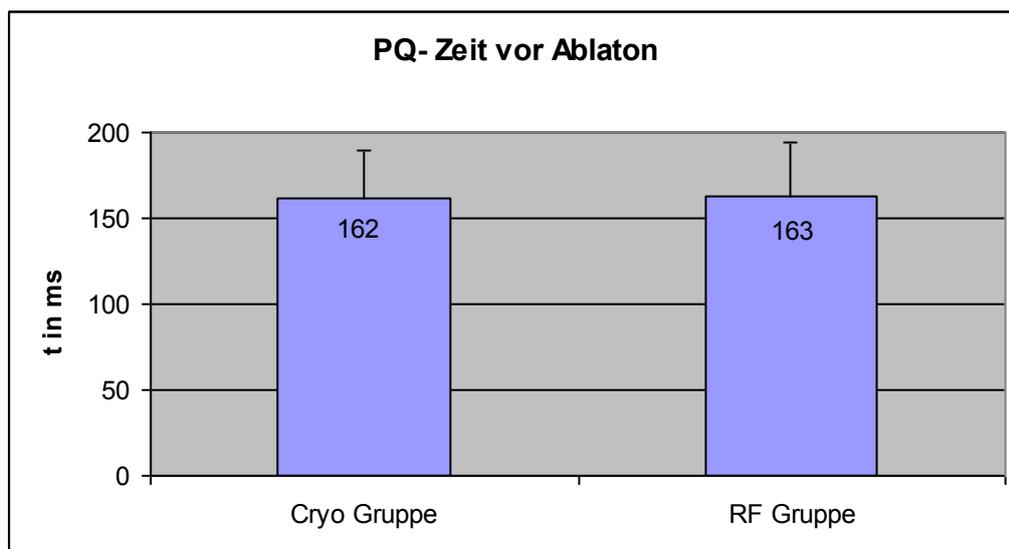


Abbildung 16: PQ- Zeit vor Ablation in Millisekunden in der Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

4.1.6 UKG vor Ablationsbeginn

Vor Beginn der Ablationsprozedur wurden die Patienten einer Echokardiographie am Herzen unterzogen. Nennenswerte Perikardergüsse traten nicht auf, lediglich bei vier Patienten in der RF- Gruppe und bei fünf Patienten in der Cryogruppe fand sich ein milder Perikarderguss. Der linke Vorhof wurde in der RF- Gruppe mit einem Mittelwert von $39,5 \text{ mm} \pm 6,9$ gemessen. In der Cryogruppe hingegen lag der Mittelwert bei $38,5 \text{ mm} \pm 5,8$.

4.1.7 Typ der AVNRT

In den beiden Gruppen zeigten sich bezüglich der Verteilung der verschiedenen AVNRT Formen keine wesentlichen Unterschiede.

In der Radiofrequenzablationsgruppe wurde bei 253 Patienten (98,1%) eine slow-fast AVNRT, bei drei Patienten (1,2%) eine fast-slow AVNRT und bei zwei Patienten (0,7%) eine slow-slow AVNRT beschrieben.

In der Cryoablationsgruppe wurde bei 247 Patienten (98,4%) eine slow-fast AVNRT, bei drei Patienten (1,2%) eine fast-slow AVNRT und bei einem Patienten (0,4%) eine slow-slow AVNRT beschrieben.

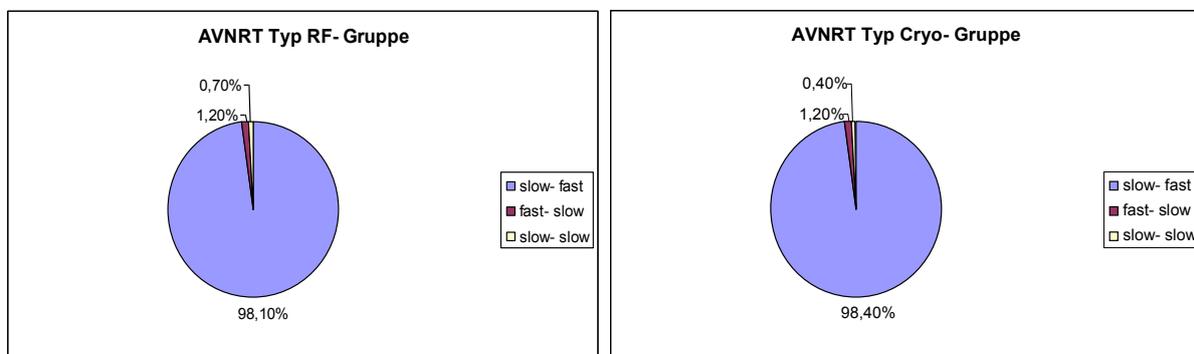


Abbildung 17: AVNRT- Typen in der Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

4.1.8 Antiarrhythmische Medikamente vor Ablation

Vor Beginn der Ablation wurden alle Patienten nach der Einnahme von antiarrhythmischen, sowie im Allgemeinen kardiovaskulär wirksamen Medikamenten befragt. Folgende Medikamente wurden dabei erfasst: Beta- Rezeptorblocker, Digitalis, Phenprocumon, Calciumkanal- Blocker, Amiodaron, Flecainide, Propafenon, Angiotensin- Converting- Enzyme- Blocker (ACE- Hemmer), Diuretika, Acetylsalicylsäure, Angiotensin -II Rezeptor –Blocker (AT II- Blocker) und Thrombozytenaggregationshemmer.

Hierbei traten in den beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede auf.

Eine genauere Darstellung liefert die folgende tabellarische Übersicht:

Medikamente	RF Ablationsgruppe	Cryo Ablationsgruppe
Beta- Rezeptorblocker	69 (26,7%)	62 (24,7%)
Digitalis	0	0

Phenprocumon	3 (1,2%)	5 (2,0%)
Calciumkanal- Blocker	9 (3,5%)	5 (2,0%)
Amiodaron	0	0
Flecainide	0	0
Propafenon	0	0
ACE- Hemmer	32 (12,4%)	28 (11,2%)
Diuretika	16 (6,2%)	17 (6,8%)
Acetylsalicylsäure	29 (11,2%)	11 (4,4%)
AT II- Blocker	10 (3,9%)	5 (2,0%)
Thrombozytenaggregationshemmer	3 (1,2%)	3 (1,2%)

4.2 Akute Ergebnisse

4.2.1 Anzahl der zum Erfolg führenden Ablationen

Die mittlere Anzahl von notwendigen Energieabgaben bis zur Erfolg führenden Ablation unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant ($p=0,12$). So lag der Median in der Radiofrequenzablationsgruppe bei 4 (Maximum: 43, Minimum: 1), ebenso in der Cryoablationsgruppe (Maximum: 33, Minimum: 2).

4.2.2 Erfolg der Prozedur

Der primäre Erfolg, definiert durch eine Nichtauslösbarkeit der AVNRT am Ende der elektrophysiologischen Untersuchung, lieferte keinen signifikanten Unterschied in den beiden Randomisationsgruppen. ($p=0,255$)

In der Cryoablatonsgruppe war bei 243 von 251 Patienten die AVNRT nicht mehr induzierbar (96,8%), während in der Radiofrequenzablationsgruppe bei 254 von 258 Patienten die Ablation zum Erfolg führte (98,4%).

4.2.3 Prozedurdauer

Die Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung in Minuten lieferte einen signifikanten Unterschied in den Ablationsgruppen ($p=<0,001$).

Die mittlere Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung betrug in der Cryoablationsgruppe 140,5 min \pm 56,4, hingegen in der Radiofrequenzablationsgruppe 122,6 min \pm 43,4.

EPU- Dauer

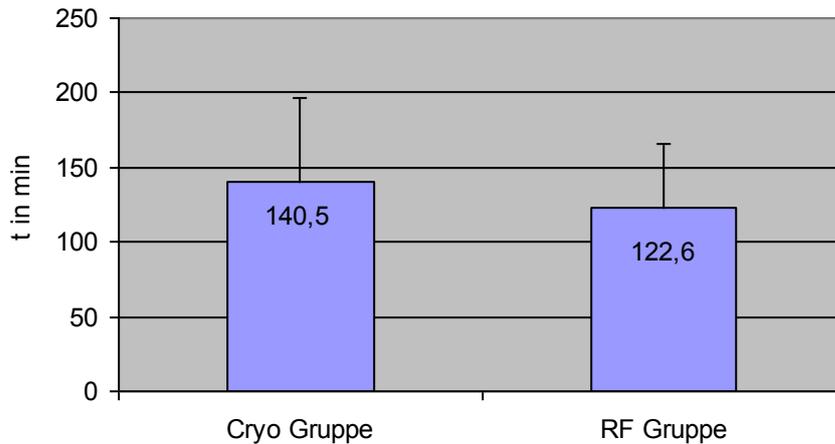


Abbildung 18: EPU- Dauer in der Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

4.2.4 Durchleuchtungszeit und – dosis

Die mittlere Durchleuchtungszeit in Minuten betrug in der Cryoablationsgruppe 13,7 min \pm 8,3 und in der Radiofrequenzablationsgruppe 13,4 min \pm 8,2. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p= 0,67$).

Die mittlere Durchleuchtungsdosis in cGy/cm lag in der Cryoablationsgruppe bei 803 cGy/cm \pm 1117 und in der Radiofrequenzablationsgruppe bei 781 cGy/cm \pm 1213. Der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p= 0,88$).

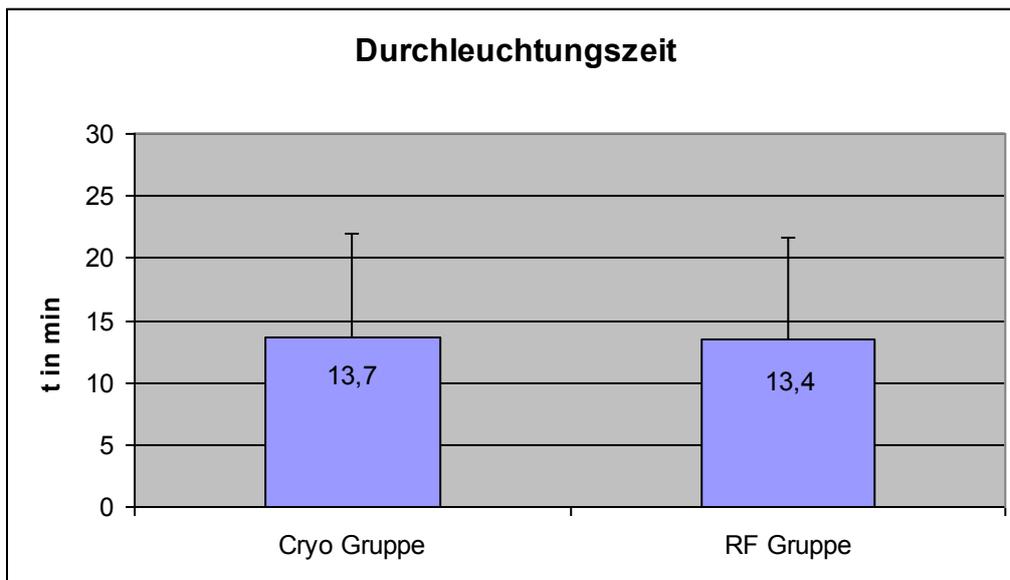


Abbildung 19: Durchleuchtungszeit in Minuten in der Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

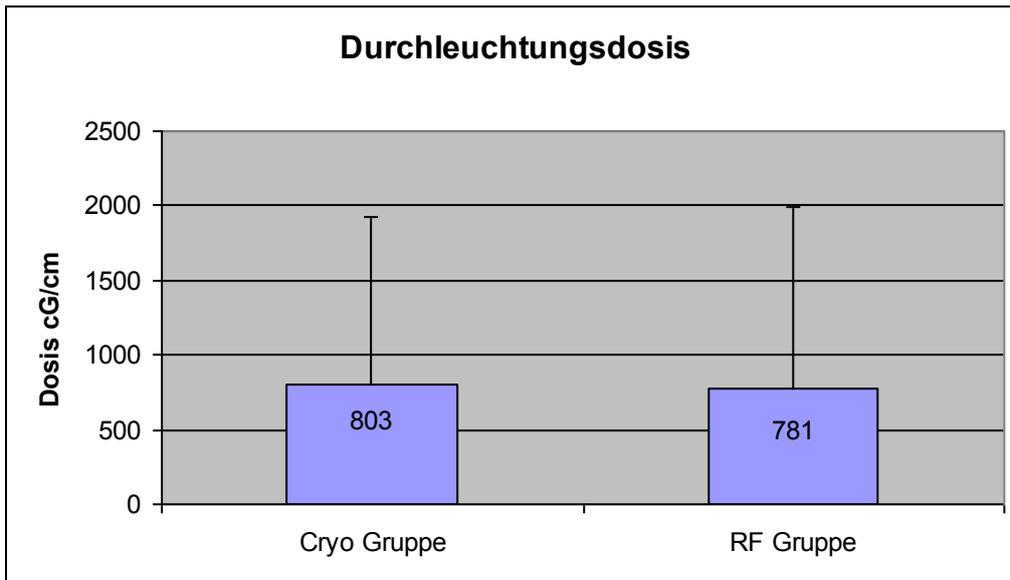


Abbildung 20: Durchleuchtungsdosis in cG/cm in der Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

4.2.5 Lokalisation der zum Erfolg führenden Ablation

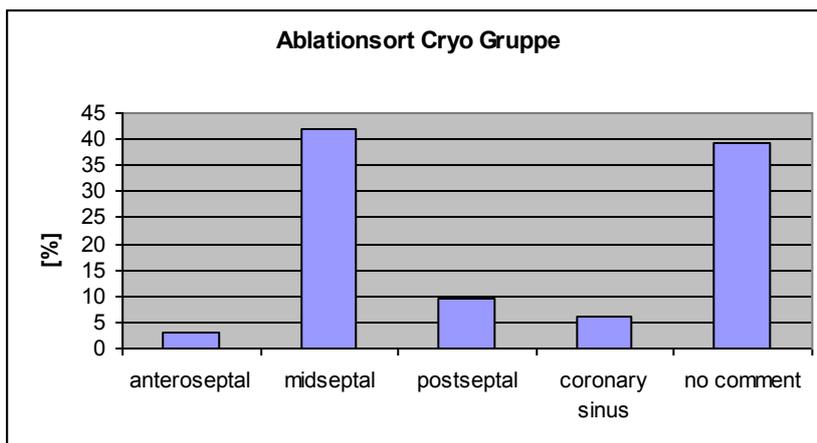


Abbildung 21: Ablationsort in der Cryogruppe

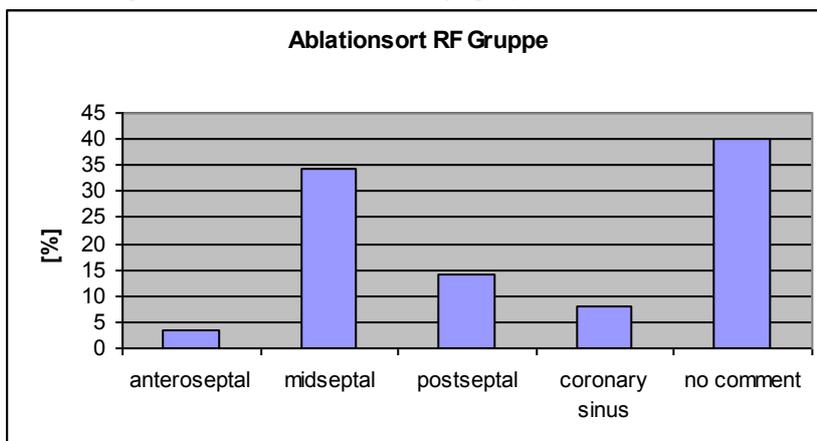


Abbildung 22: Ablationsort in der Radiofrequenzablationsgruppe

4.2.6 Schmerzempfinden während der Ablation

Alle Patienten wurden nach Ablauf der elektrophysiologischen Untersuchung nach ihrem Schmerzempfinden während der Ablation befragt. Hierbei zeigte sich in den

beiden Randomisationsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$). Der Mittelwert in der Cryoablationsgruppe lag bei $7,3 \pm 13,9$ und in der Radiofrequenzablationsgruppe bei $20,3 \pm 22,0$.

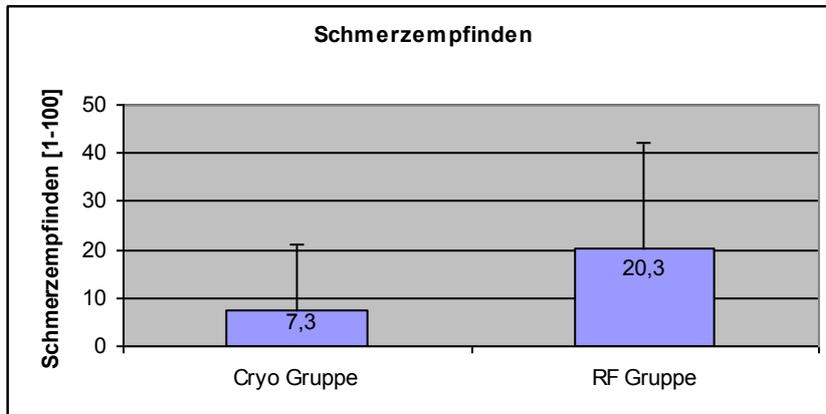


Abbildung 23: Schmerzepfinden während der Cryo- und Radiofrequenzablation (0-100)

4.2.7 Technische Schwierigkeiten mit dem Ablationskatheter

Technische Schwierigkeiten traten bei zwei von 258 Patienten in der Radiofrequenzablationsgruppe und bei 13 von 251 Patienten in der Cryoablationsgruppe auf ($p = 0,0033$).

In der Cryoablationsgruppe traten bei acht Patienten mehr als eine geräteabhängige Dysfunktion auf. Bei acht Patienten konnte das Cryomapping nicht vollzogen werden, da die Katheterspitze weniger als -30°C erreichte. Bei weiteren acht Patienten konnte während des Ablationsvorganges trotz mehrfacher Versuche keine Katheterspitzentemperatur unter -60°C erreicht werden. Bei zwei Patienten trat Flüssigkeit in die Steuerungskonsole ein. In 17 von 18 Fällen konnte das Problem durch einen Neustart des Systems zumindest teilweise behoben werden. Der Austausch des koaxialen Kabels, sowie des Ablationskatheters führte in einem Fall zu akzeptablen Ablationstemperaturen. Insgesamt waren 18 der 21 beschriebenen geräteabhängigen Dysfunktionen auf ein Versagen der Steuerungskonsole zurückzuführen, lediglich drei aufgetretene Fehler traten aufgrund eines Katheterversagens auf.

In der Radiofrequenzablationsgruppe konnte bei einem Patienten das System nicht richtig gestartet werden, während im anderen Fall die notwendige Temperatur nicht erreicht wurde.

4.2.8 PQ- Zeit nach Ablation

Die mittlere PQ – Zeit in der Cryoablationsgruppe betrug nach der Ablation 163 ms ± 26, in der Radiofrequenzablationsgruppe hingegen 166 ms ± 33.

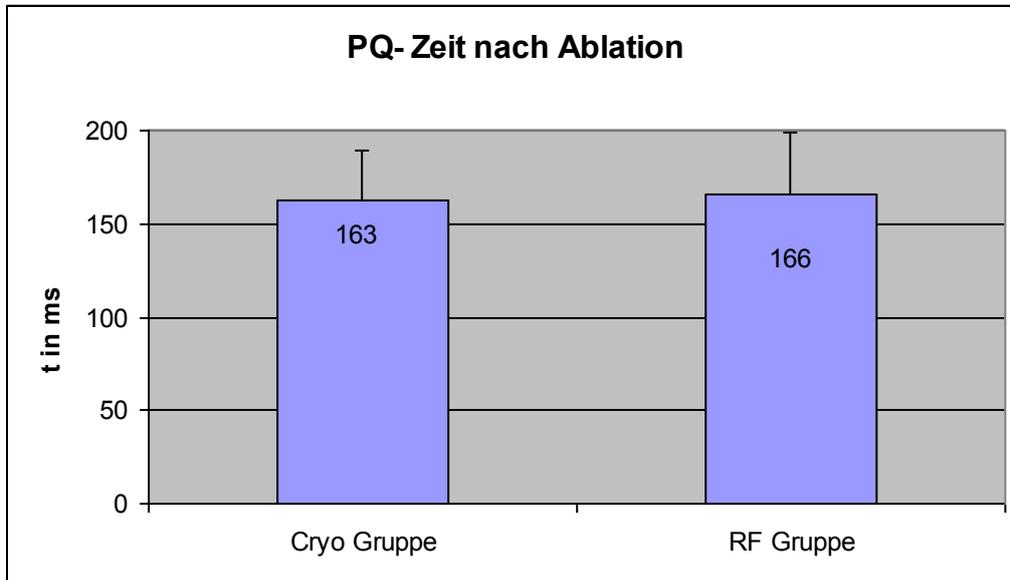


Abbildung 24: PQ- Zeit nach Ablation in Millisekunden in der Cryo- und Radiofrequenzablationsgruppe

4.2.9 UKG nach Ablation

Nach Beendigung der Ablationsprozedur wurden die Patienten erneut einer Echokardiographie am Herzen unterzogen. Nennenswerte Perikardergüsse traten nicht auf, lediglich bei drei Patienten in der RF- Gruppe und bei vier Patienten in der Cryogruppe fand sich ein milder Perikarderguss.

4.2.10 Antiarrhythmische Medikamente nach Ablation

Nach Beendigung der elektrophysiologischen Untersuchung bzw. bei Entlassung wurden alle Patienten erneut bezüglich der Einnahme kardiovaskulärer und antiarrhythmischer Medikamente befragt. Zur besseren Übersicht dient die folgende Tabelle:

Medikamente	RF Ablationsgruppe	Cryo Ablationsgruppe
Beta- Rezeptorblocker	72 (27,9%)	57 (22,7%)
Digitalis	0	0
Phenprocumon	6 (2,3%)	7 (2,8%)
Calciumkanal- Blocker	7 (2,7%)	3 (1,2%)

Amiodaron	0	0
Flecainide	0	0
Propafenon	0	0
ACE- Hemmer	52 (20,25)	39 (15,5%)
Diuretika	28 (10,9%)	19 (7,6%)
Acetylsalicylsäure	33 (12,8%)	22 (8,8%)
AT II- Blocker	11 (4,3%)	8 (3,2%)
Thrombozytenaggregationshemmer	4 (1,6%)	1 (0,4%)

4.3 Kombiniertes primäres Endpunkt der Studie

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

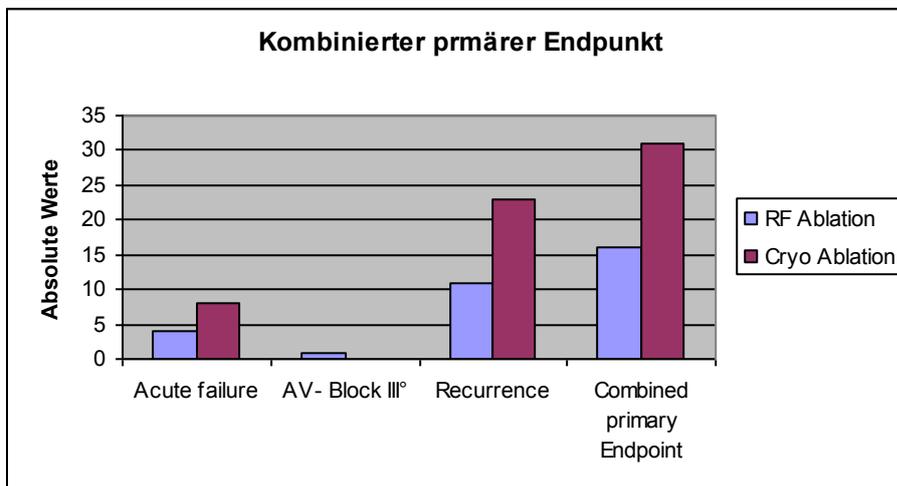


Abbildung 25: Fälle mit erreichtem primärem Endpunkt in beiden Randomisationsarmen in absoluten Angaben

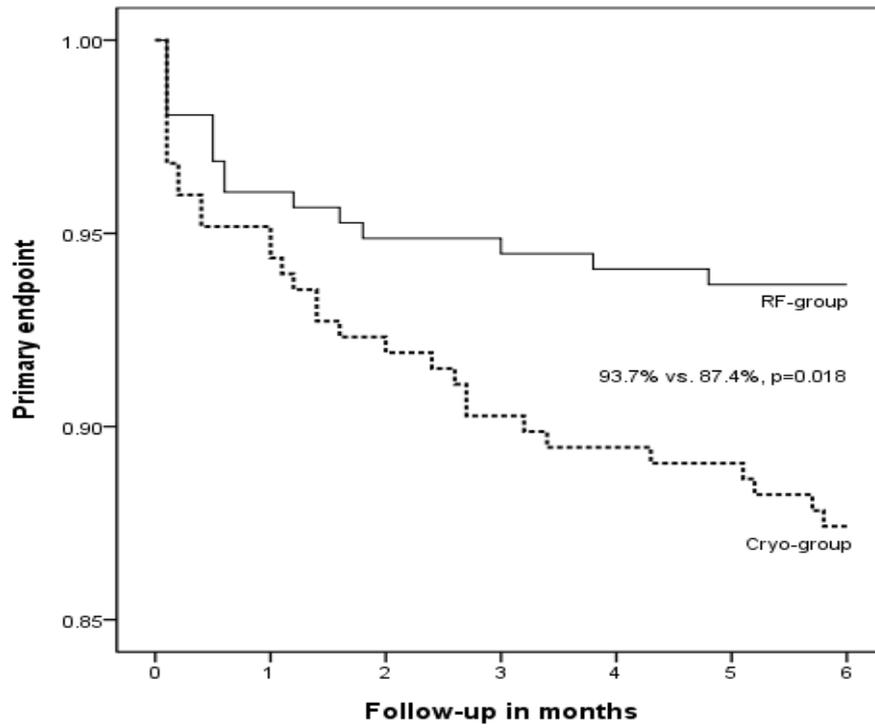


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve zum Erreichen des primären Endpunktes im 6-Monats-Follow-Up

4.4 Komplikationen

4.4.1 Atrioventrikulärer Block

In der Cryo- Gruppe führte keine Ablation zu Induzierung eines Atrioventrikulären Blocks. Bei 18 Patienten mit einem vor beschriebenen AV-Block I°, kam es zu keiner Verlängerung der PQ- Zeit nach Beendigung der elektrophysiologischen Untersuchung.

In der Radiofrequenzablationsgruppe entwickelte ein Patient 20 Stunden nach Ablation einen AV- Block III° und benötigte eine Schrittmacherimplantation. Bei diesem Patienten betrug die PQ- Zeit vor Ablationsbeginn 180 ms und verlängerte sich nicht während der EPU. Weiterhin wurde bei zwei Patienten ein AV- Block I° nach Ablation festgestellt. Die PQ- Zeit lag nach Ablation bei diesen Patienten bei 230 ms und 270 ms. Bei 17 beschriebenen präexistenten AV- Block I° in der Radiofrequenzgruppe wurde keine PQ- Verlängerung diagnostiziert.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich eines AV- Block I° und eines AV- Block II° der beiden Randomisationsarme wurde nicht verzeichnet ($p=0,499$).

4.4.2 Andere Komplikationen

In der Cryoablationsgruppe traten bei acht Patienten weitere Komplikationen auf. Ein Patient entwickelte im stationären Verlauf eine tiefe Beinvenenthrombose, bei weiteren drei Patienten wurde an der Punktionsstelle ein Hämatom diagnostiziert. Bei zwei Patienten kam es während der EPU zu Vorhofflimmern, welches durch Kardioversion behoben werden konnte. Bei einem Patienten wurde während der Ablation Vorhofflattern beschrieben, welches kurzfristig sistierte.

In der Radiofrequenzablationsgruppe traten bei zwei Patienten weitere Komplikationen auf. Ein Patient beschrieb im stationären Verlauf eine deutliche Schmerzsymptomatik. Bei einem weiteren Patienten kam es im Verlauf der EPU zu Kammerflimmern, welches die Implantation eines implantierbaren kardioverten Defibrillator (ICD) notwendig machte.

5. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war der Vergleich der potenziellen Vor- und Nachteile, sowie die Sicherheit der Cryoablation im Gegensatz zur bisher standardisierten Radiofrequenzablation. Diese Studie war die bisher größte randomisierte, prospektive Studie, welche sowohl den Kurzzeit- und Langzeiterfolg, wie auch die Komplikationen der Cryo- und Radiofrequenzablation vergleicht.

Der Erfolg der Radiofrequenzablation wird erst nach Entstehung der Läsion verifiziert. Es ist vielmehr ein thermischer als ein elektrischer Schaden (64).

Bei einer durch Radiofrequenzablation erzeugten Läsion handelt es sich um eine zentrale Koagulationsnekrose mit einem umgebenden hämorrhagischem bzw. inflammatorischem Saum (34). Die zu ablatierende Leitungsbahn kann nur dann ihre elektrophysiologischen Eigenschaften zurück gewinnen, wenn sie sich im Saumgebiet und nicht im Bereich der Koagulationsnekrose befindet (44).

Bei der Cryoablation können hingegen durch den Cryomappingvorgang, mit deutlich höheren Temperaturen, zunächst reversible Läsionen an der elektrophysiologischen Leitungsbahn erzeugt werden. Damit kann das Risiko einen permanenten AV-Block zu erzeugen verringert bzw. vermieden werden.

Die Patienteneigenschaften unterschieden sich in den beiden Gruppen nicht wesentlich voneinander. In der Cryoablationsgruppe nahmen 163 Frauen (64,9%) und 88 Männer (35,1%) teil. In der Radiofrequenzablation wurden 171 Frauen (66,3%) und 87 Männer (33,7%) randomisiert. Dies spiegelt die gängigen Literaturangaben wieder, dass Frauen mit circa 60- 70% häufiger an einer AVNRT erkranken (6).

Das mittlere Alter der Patienten lag in der Cryoablationsgruppe bei $50,1 \pm 15,1$, in der Radiofrequenzablationsgruppe hingegen bei $51,5 \pm 15,5$. Das mittlere Alter wird in gängigen Literaturangaben mit 44 Jahren beschrieben (6). In den beiden Gruppen zeigten sich bezüglich der Verteilung der verschiedenen AVNRT Formen keine wesentlichen Unterschiede. In der Radiofrequenzablationsgruppe wurde bei 253 Patienten (98,1%) eine slow- fast AVNRT, bei drei Patienten (1,2%) eine fast- slow AVNRT und bei zwei Patienten (0,7%) eine slow- slow AVNRT beschrieben.

In der Cryoablationsgruppe wurde bei 247 Patienten (98,4%) eine slow- fast AVNRT, bei drei Patienten (1,2%) eine fast- slow AVNRT und bei einem Patienten (0,4%) eine slow- slow AVNRT beschrieben. In anderen Studien wurde die slow- fast AVNRT mit

ungefähr 90% (17), die fast- slow AVNRT mit ungefähr 4% (5, 16, 45) und die slow-slow AVNRT mit circa 2% (16, 27, 36, 37, 42, 67) beschrieben. In unserer Studie wurden somit mehr typische Formen der AVNRT beschrieben. Ein Unterschied zwischen den beiden Randomisationsgruppen trat nicht auf.

Unsere Studie bestätigte die Radiofrequenzablation als eine sichere und effektive Methode in der Behandlung der AVNRT. Die primäre Erfolgsrate ist ähnlich zu den jeweiligen bereits früher veröffentlichten Daten.

Die Studie zeigte, dass die Cryoablation ebenso erfolgreich im Kurzeiterfolg, wie die Radiofrequenzablation ist. In der Radiofrequenzgruppe wurde ein AV- Block III° verzeichnet, betrachtet man jedoch das große Patientenkollektiv ist von einer sehr geringen Rate von permanenten AV- Blöcken in beiden Randomisationsarmen auszugehen.

Die Daten des Kurzeiterfolgs der Cryoablation sind in der Literatur unterschiedlich (4, 8, 11, 13, 20, 23, 43, 55, 59, 66, 74). Die Verwendung einer längeren Katheterspitze (6mm anstatt 4mm), eine längere Kühldauer, sowie die Durchführung bzw. Applikation eines „bonus freeze“ scheinen einen positiven Einfluss auf den Kurzeiterfolg zu haben (4, 13, 20, 43, 66, 74). Einige Autoren berichteten, dass 4mm Spitzen lediglich einen moderaten Erfolg lieferten (11, 23), während bei Anwendung einer 6mm Spitze Erfolgsraten zwischen 93- 99% erreicht wurden (4, 8, 55). In unserer Studie wurde eine 6mm Katheterspitze, eine Ablationsdauer von vier Minuten und ein „bonus freeze“ verwendet. Dadurch wurde eine primäre Erfolgsrate in der Cryoablationsgruppe von 96,8% erreicht. In der Radiofrequenzablationsgruppe lag der primäre Erfolg bei 98,4%. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Diese Daten entsprechen denen der Pilotstudie des Deutschen Herzzentrums in München mit einem Kollektiv von 200 teilnehmenden Patienten (74). Auch Opel et al zeigten, dass die primäre Erfolgsrate der Cryoablation der AVNRT im Gegensatz zur standardisierten Radiofrequenzablation keinen signifikanten Unterschied lieferte (55).

Die häufigsten Komplikationen in der Radiofrequenzablation der AVNRT sind AV-Blockierungen I°- III°. Bei einem AV- Block III°, sowie in bestimmten Fällen bei einem AV- Block II° ist die Implantation eines Schrittmachers notwendig. Die Komplikation eines hochgradigen AV- Blocks tritt bei 0,3- 2,0% aller AVNRT Radiofrequenzablationen ein (6, 10, 12, 21, 32, 33, 60). In unserer Studie wurde ein

kompletter AV- Block III° beobachtet, welcher die Schrittmacherimplantation notwendig machte. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren im DHZ München erhobenen Daten überein (74,18). In der Cryoablationsgruppe wurde kein persistierender AV- Block beobachtet. Man kann nun argumentieren, dass 0,4% natürlich schlechter sind als 0,0%, vor allem wenn man die Folgen für den einzelnen Patienten hinsichtlich seiner Lebensqualität mit einem Schrittmacher betrachtet. Trotzdem sind die Risiken eines AV- Block III° bei der RF- Ablation so gering, dass von einem signifikanten Vorteil der Cryoablation nicht ausgegangen werden kann.

Die Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung in Minuten lieferte einen signifikanten Unterschied in den Ablationsgruppen. ($p < 0,001$)

Die mittlere Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung betrug in der Cryoablationsgruppe 140,5min \pm 56,4, hingegen in der Radiofrequenzablationsgruppe 122,6min \pm 43,4.

Die mittlere Durchleuchtungszeit in Minuten betrug in der Cryoablationsgruppe 13,7min \pm 8,3 und in der Radiofrequenzablationsgruppe 13,4min \pm 8,2. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,67$).

Die mittlere Durchleuchtungsdosis in cGy/cm lag in der Cryoablationsgruppe bei 803 cGy/cm \pm 1117 und in der Radiofrequenzablationsgruppe bei 781 cGy/cm \pm 1213. Der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p = 0,88$).

Auch in der Pilotstudie, die im Deutschen Herzzentrum München durchgeführt worden war (74), war die Dauer der EPU signifikant länger in der Cryoablationsgruppe, während die Durchleuchtungszeit sich statistisch nicht signifikant in den beiden Gruppen unterschied. Einige retrospektive Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied in der EPU Dauer (8, 23, 43, 55). Chan et al zeigten jedoch eine signifikant kürzere Durchleuchtungszeit in der Cryoablationsgruppe auf (18 versus 21 Minuten) (8). In dieser Studie war die längere EPU Dauer der Cryoablation vor allem durch die Cryomappingvorgänge bedingt. Jeder Mappingvorgang dauerte drei Minuten. Geht man von diesem Gesichtspunkt aus, kann dies auch ein möglicher Grund für eine nicht reduzierte Durchleuchtungszeit sein. Man muss allerdings berücksichtigen, dass die Durchführung der Cryoablation im Gegensatz zur Radiofrequenzablation relativ neu ist. Daher muss bei Beurteilung der EPU Dauer auch eine Übungsphase des Untersuchers in Betracht gezogen werden.

Technische Schwierigkeiten traten bei zwei von 258 Patienten in der Radiofrequenzablationsgruppe und bei 13 von 251 Patienten in der Cryoablationsgruppe auf ($p= 0,0033$). Man kann davon ausgehen, dass auch die technischen Schwierigkeiten zusätzlich zu einer Verlängerung der EPU Dauer beitragen. Ebenso wurde der statistisch nicht signifikante geringere primäre Erfolg in der Cryoablationsgruppe in drei von acht Fällen durch technische Schwierigkeiten ausgelöst, da eine Katheterspitzentemperatur von -70° Grad nicht unterschritten werden konnte. Wenn man bedenkt, dass die Cryoablation eine neue Methodik und Technik darstellt, erscheinen 13 Fälle technischer Schwierigkeiten von 251 sehr wenig. Jedoch bedeuten diese, in der täglichen klinisch operativen Routine, einen hohen Zeitfaktor und auch einen höheren finanziellen Aspekt gegenüber der Radiofrequenztechnik (55).

Betrachtet man das Schmerzempfinden während der EPU zeigte sich in den beiden Randomisationsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=< 0,001$). Der Mittelwert in der Cryoablationsgruppe lag bei $7,3 \pm 13,9$ und in der Radiofrequenzablationsgruppe bei $20,3 \pm 22,0$. Die Patienten empfanden bei der Radiofrequenzablation signifikant mehr Schmerzen als bei der Cryoablation. Dieses Ergebnis zeigte sich bereits in anderen veröffentlichten Studien. Der in dieser Studie erreichte Wert der Radiofrequenzablation fiel im Vergleich zu anderen Studien sogar relativ gering aus. Timmermans et al (70) lagen in ihrer Studie die gleiche Schmerzskala zu Grunde. Hierbei wurde für die Radiofrequenzablation ein Mittelwert von 38, hingegen in der Cryogruppe ein Wert von <1 erreicht.

Ein Vorteil der Cryoablation ist es das Ergebnis der prospektiven Cryoablation durch den Cryomappingvorgang zu testen, ohne eine bleibende Läsion zu erzeugen. Dabei können auch unerwünschte Ereignisse, wie AV- Blockierungen vorausgesagt werden. Der Cryomappingvorgang erzeugt reversible Effekte auf das Zielgewebe. Erst durch die Cryoablation kommt es zu irreversiblen Schäden. Man kann davon ausgehen, dass die Cryoablation dadurch weniger unnötige Läsionen als die Radiofrequenzablation erzeugt. Jedoch ist die Sensibilität des Cryomapping begrenzt. Es wurden während der Cryoablation transiente AV- Blöcke beobachtet, welche sich während des Mappingvorgangs nicht darstellten. Ebenso ist die

Wahrscheinlichkeit eine irreversible Läsion während des Mappingvorganges zu erzeugen sehr gering, jedoch nicht ausgeschlossen (57).

Ein weiterer potentieller Vorteil der Cryoablation ist, dass es durch die niedrige Temperatur an der Katheterspitze zu einer Art Eiskristallbildung kommt, welche zu einer Fixation am Gewebe führt. Dieses Phänomen wird als Cryoadhärenz bezeichnet. Die Cryoadhärenz kann Dislokationen und somit ungewünschte Energieapplikationen vermeiden. Eine ständige Kontrolle der Katheterlage durch Durchleuchtung scheint somit überflüssig.

Die wichtigste Komplikation der Radiofrequenzablation ist der AV- Block. In medizinischen Zentren, die mit der Therapie der AVNRT vertraut sind kommt es selten zu dieser Komplikation. Ein Vorteil der Cryoablation gegenüber der Radiofrequenzablation hinsichtlich AV- Blockierungen konnte diese Studie nicht zeigen.

Als Schlussfolgerung der Ergebnisse dieser multizentrischen Studie kann postuliert werden:

Die Cryoablation zeigt bei der Behandlung der AV- Knoten- Reentry Tachykardie im Vergleich zur Radiofrequenzablation eine vergleichbare primäre Erfolgsrate.

Wegen der längeren Prozedurdauer und der häufigeren technischen Schwierigkeiten bei der Cryoablation bleibt die Radiofrequenzablation die Standardmethode bei der Therapie der AVNRT.

In Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei jüngeren Patienten, sowie bei Patienten mit abnormalen AV- Knoten- Anatomien kann die Cryoablation eingesetzt werden.

6. Zusammenfassung

Die Radiofrequenzablation hat sich als Methode der Wahl in der Behandlung der AV-Knoten- Reentry- Tachykardien etabliert. Die RF- Ablation ist eine sichere und effektive Methode, jedoch werden in 0,3- 2 % der Fälle höhergradige AV-Blockierungen verursacht. In diesen Fällen ist die Implantation eines Schrittmachers indiziert.

Seit wenigen Jahren wird die Cryoablation zur Behandlung und Therapie bei Arrhythmien eingesetzt.

Ziel dieser prospektiv randomisierten multizentrischen Studie war die Sicherheit, sowie die Abschätzung von Vor- und Nachteilen der Cryoablation im Vergleich zur standardisierten Radiofrequenzablation.

Die Studie zeigte, dass die Cryoablation ebenso erfolgreich im Kurzeiterfolg, wie die Radiofrequenzablation ist. In der Radiofrequenzgruppe wurde ein AV- Block III° verzeichnet, welcher die Implantation eines Schrittmachers notwendig machte. In der Cryoablationsgruppe kam es zu keiner permanenten höhergradigen AV- Blockierung. Die Studie bestätigte die Radiofrequenzablation als effektive und sichere Methode zur Behandlung der AVNRT. Die primäre Erfolgsquote und die Inzidenz von Komplikationen waren ähnlich zu früheren postulierten Studien.

Die Dauer der elektrophysiologischen Untersuchung war bei der Cryoablation signifikant länger. Ebenso traten signifikant mehr technische Schwierigkeiten mit dem Cryoablationskatheter auf.

Als Schlussfolgerung kann man sagen, dass die Radiofrequenzablation bei der Behandlung der AVNRT die Standardmethode bleibt. In Ausnahmefällen, bei jüngeren Patienten und abnormalen anatomischen Gegebenheiten sollte jedoch die Verwendung der Cryoablation, zur Verringerung von höhergradigen permanenten AV- Blockierungen, in Erwägung gezogen werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Abe H, Nagatomo T, Kobayashi H, Miura Y, Araki M, Kuroiwa A, Nakashima Y. Neurohumoral and hemodynamic mechanisms of diuresis during atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
Pacing Clin Electrophysiol. 20 (1997) 2783-2788
2. Baker JH, 2nd, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Predictors of recurrent atrioventricular nodal reentry after selective slow pathway ablation.
Am J Cardiol. 73 (1994) 765-769
3. Baker P, Wilson F, Johntson F. The mechanism of auricular paroxysmal tachycardia.
Am Heart J. 26 (1943) 435-445
4. Bastani H, Schwieler J, Insulander P, Tabrizi F, Braunschweig F, Kennebäck G, Drca N, Sadigh B, Jensen-Urstad M. Acute and long-term outcome of cryoablation therapy of typical atrioventricular nodal re-entrant tachycardia.
Europace. 11 (2009) 1077-1082
5. Calkins H, Sousa J, el-Atassi R, Rosenheck S, de Buitler M, Kou WH, Kadish AH, Langberg JJ, Morady F. Diagnosis and cure of the Wolff-Parkinson-White syndrome or paroxysmal supraventricular-tachycardias during a single electrophysiological test.
N Eng J Med. 324 (1991) 1612-1618
6. Calkins H, Yong P, Miller JM, et al. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial.
The Atakr Multicenter Investigators Group.
Circulation. 99 (1999) 262–270

7. Casta A, Wolff GS, Mehta AV, Tamer D, Garcia OL, Pickoff AS, Ferrer PL, Sung RJ, Gelband H. Dual atrioventricular nodal pathways: a benign finding in arrhythmia-free children with heart disease.
Am J Cardiol. 46 (1980) 1013- 1018
8. Chan NY, Mok NS, Lau CL, Lo YK, Choy CC, Lau ST, Choi YC. Treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia by cryoablation with a 6 mm-tip catheter vs. radiofrequency ablation.
Europace. 11 (2009) 1065-1070
9. Chiou CW, Chen SA, Kung MH, Chang MS, Prystowsky EN. Effects of continuous enhanced vagal tone on dual atrioventricular node and accessory pathways.
Circulation. 107 (2003) 2583-2588
10. Clague JR, Dagues N, Kottkamp H, Breithardt G, Borggrefe M. Targeting the slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: initial results and long-term follow-up in 379 consecutive patients.
Eur Heart J. 22 (2001) 82-88
11. De Sisti A, Tonet J, Barakett N, Lacotte J, Leclercq JF, Frank R. Transvenous Cryoablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a single-centre initial experience study.
Europace. 9 (2007) 401-406
12. Delise P, Sitta N, Zoppo F, Coro L, Verlato R, Mantovan R, Sciarra L, Cannarozzo P, Fantinel M, Bonso A, Bertaglia E, D'Este D. Radiofrequency ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: the risk of intraprocedural, late and long-term atrioventricular block. The Veneto Region multicenter experience.
Ital Heart J. 3 (2002) 715-720

13. Drago F, Silvetti MS, De Santis A, Grutter G, Andrew P. Lengthier cryoablation and a bonus cryoapplication is associated with improved efficacy for cryothermal catheter ablation of supraventricular tachycardias in children. *J Interv Card Electrophysiol.* 16 (2006) 191-198
14. Dubuc M, Roy D, Thibault B, et al. Transvenous catheter ice mapping and cryoablation of the atrioventricular node in dogs. *Pacing Clin Electrophysiol.* 22 (1999) 1488-1498
15. Epstein LM, Lesh MD, Griffin JC, Lee RJ, Scheinman MM. A direct midseptal approach to slow atrioventricular nodal pathway ablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 18 (1195) 57-64
16. Epstein LM, Scheinman MM, Langberg JJ, Chilson D, Goldberg HR, Griffin JC. Percutaneous catheter modification of the atrioventricular node: a potential cure for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation.* 80 (1989) 757-768
17. Estner H., Deisenhofer I. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In: "Catheter Ablation of cardiac arrhythmias - a practical approach", Schmitt C., Zrenner B., Deisenhofer I., Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2006, Chapter 5
18. Estner HL, Ndrepepa G, Dong J, Deisenhofer I, Schreieck J, Schneider M, Plewan A, Karch M, Weyerbrock S, Wade D, Zrenner B, Schmitt C. Acute and long-term results of slow pathway ablation in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia--an analysis of the predictive factors for arrhythmia recurrence. *Pacing Clin Electrophysiol.* 28 (2005) 102-110
19. Fischbach PS, Saarel EV, MacDonald D. Transient atrioventricular conduction block with cryoablation following normal cryomapping. *Heart Rhythm.* 1 (2004) 554 -557

20. Friedman PL, Dubuc M, Green MS, Jackman WM, Keane DT, Marinchak RA et al. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective “Frosty” trial.
Heart Rhythm. 1 (2004) 129–138
21. Gaita F, Riccardi R, Scaglione M, Caponi D. Catheter ablation of typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In: “Zipes DP, Haissaguerre M, eds. Catheter ablation of arrhythmias”. Armonk, NY: Futura publishing Company,2002, 225-248
22. Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, German LD, Bardy GH, Broughton A, Critelli G. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system: a therapeutic alternative for the treatment of refractory supraventricular tachycardia.
N Engl J Med. 306 (1982) 194-200
23. Gupta D, Al-Lamee RK, Earley MJ, Kistler P, Harris SJ, Nathan AW, Sporton SC, Schilling RJ. Cryoablation compared with radiofrequency ablation for atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: analysis of factors contributing to acute and follow-up outcome.
Europace. 8 (2006) 1022-1026
24. Haines DE, Verow AF. Observations on electrode-tissue interface temperature and effect on electrical impedance during radiofrequency ablation of ventricular myocardium.
Circulation. 82 (1990) 1034-1038
25. Haines DE, Watson DD. Tissue heating during radiofrequency catheterablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall.
Pacing Clin Electrophysiol. 12 (1989) 962-976
26. Haines DE, Watson DD, Verow AF. Electrode radius predicts lesion radius during radiofrequency energy heating. Validation of a proposed

thermodynamic model.

Circ Res. 67 (1990) 124-129

27. Haissaguerre M, Gaita F, Fischer B, Commenges D, Montserrat P, d'Ivernois C, Lemetayer P, Warin JF. Elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia using discrete slow potentials to guide application of radiofrequency energy.
Circulation. 85 (1992) 2162-2175
28. Haissaguerre M, Warin JF, Lemetayer P, Saoudi N, Guillem JP, Blanchot P. Closed-chest Ablation of retrograde conduction in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
N Eng J of Med. 20 (1989) 426-433
29. Hamdan MH, Page RL, Scheinman MM. Diagnostic approach to narrow complex tachycardia with VA block.
Pacing Clin Electrophysiol. 20 (1997) 2984-2988
30. Herold, G. Atrioventrikuläre Reentrytachykardie (AVRT). In: „Innere Medizin“, Herold, G., Köln, 2007, 254-255
31. Herold, G. Externe Elektrokardioversion und Defibrillation. In: „Innere Medizin“, Herold, G., Köln, 2007, 242
32. Hindricks G. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): Complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias: the Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) Investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology.
Eur Heart J. 14 (1993) 1644 –1653.
33. Hindricks G. Incidence of complete atrioventricular block following attempted radiofrequency catheter modification of the atrioventricular node in 880 patients. Results of the Multicenter European Radiofrequency Survey

- (MERFS) Investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology.
Eur Heart J. 17 (1996) 82-88
34. Huang SK, Graham AR, Wharton K. Radiofrequency catheter ablation of the left and right ventricles: anatomic and electrophysiologic observations. Pacing Clin Electrophysiol. 11 (1988) 449-459
 35. Linuma H, Dreifus LS, Mazgalev T, Price R, Michelson EL. Role of the perinodal region in atrioventricular nodal reentry : evidence in an isolated rabbit heart preparation. J Am Coll Cardiol. 2 (1983) 465-473
 36. Jackman WM, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Friday KJ, Roman CA, Moulton KP, Twidale N, Hazlitt HA, Prior MI, et al. Treatment of supraventricular tachycardia due to atrioventricular nodal reentry, by radiofrequency catheter ablation of slow-pathway conduction. N Engl J Med. 327 (1992) 313-318
 37. Jazayeri MR, Hempe SL, Sra JS, Dhala AA, Blanck Z, Deshpande SS, Avitall B, Krum DP, Gilbert CJ, Akhtar M. Selective transcatheter ablation of the fast and the slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Circulation. 85 (1992) 1318-1328
 38. Jentzer JH, Goyal R, Williamson BD, Man KC, Niebauer M, Daoud E, Strickberger SA, Hummel JD, Morady F. Analysis of junctional ectopy during radiofrequency ablation of the slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Circulation. 90 (1994) 2820-2826
 39. Josephson ME, Kastor JA. Paroxysmal supraventricular tachycardia: Is the atrium a necessary link? Circulation. 54 (1976) 430-435

40. Josephson ME, Wellens HJ. Differential diagnosis of supraventricular tachycardia.
Cardiol Clin. 8 (1990) 411-442
41. Karow T., Lang- Roth R. Kardiovaskuläre Pharmaka – Kardiologie. In: „Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie“, Karow T., Lang-Roth R., 2006; 14. Auflage, 132-133
42. Kay GN, Epstein AE, Dailey SM, Plumb VJ. Selective radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Evidence for involvement of perinodal myocardium within the reentrant circuit.
Circulation. 85 (1992) 1675-1688
43. Kimman GP, Theuns DAMJ, Szili-Torok T, Scholten MF, Res JC, Jordaens LJ. CRAVT: a prospective, randomized study comparing transvenous cryothermal and radiofrequency ablation in atrioventricular nodal re-entrant tachycardia.
Eur Heart J. 25 (2004) 2232–2237
44. Langberg JJ, Calkins H, Kim YN, Sousa J, el-Atassi R, Leon A, Borganelli M, Kalbfleisch SJ, Morady F. Recurrence of conduction in accessory atrioventricular connections after initially successful radiofrequency catheter ablation.
J Am Coll Cardiol. 19 (1992) 1588-1592
45. Lee MA, Morady F, Kadish A, Schamp DJ, Chin MC, Scheinman MM, Griffin JC, Lesh MD, Pederson D, Goldberger J. Catheter modification of the atrioventricular junction with radiofrequency energy for control of atrioventricular reentrant tachycardia.
Circulation. 83 (1991) 827-835
46. Lin Yj, Tai CT, Chiang CE, Lee KT, Yuniadi Y, Hunag BH, Liu TY, Lee PC, Kuo JY, Chen SA. Mechanism of repolarisation change during initiation of

supraventricular tachycardia.

J Cardiovasc Electrophysiol. 15 (2004) 1233-1237

47. Lindsay BD, Chung MK, Gamache MC, Luke RA, Schechtman KB, Osborn JL, Cain ME. Therapeutic end points for the treatment of atrioventricular node reentrant tachycardia by catheter-guided radiofrequency current.
J Am Coll Cardiol. 22 (1993) 733-740
48. Manolis AS, Wang PJ, Estes NA, 3rd. Radiofrequency ablation of slow pathway in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. Do arrhythmia recurrences correlate with persistent slow pathway conduction or site of successful ablation?
Circulation. 90 (1994) 2815-2819
49. Mendez C, Moe GK . Demonstration of a dual A-V nodal conduction system in the isolated rabbit heart.
Circ Res. 19 (1966) 378-393
50. Mitrani RD, Klein LS, Hackett FK, Zipes DP, Miles WM. Radiofrequency ablation for atrioventricular node reentrant tachycardia: comparison between fast (anterior) and slow (posterior) pathway ablation.
J Am Coll Cardiol. 21 (1993) 432-441
51. Moll K.J., Moll M. Erregungsleitungssystem. In: „Kurzlehrbuch Anatomie“, Moll K.J., Moll M., Urban & Fischer, 2002, 17.Auflage, 452-454
52. Movsowitz C, Schwartzman D, Callans DJ, Preminger M, Zado E, Gottlieb CD, Marchlinski FE. Idiopathic right ventricular outflow tract tachycardia: Narrowing the anatomical location for successful ablation.
Am Heart J. 131 (1996) 930-936
53. Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, Wang X, Arruda M, Santoro I, Hazlitt HA, Abdalla I, Singh A, Gossinger H, et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential.

Circulation. 88 (1993) 2607-2617

54. Nath S, Lynch C III, Whayne JG, Haines DE. Cellular electrophysiological effects of hyperthermia on isolated guinea pig papillary muscle. Implications for catheter ablation.
Circulation. 88 (1993) 1826-1831
55. Opel A, Murray S, Kamath N, Dhinoja M, Abrams D, Sporton S, Schilling R, Earley M. Cryoablation versus radiofrequency ablation for treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: cryoablation with 6-mm-tip catheters is still less effective than radiofrequency ablation.
Heart Rhythm. 7 (2010) 340-343
56. Paul Khairy, MD, MSc; Patrick Chauvet, MSc; John Lehmann, MD, MPH; Jean Lambert, PhD; Laurent Macle, MD; Jean-François Tanguay, MD; Martin G. Sirois, PhD; Domenic Santoianni, BEng; Marc Dubuc, MD: Lower Incidence of Thrombus Formation With Cryoenergy versus Radiofrequency Catheter Ablation.
Circulation. 107 (2003) 2045- 2050
57. Riccardi R, Gaita F, Caponi D, Grossi S, Scaglione M, Caruzzo E, Di Donna P, Pistis G, Richiardi E, Giustetto C, Bocchiardo M. Percutaneous catheter cryothermal ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: efficacy and safety of a new ablation technique.
Ital Heart J. 4 (2003) 35-43
58. Rosen KM, Mehta A, Miller RA. Demonstration of dual atrioventricular nodal pathways in man.
Am J Cardiol. 33 (1974) 291-294
59. Sandilands A, Boreham P, Pitts-Crick J, Cripps T. Impact of cryoablation catheter size on success rates in the treatment of atrioventricular nodal re-entry tachycardia in 160 patients with long-term follow-up.
Europace. 10 (2008) 683-686

60. Scheinman MM, Huang S. The 1998 NASPE prospective catheter ablation registry.
Pacing Clin Electrophysiol. 23 (2000) 1020-1028
61. Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias.
JAMA. 248 (1982) 851-855
62. Schneider C. Einführung in die invasive elektrophysiologische Untersuchung. In: „Das EPU- Labor“, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2005
63. Schwacke H, Brandt A, Rameken M, Vater M, Fischer F, Senges J, Seidl K. Long-term outcome of AV node modulation in 387 consecutive patients with AV nodal reentrant tachycardia.
Z Kardiol. 91 (2002) 389-395
64. Simmers TA, de Bakker JMT, Wittkampf FHM, Hauer RNW. Effects of heating with radiofrequency power on myocardial impulse conduction: is radiofrequency ablation exclusively thermally mediated?
J Cardiovasc Electrophysiol. 7 (1996) 243-247
65. Simmers TA, Wittkampf FHM, Hauer RNW, Robles de Medina EO. In vivo ventricular lesion growth in radiofrequency catheter ablation.
Pacing Clin Electrophysiol. 17 (1994) 523-531
66. Skanes A, Dubuc M, Klein G, Thibault B, Krahn AD, Yee R, Roy D, Guerra P, Talajic M. Cryothermal ablation of the slow pathway for the elimination of atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
Circulation. 102 (2000) 2856–2860.
67. Strickberger SA, Kalbfleisch SJ, Williamson B, Man KC, Vorperian V, Hummel JD, Langberg JJ, Morady F. Radiofrequency catheter ablation of atypical

- atrioventricular nodal reentrant tachycardia.
J Cardiovasc Electrophysiol. 4 (1993) 526-532
68. Strohmer B, Schernthaner C, Pichler M. Paroxysmal supraventricular tachycardia with persistent ventriculoatrial block.
J Cardiovasc Electrophysiol. 14 (2003) 90-93
69. Thibault B, de Bakker JM, Hocini M, Loh P, Wittkamp FH, Janse MJ. Origin of heat-induced accelerated junctional rhythm.
J Cardiovasc Electrophysiol. 9 (1998) 631-641
70. Timmermans C, Ayers GM, Crijns HJ, Rodriguez LM. Randomized study comparing radiofrequency ablation with cryoablation for the treatment of atrial flutter with emphasis on pain perception.
Circulation. 107 (2003) 1250-1252
71. Wang CC, Yeh SJ, Wen MS, Hsieh IC, Lin FC, Wu D. Late clinical and electrophysiologic outcome of radiofrequency ablation therapy by the inferior approach in atrioventricular node reentry tachycardia.
Am Heart J. 128 (1994) 219-226
72. Wetzel U, Hindricks G, Dorszewski A, Schirdewahn P, Gerds-Li JH, Piorkowski C, Kobza R, Tanner H, Kottkamp H. Electroanatomic mapping of the endocardium. Implication for catheter ablation of ventricular tachycardia.
Herz. 28 (2003) 583-590
73. Wu D, Denes P, Amat-Y-Leon F, Dhingra R, Wyndham CR, Bauernfeind R, Latif P, Rosen KM. Clinical, electrocardiographic and electrophysiologic observations in patients with paroxysmal supraventricular tachycardia.
Am J Cardiol. 41 (1978) 1045-1051
74. Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C. Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the

slow pathway for 18 the treatment of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study.
Eur Heart J.25 (2004) 2226-2231

8. Abbildungsverzeichnis

- 1 <http://www.elektrophysiologie.org>
- 2 Estner H., Deisenhofer I. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In" Catheter Ablation of cardiac arrhythmias - a practical approach", Schmitt C., Zrenner B., Deisenhofer I., , Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2006, Chapter 5
- 3 Luani B., Vergleich der transvenösen Cryoablation mit der Radiofrequenzablation zur Behandlung von Patienten mit AV- Knoten Reentry Tachykardien: Eine prospektive randomisierte Pilotstudie. Dissertationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin, angenommen 2006
- 4- 8 Estner H., Deisenhofer I. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. In" Catheter Ablation of cardiac arrhythmias - a practical approach", Schmitt C., Zrenner B., Deisenhofer I., , Steinkopff Verlag, Darmstadt, 2006, Chapter 5
- 9-10 Luani B., Vergleich der transvenösen Cryoablation mit der Radiofrequenzablation zur Behandlung von Patienten mit AV- Knoten Reentry Tachykardien: Eine prospektive randomisierte Pilotstudie. Dissertationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin, angenommen 2006
- 11 <http://www.cryocath.de>
- 12 Luani B., Vergleich der transvenösen Cryoablation mit der Radiofrequenzablation zur Behandlung von Patienten mit AV- Knoten Reentry Tachykardien: Eine prospektive randomisierte Pilotstudie. Dissertationsschrift zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin, angenommen 2006
- 13 Zrenner B, Dong J, Schreieck J, Deisenhofer I, Estner H, Luani B, Karch M, Schmitt C. Transvenous cryoablation versus radiofrequency ablation of the slow pathway for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. Eur Heart J. 25 (2004) 2226-2231

9. Dank

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich bei meiner Doktormutter Frau PD Dr. med. Isabel Deisenhofer sehr herzlich für Ihre Hilfe und Unterstützung bedanken. Ein Dank gilt auch meinem ersten Doktorvater PD Dr. med. B. Zrenner.

Weiterhin möchte ich meiner Promotionskollegin und Freundin Julia Linner für die gute und auch schöne Zusammenarbeit danken.

Ein Dank gilt meinem Freund Alexander Paulus für seine stetige Liebe und Unterstützung.

Frau Vera Zwiauer für ihre technische und vor allem geduldige Hilfestellung.

Der größte Dank gilt meinen wunderbaren Eltern, die mich in meinem Leben stets unterstützt haben und mir mit viel Liebe und Geduld geholfen haben, meine Ziele zu verwirklichen.

10. Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Julia Katharina Franck
Geburtsdatum: 12. Oktober 1983
Geburtsort: München
Familienstand: Ledig
Nationalität: Deutsch
Eltern: Johann Franck und Ute Franck

Schulbildung:

1990-1994 Grundschule Vaterstetten
1994-2003 Gymnasium Vaterstetten, mathematisch- naturwissenschaftlicher
Bildungszweig
2003 Abiturprüfung und allgemeine Hochschulreife

Studium:

Ab WS 2003/2004 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-
Universität München
Herbst 2005 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Ab WS 2005/2006 Studium der Humanmedizin an der Technischen Universität
München

03/2006 Famulatur Plastische Chirurgie Kreisklinik Ebersberg
09/2006 Famulatur Innere Medizin Kreisklinik Ebersberg
02/2007 Famulatur Allgemeine Pädiatrie (Praxis)
02/2008 Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe Rotkreuzklinikum
München

08/2008-12/2008 Erstes Tertial des Praktischen Jahres, absolviert in der Chirurgie
Visp Spitalzentrum Oberwallis, Schweiz

12/2008-4/2009 Zweites Tertial des Praktischen Jahres, absolviert in der Inneren
Medizin Klinikum Freising

4/2009-7/2009 Drittes Tertial des Praktischen Jahres, absolviert in der
Gynäkologie und Geburtshilfe Kreiskrankenhaus Ebersberg

04/2010 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Seit 08/2010 Assistenzärztin der Gynäkologie und Geburtshilfe an der
Kreisklinik Ebersberg

