

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Langzeitresultate nach Kryoablation von supraventrikulären Tachykardien
inklusive Vorhofflimmern**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Ralph Schneider
aus Schwedt/0.
Magdeburg 2012

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung:

Schneider, Ralph:

Langzeitresultate nach Kryoablation von supraventrikulären Tachykardien inklusive Vorhofflimmern.
- 2012. - 58 Bl. : 17 Abb., 7 Tab.

Kurzreferat

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden 103 Patienten mit medikamentös refraktären supraventrikulären Tachykardien inklusive Vorhofflimmern in den Jahren 2001 bis 2003 durch Katheterkryoablation mit einem fokalen Ablationskatheter behandelt. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von durchschnittlich 13,5 Monaten bei rechtsatrialen Tachykardien und 14,2 Monaten bei Vorhofflimmern hinsichtlich des klinischen Verlaufes untersucht. Neben klinischen Parametern wie z.B. der Beurteilung der Arrhythmiesymptome wurden EKG-Ableitungen und computertomographische Daten zur Beurteilung des Verlaufes herangezogen. Insbesondere wurden bei Patienten, bei denen eine Vorhofflimmer-Ablation erfolgte, die Pulmonalvenen untersucht, um das Auftreten von Pulmonalvenenstenosen nach Kryoablation zu beurteilen.

Von den 43 Patienten mit Vorhofflimmern konnten 41 erfolgreich ablatiert werden (95,3%). 29 von 41 Patienten (71%) gaben am Ende der Nachbeobachtungszeit eine komplette Beschwerdefreiheit oder deutliche Linderung der Symptomatik an. 59 von 60 Patienten mit rechtsatrialen Tachykardien konnten erfolgreich ablatiert werden (98%) und 52 (88,1%) hatten am Ende der Nachbeobachtungszeit kein Arrhythmie rezidiv. Bei 6 Patienten (5,8%) traten Komplikationen auf. Eine de-novo Pulmonalvenenstenose infolge der segmentalen Kryoablation konnte auch nach 12 Monaten mittels Computertomographie ausgeschlossen werden.

Die Kryoablation ist sowohl bei der Behandlung von regelmäßigen supraventrikulären Arrhythmien als auch zur Therapie von Vorhofflimmern effektiv und sicher. Pulmonalvenenstenosen traten nach fokaler ostialer Anwendung nicht auf.

Schlüsselwörter

Arrhythmie

Computertomographie (CT)

Katheterablation

Kryoenergie

Pulmonalvenenisolation

Pulmonalvenenstenose

Supraventrikuläre Tachykardien

Vorhofflimmern

Inhaltsverzeichnis

Dokumentationsblatt	2
Schlüsselwörter	3
Inhaltverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Supraventrikuläre Tachykardien	7
1.2. Katheterablation	8
1.3. Ziel der Untersuchung	9
2. Methoden	10
2.1. Patienten	10
2.2. Kryoablationssystem	10
2.3. Elektrophysiologische Untersuchung	10
2.3.1. Regelmäßige supraventrikuläre Tachykardien	10
2.3.1.1. AV-Knoten-Reentry-Tachykardien	12
2.3.1.2. Vorhofflattern	12
2.3.1.3. Tachykardien bei akzessorischen Bahnen und WPW-Syndrom	13
2.3.1.4. Rechtsatriale Tachykardien	13
2.3.2. Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern	13
2.3.2.1. Vorbereitung des Patienten	13
2.3.2.2. Vorgehen während der Pulmonalvenenisolation	13
2.3.2.3. Pulmonalvenenangiogramm	15
2.3.3. Transseptale Punktion	15
2.3.4. Kryoablation	16
2.4. Klinisches Protokoll	16
2.5. Statistik	17
3. Resultate	18
3.1. Patienten	18
3.2. Rechtsatriale Arrhythmien	18
3.2.1. Effektivität	18
3.2.2. Untersuchungsdaten	23
3.3. Vorhofflimmern	24
3.3.1. Effektivität	24
3.3.2. Behandelte Pulmonalvenen	24
3.3.3. Nadirtemperatur, Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten	26
3.3.4. Auswirkung auf die Morphologie der Pulmonalvenen	28
3.4. Komplikationen	31
4. Diskussion	32
4.1. Kurze Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse	32
4.2. Rechtsatriale Arrhythmien	32
4.2.1. Effektivität	32
4.2.2. Prozedurdaten	34
4.3. Vorhofflimmern	35
4.3.1. Effektivität	35
4.3.2. Prozedurdaten	36
4.3.3. Pulmonalvenen-Morphologie	37
4.4. Sicherheit	37
4.5. Ausblick	39
4.6. Schlussfolgerung	42
4.7. Zusammenfassung	43
Literaturverzeichnis	44
Danksagung	56
Erklärung	57
Darstellung des Bildungsweges	58

Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	<u>A</u> bbildung
ACT:	<u>A</u> ctivated <u>c</u> lotting <u>t</u> ime
ASD:	<u>A</u> trium- <u>S</u> eptum- <u>D</u> efekt
AV:	<u>A</u> trioventrikulär
AVNRT:	<u>AV</u> - <u>N</u> odal- <u>R</u> eentry- <u>T</u> achycardia (AV-Knoten-Reentry-Tachykardie)
AVRT:	<u>AV</u> - <u>R</u> eentry- <u>T</u> achykardie
BRK:	<u>B</u> rockenbrough
°C:	Grad <u>C</u> elsius
CS:	<u>C</u> oronary <u>s</u> inus (Koronarsinus)
CT:	<u>C</u> omputertomographie
DLZ:	<u>D</u> urchleuchtungszeit
EKG:	<u>E</u> lektrokardiogramm
ggf.	<u>G</u> egebenenfalls
HBE:	<u>H</u> is- <u>B</u> ündel- <u>E</u> lektrogramm
HRA:	<u>H</u> ohes <u>r</u> echtes <u>A</u> trium
INR:	<u>I</u> nternational <u>N</u> ormalized <u>R</u> atio
LA:	<u>L</u> asso (in Abb)
LAO:	<u>L</u> eft <u>a</u> nterior <u>o</u> blique (linksschräge Projektion)
LI:	<u>L</u> eft <u>i</u> nferior
LS:	<u>L</u> eft <u>s</u> uperior
min:	<u>M</u> inuten
mm:	<u>M</u> illimeter
N.:	<u>N</u> ervus
PPI:	<u>P</u> ostpacingintervall
PV:	<u>P</u> ulmonalvene(n)
PVI:	<u>P</u> ulmonalvenenisolation
PVS:	<u>P</u> ulmonalvenenstenose
RAO:	<u>R</u> ight <u>a</u> nterior <u>o</u> blique (rechtsschräge Projektion)
RI:	<u>R</u> ight <u>i</u> nferior
RM:	<u>R</u> echte <u>m</u> ittlere Pulmonalvene
RS:	<u>R</u> ight <u>s</u> uperior
RF:	<u>R</u> adiofrequenz
RFA:	<u>R</u> adiofrequenzablation
RVA:	<u>R</u> echtsventrikulärer <u>A</u> pex
s:	<u>S</u> ekunde(n)

Std: Stunde(n)
SVT: Supraventrikuläre Tachykardien
Tab: Tabelle
TCL: Tachycardia cycle length (Tachykardie-Zykluslänge)
V: Vena
VHF: Vorhofflimmern
VHFL: Vorhofflattern
WPW: Wolff-Parkinson-White
z.B.: zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Supraventrikuläre Tachykardien

Supraventrikuläre Tachykardien (SVT) sind eine Gruppe häufiger Herzrhythmusstörungen mit einer Prävalenz von 0,2 bis 0,8% (1,2). Sie treten oft rezidivierend auf, sind gelegentlich aber auch persistierend. In den meisten symptomatischen Fällen werden sie als störend empfunden, lebensbedrohliche Formen sind die Ausnahme. Sowohl das Alter bei Erstmanifestation als auch die EKG-Charakteristika variieren erheblich (3). Die bei weitem häufigste supraventrikuläre Arrhythmie ist das Vorhofflimmern (VHF) mit zunehmender Prävalenz im Alter (4) (Abb. 1). Bei den über 80jährigen steigt die Prävalenz des VHF auf 5 bis 15% (5-7). Insgesamt nimmt die Häufigkeit von VHF zu (4).

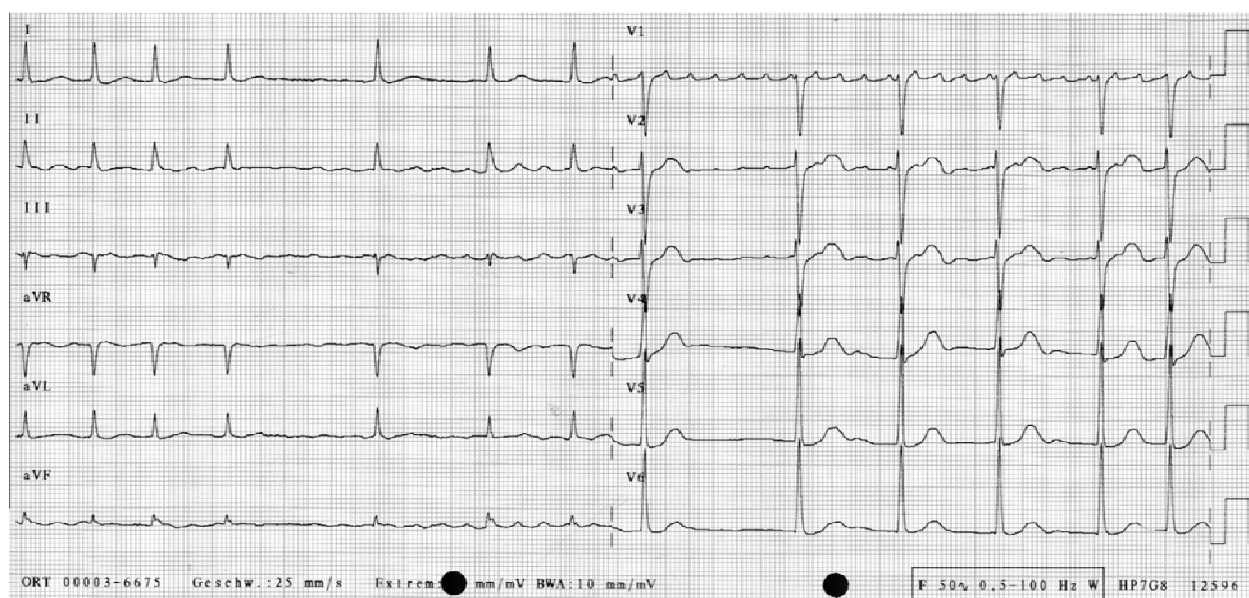


Abb. 1: 12-Kanal-EKG eines Patienten mit VHF und intakter AV-Überleitung. Man erkennt vor allem in den inferioren Ableitungen die wechselnde Morphologie der Vorhof-Oszillationen. Die QRS-Komplexe sind arrhythmisch. (Schreibgeschwindigkeit 25 mm/s).

Die Patienten beschreiben während der Arrhythmie verschiedene Symptome wie Palpitationen, Schwäche, Schwindel, Unruhe, Luftnot oder thorakale Beschwerden, selten auch Präsynkopen oder Synkopen (4). Arrhythmien durch angeborene Anomalien wie AV-Knoten-Reentry-Tachykardien (AVNRT) oder Tachykardien über eine akzessorische Bahn sind in der Regel ungefährlich, Vorhofflattern (VHFL) und VHF sind dagegen mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (8-10). Alle Formen von VHF weisen ein gleichermaßen erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall auf (9) und verursachen ca. 20% aller Schlaganfälle (11). VHF ist eine Hauptursache kardialer Hospitalisationen (4) und mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert (12).

Die klinische Symptomatik bei den regelmäßigen SVT und im Falle des VHF/ VHFL auch die erhöhte Morbidität und Mortalität stellen die Behandlungsindikationen dar.

Therapeutische Strategien bei regelmäßigen SVT und VHF umfassen eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie und die Katheterablation (13). Kurativ ist nur die letztere, da viele dieser kardialen Arrhythmien schlecht medikamentös behandelbar sind und die Ursache letztendlich nicht beseitigt wird (14). Die meisten Antiarrhythmika können außerdem ernsthafte kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen verursachen (15).

1.2. Katheterablation

Die Katheterablation wird wegen der hohen Erfolgsrate und der damit verbundenen Verbesserung der Lebensqualität (16) sowie ihrer Kosteneffektivität (16) bei einigen Tachykardieformen als Therapie der Wahl angesehen (17). Durch Einführung dreidimensionaler Mapping-Verfahren und ein besseres Verständnis von Tachykardiemechanismen können neuerdings auch komplexe atriale oder ventrikuläre Arrhythmien effektiv durch Ablation therapiert werden (18).

In der klinischen Praxis kommt gegenwärtig hauptsächlich Radiofrequenz (RF) als Energiequelle zur Anwendung. Die Radiofrequenzablation (RFA) ist eine sichere, effektive Technik und weist eine hohe Erfolgsrate auf (19).

Dennoch ist ihre Applikation auch mit einigen Risiken verbunden (20). Insbesondere bei der Ablation an den Pulmonalvenenostien kann es zum Auftreten von Pulmonalvenenstenosen (PVS) kommen (21,22). Die Limitationen der RF-Energie führten zur Suche nach alternativen Energiequellen.

Die Kryoenergie stellt eine solche Alternative dar. Sie hat sich in chirurgischen Anwendungen am offenen Herzen als effektiv und sicher erwiesen (23,24). Seit Ende der neunziger Jahre sind Katheterkryoablationssysteme mit fokalen, so genannten Single-Tip-Kathetern verfügbar.

Die Kryoablation bietet verschiedene Vorteile. Nach Kryoablation ließen sich keine Makromoleküle im Blutstrom nachweisen. Erythrozyten und Thrombozyten wurden weniger geschädigt und das Gerinnungssystem wird nur minimal aktiviert (25). Die Gewebearchitektur bleibt weitgehend erhalten (26). Der Kryokatheter friert am Gewebe fest und liegt damit stabil. Die Läsion ist sehr deutlich abgrenzbar, da die Herzbewegungen nicht zu unerwünschten Ausdehnungen an der Gewebeoberfläche führen. Auch können Ablationen während einer Tachykardie ohne Gefahr der Katheterdislokation bei Terminierung durchgeführt werden. Einer der unbestrittenen Vorteile der Anwendung der Kryoablation ist die Möglichkeit, einen reversiblen Funktionsverlust des Gewebes während der Abkühlung an einem potentiellen Ablationsort zu demonstrieren, ohne eine permanente Läsion zu erzeugen, so genanntes Ice- oder Cryomapping (27). Im Gegensatz zu RFA werden Kryoablationen im Bereich des kavotrikuspidalen Isthmus zur Ablation des typischen VHFL auch ohne Analgetika und Sedierung gut toleriert (28). Bei der fokalen Anwendung im Bereich der Pulmonalvenenostien fanden sich keine Hinweise für akute PVS (29).

Im Gegensatz zur chirurgischen Anwendung am offenen Herzen ohne Blutfluss kommt es bei der Katheterkryoablation zu einer Erwärmung durch den Blutfluss, welche die Läsionstiefe und damit auch den permanenten Charakter der Läsion beeinflussen kann. Dies ist insbesondere im Bereich mit einer hohen Flussrate wie am Trikuspidalanulus und den Pulmonalvenen (PV) von Bedeutung. Daraus könnte resultieren, dass trotz initial erfolgreicher Kryoablation durch Erholung der Leitung im klinischen Verlauf Arrhythmie rezidive auftreten.

1.3. Ziel der Untersuchung

Diese retrospektive Untersuchung beschreibt die Ergebnisse bei der Anwendung eines neuartigen Kryoablationssystems. Dabei sollten insbesondere die Dauerhaftigkeit der Kryoläsionen als auch die Sicherheit dieser Energieform beurteilt werden.

Besonderes Augenmerk wurde auf den Langzeitverlauf nach initial erfolgreicher Katheterkryoablation von SVT und VHF und auf die Beurteilung der PV hinsichtlich des Auftretens von PVS im Langzeitverlauf nach segmentaler ostialer PV-Isolation (PVI) gelegt.

Diese Beobachtungen werden im Kontext mit neuen Entwicklungen in der interventionellen Therapie des VHF gewertet.

2. Methoden

2.1. Patienten

In diese retrospektive Untersuchung wurden alle Patienten eingeschlossen, die zwischen Mai 2001 und Juli 2002 mittels Katheterkryoablation wegen symptomatischer, medikamenten-refraktärer SVT einschließlich VHF behandelt wurden. Die Ablationen wurden in Magdeburg, Maastricht, Piacenza und Hong Kong durchgeführt. Es handelt sich dabei um Daten aus der initialen Anwendungsphase eines Katheterablationssystems auf der Basis von Kryoenergie unter Verwendung eines fokalen Single-Tip-Katheters.

2.2. Kryoablationssystem

Das Kryoablationssystem (CryoCor, Inc., San Diego, CA, USA) besteht aus einer Konsole mit einem Gelenkarm (Abb. 2) mit integriertem Vorkühler und einem bipolaren 10-French-Ablationskatheter mit einer 6,5 mm Spitze (Abb. 3). Der unidirektional steuerbare Katheter erlaubt die kontinuierliche Ableitung uni- und bipolarer intracardialer Elektrogramme. Die Funktion des Systems basiert auf einem zweistufigen Kühlprozess, der durch Aktivierung des Gefrierzyklus initiiert wird.

Die Temperatur an der Katheterspitze und der Systemdruck des Kühlmittels werden kontinuierlich während der Ablation gemessen, um eine gleichbleibende Leistung zu gewährleisten. Das System steht unter negativem Druck, um im Falle einer Schädigung des Katheters ein Ausströmen des Gases in den Blutkreislauf zu verhindern.

2.3. Elektrophysiologische Untersuchung

2.3.1. Regelmässige supraventrikuläre Tachykardien

Die Untersuchungen erfolgten in Analgosedierung oder Allgemeinanästhesie. Bei rechtsseitigen Prozeduren wurden die Katheter über die V. femoralis und die V. jugularis interna eingeführt und unter Röntgendurchleuchtung positioniert.

Die elektrophysiologische Untersuchung erfolgte mittels Standardstimulations- und Mappingtechniken, um den Mechanismus der Tachykardie und das Ablationsziel zu identifizieren (30). Programmierter und Burst-Stimulation erfolgten vom hohen rechten Atrium (HRA), Koronarsinus (CS) und rechtsventrikulären Apex (RVA). Wenn keine anhaltende Tachykardie induzierbar war, wurde Orciprenalin zur Provokation verabreicht und das Studienprotokoll ggf. wiederholt.

Nach dem diagnostischen Teil der elektrophysiologischen Untersuchung wurde der Ablationskatheter positioniert. Ice mapping konnte optional durch den Untersucher eingesetzt werden, um den

elektrophysiologischen Effekt am Ablationsziel zu demonstrieren und eine Aussage über den möglichen Ablationserfolg zu treffen.



Abb. 2: *Konsole des Kryoablationssystems (CryoCor Inc., San Diego, CA, USA)*

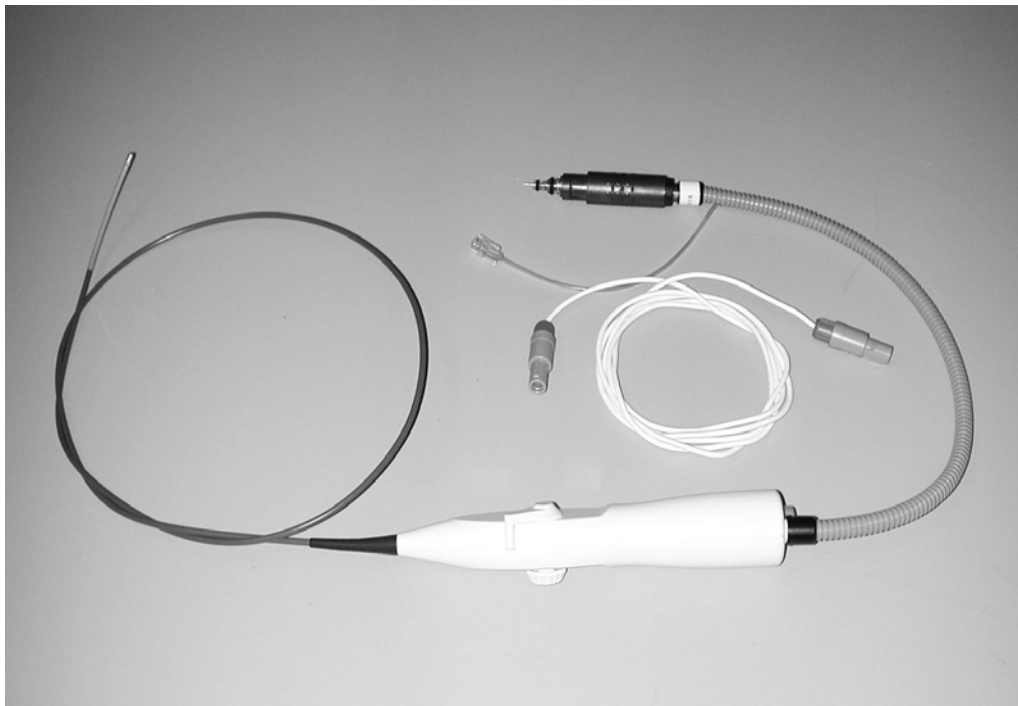


Abb. 3: *Steuerbarer 10 F Kryoablationskatheter (CryoCor Inc., San Diego, CA, USA) mit 6,5 mm Spitze*

2.3.1.1. AV-Knoten-Reentry-Tachykardien

Bei AVNRT orientiert man sich an einer Kombination aus röntgenologischen Merkmalen und der Elektrogrammmorphologie, um den initialen Ablationsort zu wählen. Das Elektrogramm zeigt ein kleines atriales und ein großes ventrikuläres Signal mit einem Größenverhältnis von weniger als 0,5 am Vorderrand des CS-Ostiums (31). Als Endpunkt für eine erfolgreiche Modifikation des slow pathway galt, dass während programmierter Stimulation keine AVNRT mehr induzierbar war und unter Betamimetikagabe maximal ein AV-Knoten-Echo induziert wurde.

2.3.1.2. Vorhofflattern

Es wurden ein 20-poliger Katheter (Halo-Katheter, Biosense-Webster, Baldwin Park, CA, USA) um den Trikuspidalklappenring, ein His-Bündel- sowie ein CS-Katheter platziert. Bei persistierendem VHFL erfolgte mit dem Ablationskatheter ein Entrainment-Pacing (Abb. 4) vom cavotrikuspidalen Isthmus, um zu bestätigen, dass dieser Teil des Tachykardiekreises ist. Bei paroxysmalem VHFL erfolgte im Sinusrhythmus eine Stimulation vom CS und vom distalen Halo, um eine Leitung durch den Isthmus in beide Richtungen zu demonstrieren. Nach erfolgreicher Ablation wurde auf gleiche Weise ein bidirektionaler Isthmusblock bestätigt und versucht, Doppelpotentiale entlang der Ablationslinie zu dokumentieren (32).

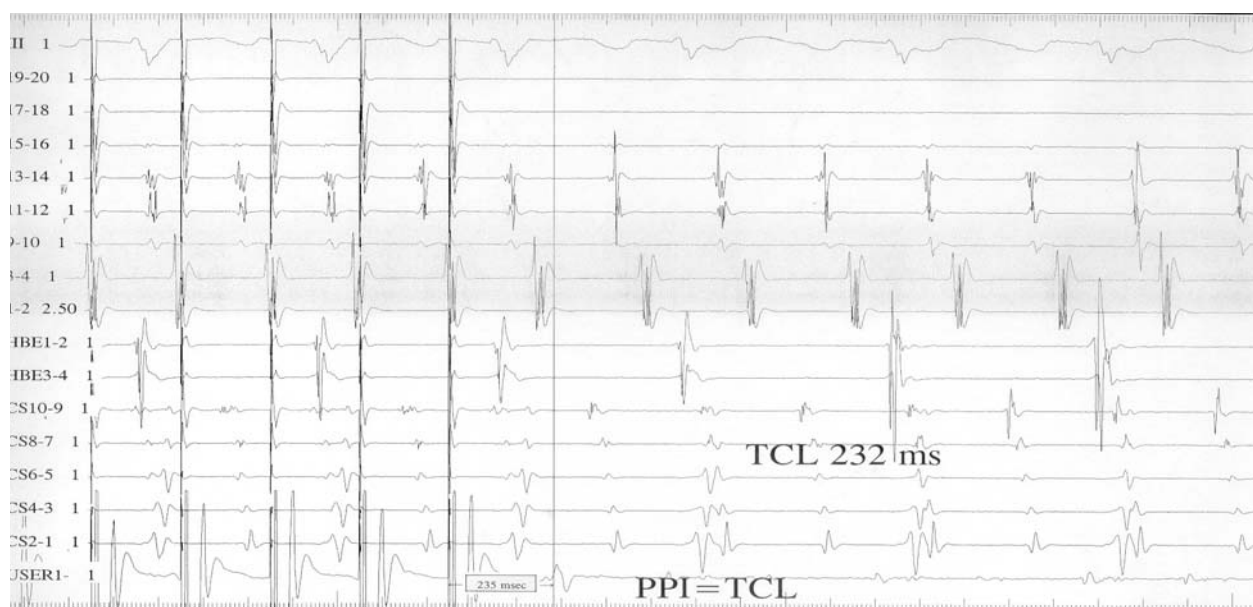


Abb. 4: Perfektes Entrainment vom cavotrikuspidalen Isthmus bei typischem counterclockwise VHFL mit 2:1-A-V-Überleitung. Das Postpacing-Intervall (PPI) ist gleich der Tachykardiezykluslänge (TCL), der cavotrikuspidale Isthmus ist Teil des Tachykardiekreises. Dargestellt sind die EKG-Ableitung III sowie intracardiale Ableitungen: Rechtsatrialer Halokatheter 1-2 bis 19-20, HBE= His-Bündel-Katheter, CS=Koronarsinus, User=Ablationskatheter

2.3.1.3. Tachykardien bei akzessorischen Bahnen und WPW-Syndrom

Die elektrophysiologische Untersuchung diente der Bestätigung des Vorliegens einer akzessorischen Bahn und der Bestimmung ihrer Leitungseigenschaften. Die Beteiligung der akzessorischen Bahn an der klinischen Tachykardie wurde demonstriert. Das Mapping erfolgte während Tachykardie oder während Stimulation bzw. Sinusrhythmus. Die Ablation wurde am Ort der frühesten ante- oder retrograden Aktivierung oder an Orten mit einem Potential der akzessorischen Bahn durchgeführt (30).

2.3.1.4. Rechtsatriale Tachykardien

Bestand zum Beginn der elektrophysiologischen Untersuchung keine Tachykardie, wurde versucht, diese durch Stimulationstechniken oder pharmakologisch zu induzieren.

Bei automatischen oder getriggerten Tachykardien erfolgte ein sequentielles atriales Mapping, um den Ort der frühesten Aktivität zu identifizieren (30). Die Ablation erfolgte am Ort der frühesten endokardialen Aktivierung. Bei atrialen Makro-Reentrytachykardien wurden die Ablationsorte durch Entrainment-Techniken identifiziert. Anschließend erfolgte eine lineare Läsion zwischen zwei elektrisch isolierenden Strukturen mit nachfolgender Dokumentation eines bidirektionalen Leitungsblockes.

2.3.2. Pulmonalvenenisolation bei Vorhofflimmern

2.3.2.1. Vorbereitung des Patienten

Vor der Ablation musste eine effektive Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten mit einer INR um 2,5 für mindestens 3 Wochen dokumentiert sein. Diese wurde 2 Tage vor der Untersuchung auf niedermolekulares Heparin gewichtsadaptiert umgestellt. Zum Ausschluss intrakardialer Thromben erfolgte eine transösophageale Echokardiographie. Mittels Spiral-CT wurden die Ausgangsdurchmesser und die anatomischen Verhältnisse der PV-Ostien bestimmt.

2.3.2.2. Vorgehen während der Pulmonalvenenisolation

Für linksseitige Prozeduren wurden zwei Katheter durch ein offenes Foramen ovale oder durch transseptale Punktion (siehe 2.3.3.) in das linke Atrium platziert. Durch eine 8-French-Schleuse (SLO oder SL1, DAIG, St.Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) wurde ein steuerbarer PV-Mappingkatheter (Lasso, Biosense-Webster, Baldwin Park, CA, USA) eingeführt. Der Kryokatheter wurde über eine 10 oder 12-French-Schleuse von 65 cm Länge (SL2, DAIG, St.Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA oder Cook Inc., Bloomington, Indiana, USA) platziert. Zusätzlich wurde ein

dekapolarer Katheter in den CS eingeführt, der zur Stimulation, zur Aufzeichnung und zur Differenzierung der Potentiale in den linken PV diente. Patienten mit persistierendem VHF wurden durch interne oder externe Kardioversion in den Sinusrhythmus konvertiert.

Nach der transseptalen Punktion erfolgte die intravenöse Gabe eines Bolus unfraktionierten Heparins gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Gabe mit einer Ziel-ACT von mindestens 250 s. Anschließend wurde eine selektive PV-Angiographie mit Kontrastmittel durchgeführt.

Je nach der Verteilung der PV-Potentiale, die mit dem Lassokatheter aufgezeichnet wurden, erfolgte eine segmentale Kryoablation am Ostium der PV, die eine Leitung zwischen linkem Atrium und PV zeigten.

Wenn möglich wurden alle Venen behandelt, bei denen auf dem Lasso-Katheter PV-Potentiale (Abb. 5) dokumentiert wurden oder die Ursprung einer PV-Ektopie waren (Abb. 6).

Die Isolation der PV erfolgte durch segmentale Ablation mittels Punkt-für-Punkt-Läsionen während Sinusrhythmus oder Stimulation vom CS an den Lokalisationen mit dem frühesten bipolaren Potential. Bei Isolation mehrerer PV wurden zuerst die oberen, anschließend die linke untere und zuletzt die rechte untere abladiert.

Sollte ein anderer aktiver Focus vorhanden sein, konnte auch eine fokale Ablation erfolgen.

Als akuter Erfolg wurde die Isolation aller PV mit PV-Potentialen bzw. arrhythmogenem Fokus mit Nachweis eines kompletten Leitungsblockes in die PV definiert.

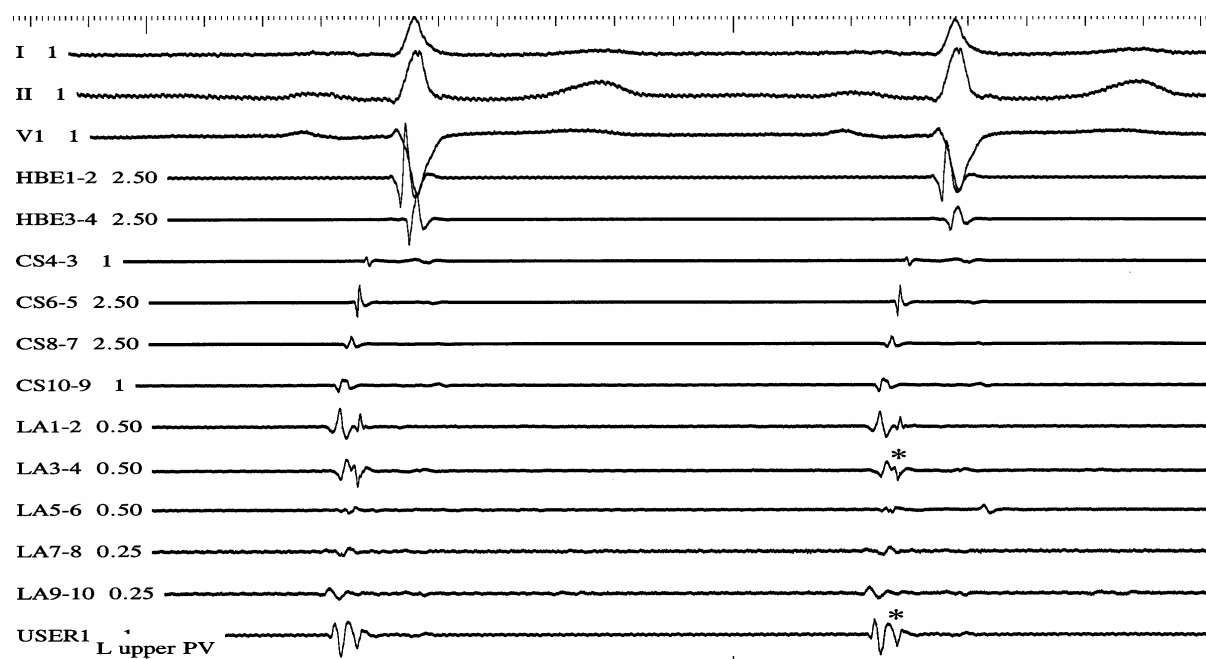


Abb. 5: Intrakardiales EKG mit PV-Potentialen (*) in der linken oberen PV. Dargestellt sind die EKG-Ableitung I, II und VI sowie intracardiale Ableitungen: LA=Lasso, HBE=His-Bündel-Katheter, CS=Koronarsinus, User=Ablationskatheter

2.3.2.3. Pulmonalvenenangiogramm

Eine selektive PV-Angiographie (Abb. 7) wurde vor und nach der Ablation durchgeführt und in Hinblick auf Spasmus, Thrombose oder Stenose beurteilt.

Dazu wurden nach Intubation der Vene 5 bis 10 ml röntgendichtes Kontrastmittel injiziert und die Bilder in links- und rechtsschräger Standardprojektion (RAO 30 Grad, LAO 60 Grad) aufgezeichnet. Die Venendurchmesser vor und nach der Ablationsprozedur wurden ausgemessen.

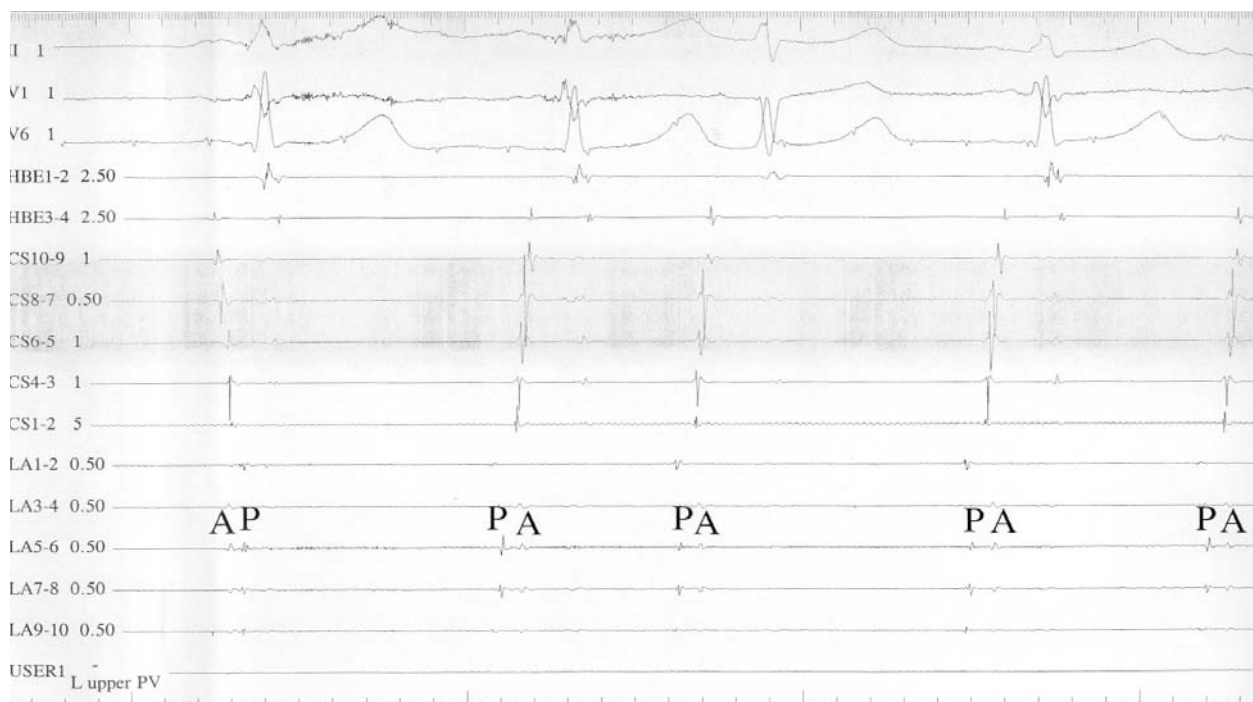


Abb. 6: Kurze Salve einer PV-Ektopie der linken oberen PV mit initial atrio-venöser Leitung (AP, Vene passiv) im Sinusrhythmus und dann Umkehrung der Signale mit veno-atrialer Leitung während Ektopie (PA, Vene aktiv). Dargestellt sind die EKG-Ableitung II, V1 und V6 sowie intracardiale Ableitungen: LA=Lasso, HBE=His-Bündel-Katheter, CS=Koronarsinus, User=Ablationskatheter, A=atriales Signal, P=PV-Signal

2.3.3. Transseptale Punktion

Bei linksseitigen akzessorischen Bahnen wurde der transseptale Zugang bevorzugt. Die transseptale Punktion wurde mit Hilfe einer speziellen Punktionsnadel (BRK oder BRK-1, St. Jude Medical Inc., St. Paul, Minnesota, USA) unter Röntgendurchleuchtung im Bereich der Fossa ovalis durchgeführt. Als röntgenanatomische Orientierungshilfen dienten der CS- und der His-Bündel-Katheter (33). Mit Hilfe einer invasiven Druckmessung wurde die korrekte Lage der Scheuse im linken Atrium bestätigt.

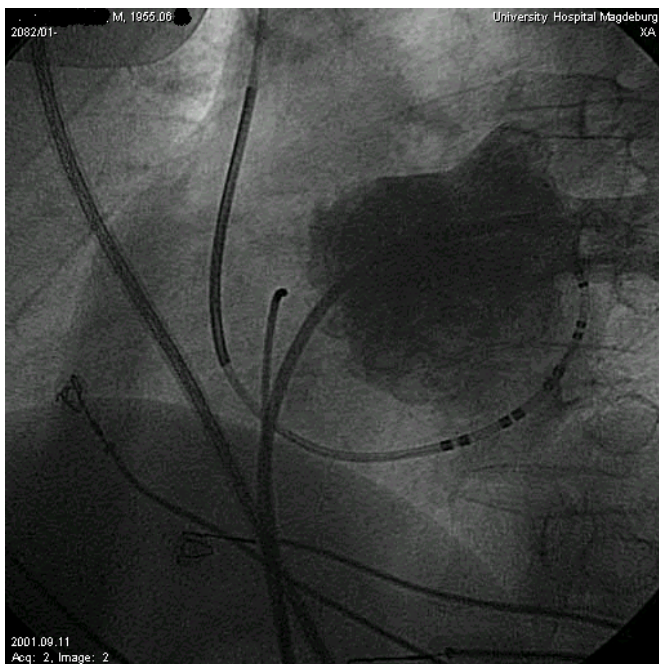


Abb.7: PV-Angiogramm der linksseitigen PV (hier gemeinsames Ostium) in links schräger Projektion (LAO). Es liegt ein dekapolarer Kardioversionskatheter im CS, ein Katheter am His-Bündel und eine transseptale Schleuse, über die die Venographie erfolgt

2.3.4. Kryoablation

Es wurden mindestens zwei Gefrier-Auftau-Zyklen mit je 5 min Kälteenergieabgabe zur Ablation des Zielgewebes durchgeführt. Falls erforderlich, konnten auch mehrere Gefrierzyklen erfolgen. Jeder Gefrierzyklus wurde mit der tiefsten erreichbaren Temperatur durchgeführt. Zwischen den einzelnen Gefrierzyklen erfolgte eine Wiedererwärmung des Gewebes bis zur Körpertemperatur durch Auftauen.

2.4. Klinisches Protokoll

Für alle Ablationen wurden allgemeine Patientendaten, die Art der Arrhythmie, ein Basis-EKG und die Daten der Ablationsprozedur wie Durchleuchtungszeit (DLZ) und Dauer der Prozedur dokumentiert. Die Häufigkeit der Arrhythmie-Episoden wurde mittels telefonischem Ereignis-Rekorder einen Monat vor der Untersuchung registriert.

Bei Patienten mit geplanter VHF-Ablation wurde vor der Prozedur ein Thorax-CT zur Bestimmung der Ausgangswerte der PV-Durchmesser und am Beginn der Prozedur eine selektive PV-Angiographie zur Abklärung der anatomischen Verhältnisse und Markierung der Ostien durchgeführt. Am Ende der Prozedur erfolgte eine erneute Angiographie der Venen, um akute Spasmen, Thrombosen oder Stenosen auszuschließen bzw. zu dokumentieren.

Nach der Ablation wurden alle Patienten für 24 bis 48 Std telemetrisch überwacht. Patienten mit VHF wurden mit Vitamin-K-Antagonisten oral antikoaguliert. Die antiarrhythmische Medikation wurde für

3 Monate fortgesetzt. Anschließend konnte sie nach Entscheidung des behandelnden Arztes beendet werden.

Klinische Kontrollen erfolgten 3 und 12 Monate nach Ablation. Dabei wurden ein EKG und die klinische Symptomatik erfasst.

Alle Patienten erhielten einen Ereignis-Rekorder, um die Häufigkeit symptomatischer Episoden beurteilen zu können. Bei Patienten nach VHF-Ablation wurde das Fehlen symptomatischer Episoden als Therapieerfolg gewertet. Die Gabe eines vor der Ablation ineffektiven Antiarrhythmikums war nach Entscheidung des behandelnden Arztes erlaubt. Patienten mit mindestens 50% Reduktion der Episodenhäufigkeit im Vergleich zum Zeitraum vor der Ablation wurden im Sinne einer klinischen Besserung eingestuft. Bei Patienten nach PVI wurde nach 3 und 12 Monaten ein Kontroll-CT zur Beurteilung der PV (34,35) durchgeführt. Es wurden die PV-Mündungen sowie die Durchmesser 10 mm distal des Ostiums vermessen. Eine PVS wurde als fokal asymmetrische Lumenreduktion im Bereich der Kryoenergieapplikationsorte definiert.

Alle peri- und postinterventionellen Komplikationen wurden erfasst.

2.5. Statistik

Die Auswertung umfasst zum einen deskriptive Analysen in Form von Häufigkeitsaufzählungen, insgesamt und nach Gruppen unterteilt.

Die PV-Durchmesser vor und nach Ablation wurden mittels t-Test für gepaarte Stichproben für alle PV erfasst und verglichen. Der Vergleich der Differenzen zwischen den behandelten und unbehandelten Venen erfolgte mittels t-Test für unabhängige Stichproben.

Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0,05$ (alle p-Werte $<0,05$ gelten als signifikant) angenommen.

3. Resultate

3.1. Patienten

Insgesamt wurden 103 Patienten (78 Männer, 25 Frauen, mittleres Alter 51 Jahre, 19-77 Jahre) mit SVT eingeschlossen. Von diesen wurden 43 Patienten (34 Männer, 9 Frauen, 50 Jahre, 27-72 Jahre) mit VHF und 60 Patienten (44 Männer, 16 Frauen, 52 Jahre, 19-77 Jahre) mit rechtsatrialen SVT behandelt.

Bei 37 der 43 Patienten mit VHF lag keine strukturelle Herzerkrankung vor.

3.2. Rechtsatriale Arrhythmien

3.2.1. Effektivität

Bei 59 von 60 Patienten (98%) konnte eine erfolgreiche Ablation durchgeführt werden. Die Nachbeobachtungszeit bei diesen 59 Patienten betrug $13,5 \pm 4$ (7,0 bis 20) Monate.

Eine Zusammenfassung der Langzeitergebnisse bei rechtsatrialen Ablationen zeigt Tab. 1.

Tab. 1: *Langzeitergebnisse bei rechtsatrialen Kryoenergieablationen (N=59)*

Arrhythmie	Sinus- rhythmus 3 Monate (n)	Rezidiv 3 Monate (n)	Sinus- rhythmus 12 Monate (n)	Rezidiv 12 Monate (n)	Auftreten von VHF (n)
VHFL	31/32	1 (3%)	30	2 (6%)	15
AVNRT	11/11	0	10	1 (9%)	0
WPW	8/9	1 (11%)	8	1 (11%)	0
Andere	6/7	1 (14%)	4	3 (43%)	0

Abb. 8 zeigt die Terminierung von VHFL während der Kryoablation. Ein Leitungsblock im Uhrzeigersinn ist in Abb. 9 dargestellt. Eine erfolglose Kryoablation bei VHFL ist auf einen technischen Fehler des Kryoablationssystems zurückzuführen. Eine erneute Behandlung bei diesem Patienten wurde zwei Monate später erfolgreich durchgeführt.

Abb. 10 zeigt die Katheterposition in RAO bei der Ablation einer parahissären akzessorischen Leitungsbahn bei einem WPW-Syndrom. Die Nähe des Ablationskatheters zum His-Bündel-Katheter ist erkennbar. In Abb. 11 sind die intrakardialen Ableitungen am Ablationsort dargestellt. Sowohl das bipolare als auch das unipolare Elektrogramm zeigen eine zeitlich frühere Aktivierung als der Beginn der Deltawelle im Oberflächen-EKG. In den unipolaren Ableitungen ist nur eine Q-Zacke mit einem steilen negativen Abstrich zu erkennen. Wenige Sekunden nach Beginn der Kryoenergieapplikation

kommt es zum Verlust der Leitung über die akzessorische Bahn und damit der Präexzitation (Asterisk in Abb. 12) mit einer deutlichen Änderung der Morphologie des QRS-Komplexes im Oberflächen-EKG (Abb. 13).

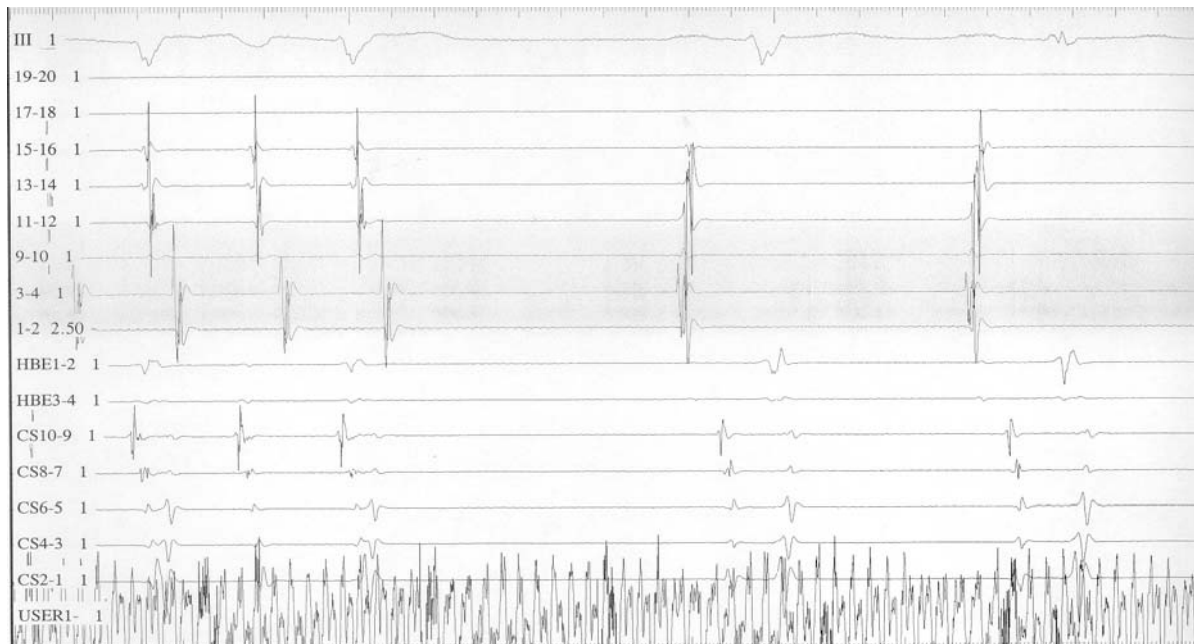


Abb. 8: Terminierung von typischem isthmusabhängigen VHFL unter Applikation von Kryoenergie mit anschließendem Sinusrhythmus. Dargestellt sind Oberflächen-EKG-Ableitung III sowie intracardiale Ableitungen aus dem rechten Atrium 1-2 bis 19-20, HBE=His-Bündel-Katheter, CS=Koronarsinus, User=Ablationskatheter



Abb. 9: Dokumentation eines Leitungsblockes im Uhrzeigersinn im kavotrikuspidalen Isthmus während Stimulation vom CS-Ostium. Dargestellt sind Oberflächen-EKG-Ableitung V6 sowie intracardiale Ableitungen aus dem rechten Atrium 1-2 bis 19-20, HBE=His-Bündel-Katheter, CS=Koronarsinus, User=Ablationskatheter

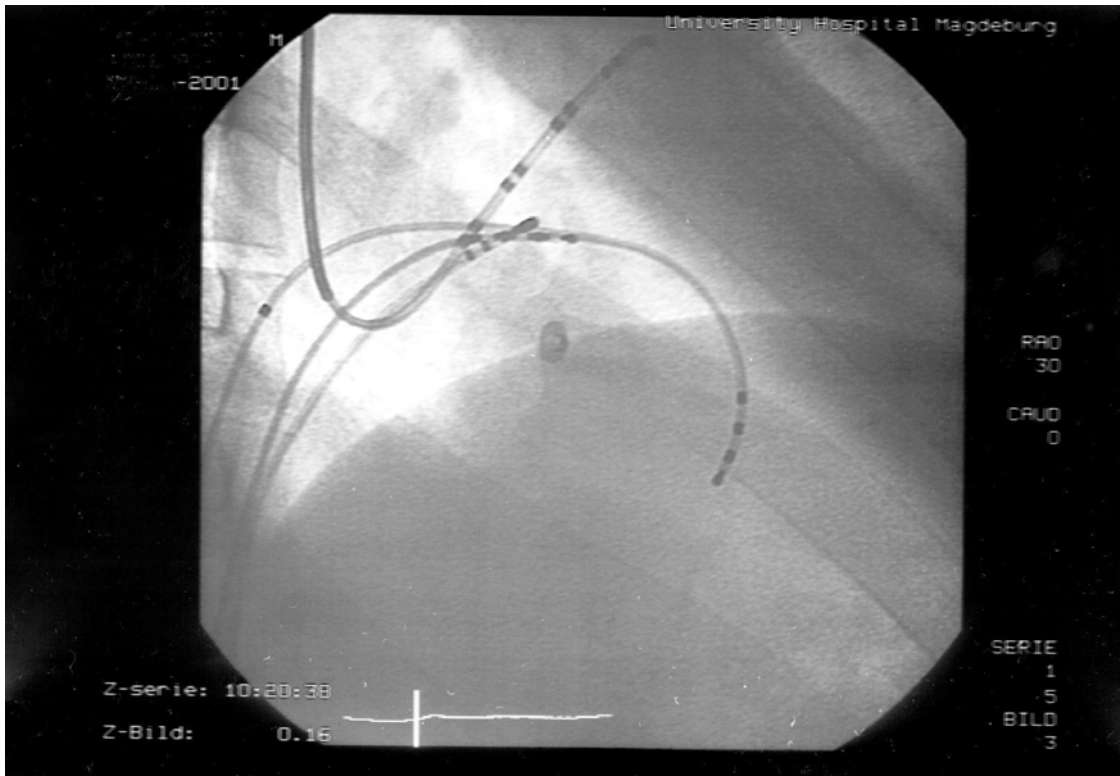


Abb. 10: Katheterposition in RAO-Projektion; dargestellt sind Katheter im CS, am His-Bündel, im RVA und der Ablationskatheter in der Nähe des His-Bündels.

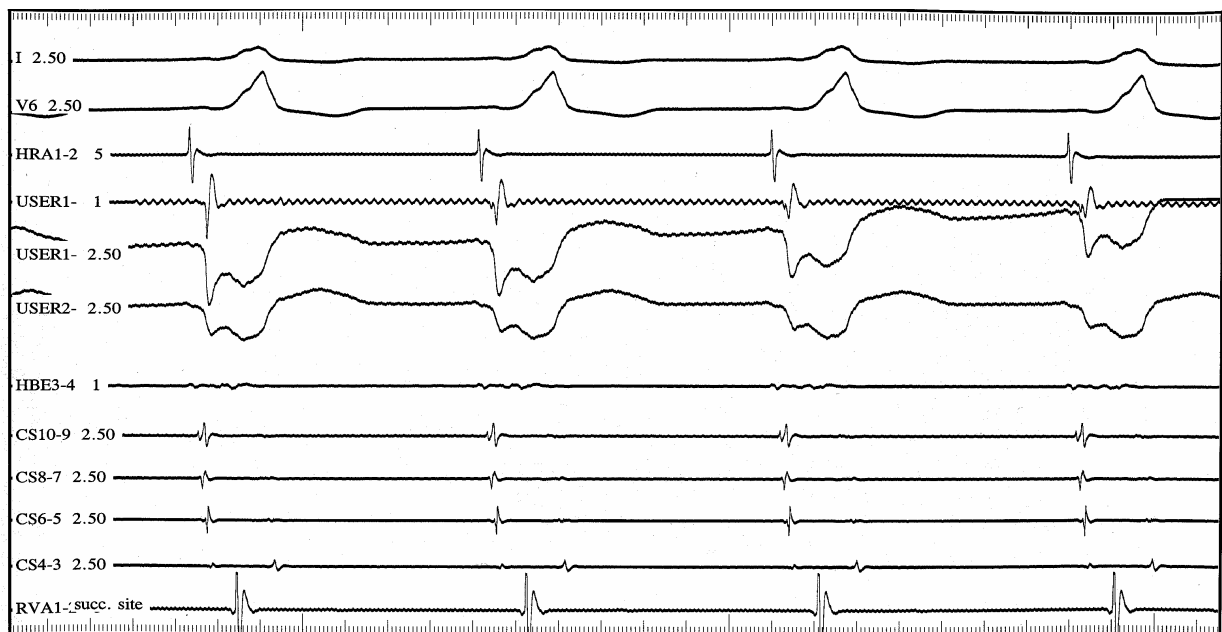


Abb. 11: Intrakardiale Ableitungen am Ablationsort der akzessorischen Bahn; dargestellt sind zwei Ableitungen des Oberflächen-EKGs V1 und V6, Ableitungen aus dem Atrium (HRA), dem Koronarsinus (CS), dem His-Bündel (HBE), dem rechtsventrikulären Apex (RVA) und dem Ablationskatheter (User bipolar und 2 unipolare Ableitungen); auf den unipolaren Ableitungen ist ein kleines atriales Signal zu erkennen, dem unmittelbar des ventrikuläre, mit einem steilen Abstrich beginnende Signal folgt

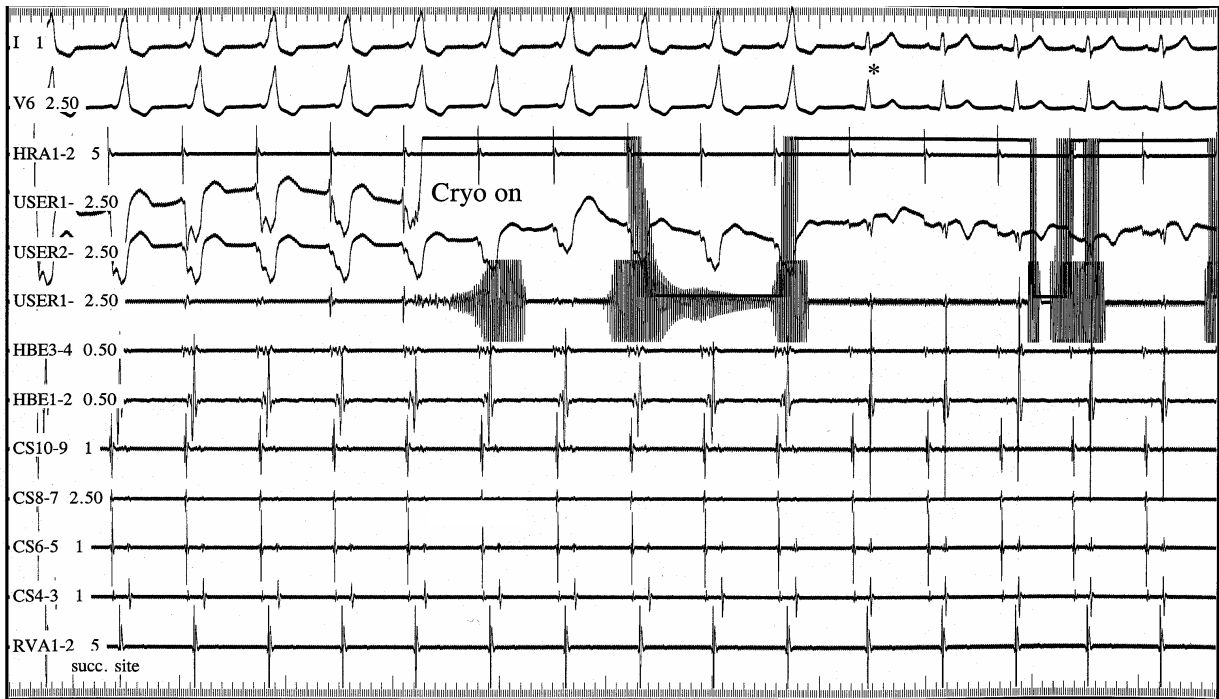


Abb. 12: Erfolgreiche Kryoablation mit Verlust der Leitung über die akzessorische Bahn und der Präexzitation (*); Katheterbenennung wie in voriger Abbildung



A



B

Abb. 13: 12-Kanal-EKG vor (A) und nach (B) Ablation, der Verlust der Präexzitation und die Änderung der QRS-Morphologie sind erkennbar.

Abb. 14 zeigt die erfolgreiche Ablation eines atrialen Bigeminus.

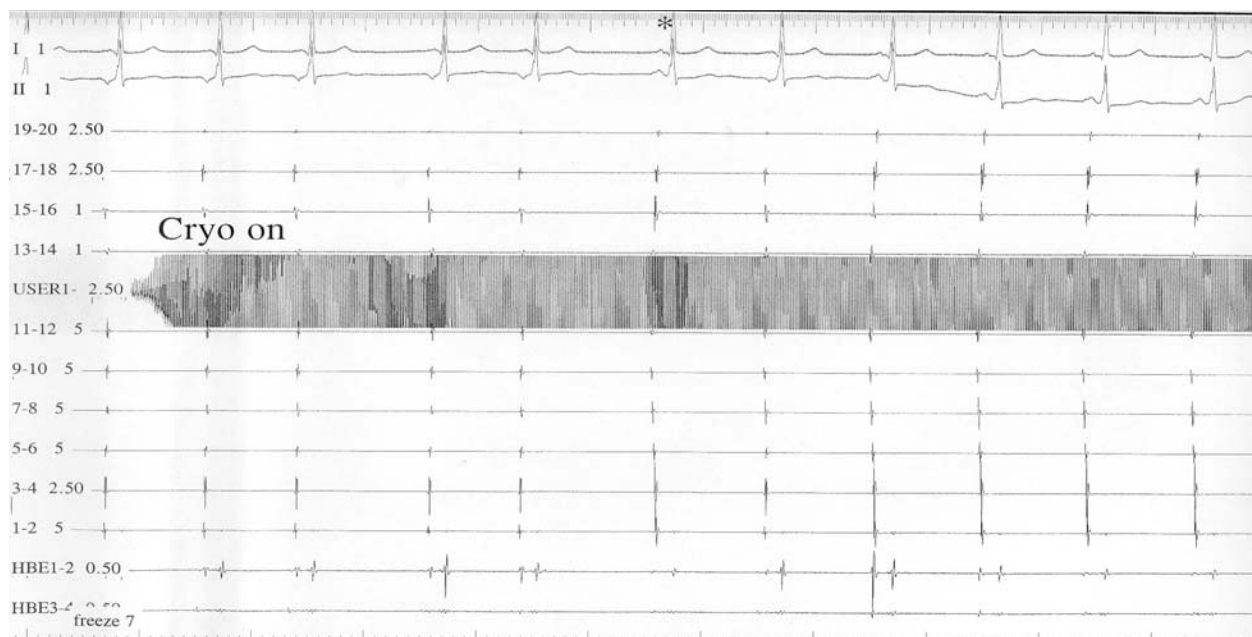


Abb. 14: Ablation eines atrialen Bigeminus. Dargestellt sind zwei Ableitungen des Oberflächen-EKGs I und II sowie intrakardiale Ableitungen aus dem rechten Atrium 1-2 bis 19-20, HBE=His-Bündel, User=Ablationskatheter

3.2.2. Untersuchungsdaten

Die vollständigen Daten sind in Tab. 2 wiedergegeben. Die durchschnittliche Untersuchungszeit lag bei 3:35 Std mit einer Standardabweichung von $\pm 1:49$ Std. Die kürzeste Untersuchung dauerte 1:05 Std, die längste 10:30 Std. Dabei wurde eine mittlere DLZ von 41 ± 28 min benötigt (9 min bis 2:13 Std). Im Durchschnitt wurden $12,27 \pm 10,7$ Kryoenergieapplikationen je Patient durchgeführt (1 bis 59). Die mittlere Temperatur während der Kryoenergieabgabe lag bei $-80,37 \pm 4,83^\circ\text{C}$. Die kälteste erreichte Temperatur betrug -89°C .

Tab. 2: Daten der rechtsatrialen Kryoablationen

	Durchschnitt	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Untersuchungszeit (Std)	3:35	3:30	1:49	1:05	10:30
DLZ (Std)	0:41	0:32	0:28	0:09	2:13
Gefrierzyklen (n)	12,27	11	10,7	1	59
Nadirtemperaturen ($^\circ\text{C}$)	-80,37	-81	4,83	-89	-71

3.3. Vorhofflimmern

3.3.1. Effektivität

Eine erfolgreiche Isolation aller Zielvenen konnte bei 41 Patienten (35 mit paroxysmalem und 6 mit persistierendem VHF) durchgeführt werden (95,3%). Bei zwei Patienten konnten nicht alle Zielvenen erfolgreich isoliert werden.

Die Nachbeobachtungszeit bei 41 Patienten mit erfolgreicher Ablation betrug $14,2 \pm 3,9$ (8,1 bis 19,8) Monate.

Nach 3 Monaten waren 38 von 40 Patienten (95%), die zur Nachkontrolle erschienen, im Sinusrhythmus (95%). Zur Kontrolle nach 12 Monaten hatten 29 von 41 Patienten (71%) weiterhin Sinusrhythmus oder gaben eine deutliche Besserung der Symptomatik an. 12 Patienten hatten mindestens ein Arrhythmierezidiv (Tab. 3). Die Katheterablation wurde bei 26/35 Patienten (74%) mit paroxysmalem und 3/6 Patienten (50%) mit persistierendem VHF nach einem Jahr als erfolgreich bewertet.

Tab. 3: *Langzeitergebnisse 12 Monate nach initial erfolgreicher VHF-Ablation (n=41), Nachsorge $14,2 \pm 3,9$ (8,1 bis 19,8) Monate*

Patienten	Sinusrhythmus oder Besserung der Symptomatik	
Gesamt	29 / 41	71%
Paroxysmales VHF	26 / 35	74%
Persistierendes VHF	3 / 6	50%

3.3.2. Behandelte Pulmonalvenen

Es wurden 127 PV behandelt: 1 PV bei 3 Patienten, 2 PV bei 8 Patienten, 3 PV bei 22 Patienten, 4 PV bei 8 und 5 bei 2 Patienten. Durchschnittlich waren das 2,9 Ziel-PV pro Patient, wobei 121 von 127 Venen (95%) erfolgreich isoliert werden konnten.

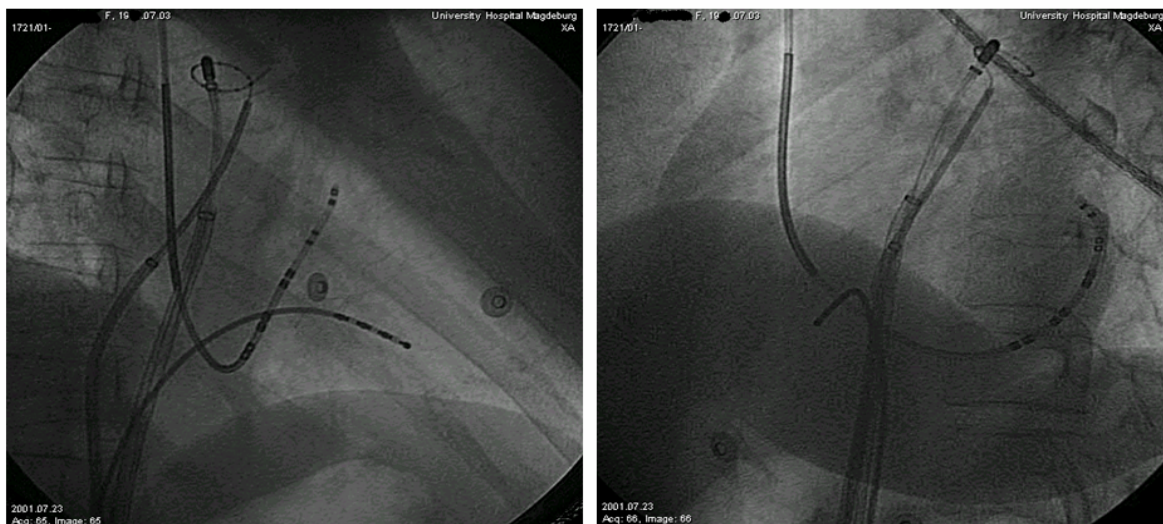
Dabei wurden die linke bzw. rechte obere PV am häufigsten behandelt (41 bzw. 37 Patienten). Eine Isolation der linken unteren PV erfolgte bei 32, die der rechten unteren bei 13 Patienten (Tab. 4). Es wurden 1234 effektive Gefrierzyklen an 127 PV durchgeführt. Dies entspricht $9,72 \pm 5,51$ Applikationen je behandelter Vene. Eine detaillierte Auflistung der Anzahl von Energieabgaben je PV ist in Tab. 4 wiedergegeben.

Tab. 4: *Kryoenergieabgaben in den einzelnen PV*

PV	Patienten- (n)	Gefrierzyklen- (n)	Durchschnitt \pm SD	Median	Spannbreite
LS	41	481	11,73 \pm 5,86	10	2 bis 27
LI	32	251	7,84 \pm 4,46	7	1 bis 18
RS	37	355	9,59 \pm 4,92	9	1 bis 23
RI	13	100	7,69 \pm 6,04	6	1 bis 18
RM	4	47	11,75 \pm 4,66	12	5 bis 18

Im Durchschnitt wurden 28,7 Ablationszyklen (5-50) je Patient durchgeführt. Die wenigsten Applikationen erfolgten bei einem Patienten mit Isolation von drei Venen (jeweils 2 mal bei der linken bzw. rechten oberen und 1 mal bei der linken unteren PV), die häufigsten Applikationen erfolgten jeweils bei einem Patienten mit Isolation von 3 bzw. 5 Venen (jeweils 50 Applikationen).

Beispiele für erfolgreiche PVI sind in den Abb. 15 und 16 (2 Beispiele) dargestellt. Abb. 15 zeigt die Katheterposition im linken Atrium in RAO und LAO mit dem Lassokatheter und dem Kryoablationskatheter im Bereich des Ostiums der linken oberen PV. Zusätzlich liegen ein oktapolarer Katheter am His-Bündel sowie ein dekapolarer Katheter im CS. In Abb. 16 sind die zirkumferentiellen endokardialen Ableitungen über den Lassokatheter vor der Isolation der Vene mit PV-Potentialen während Sinusrhythmus zu sehen. Nach Beginn der Kryoenergieapplikation und Isolation der Vene sind die PV-Potentiale nicht mehr ableitbar (* bei den Ableitungen LA1-2 im oberen Bildteil und LA3-4 im unteren Bildteil in Abb. 16).



RAO

LAO

Abb. 15: *Katheterpositionen des zirkumferentiellen Lassokatheters und des Kryoablationskatheters im linken Atrium im Bereich der lateralen oberen PV. Zusätzlich liegt ein oktapolarer Katheter am Klappenring im His-Bündel-Bereich und ein dekapolarer Katheter im CS*

3.3.3. Nadirtemperatur, Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten

Die durchschnittliche Gefriertemperatur bei den Kryoenergieapplikationen betrug -80°C bei einer Standardabweichung von $\pm 4,86^{\circ}\text{C}$. Die kälteste erreichte Temperatur während eines Gefrierzyklus lag bei -88°C . Auch die höchste Temperatur während einer Kryoenergieabgabe lag mit -70°C noch sehr niedrig und ließ eine effektive Läsion erwarten.

Die durchschnittliche Untersuchungsdauer betrug $7:45 \pm 2:04$ Std (3:25 Std bis 12:40 Std).

Der Mittelwert bei der DLZ betrug 1:54 Std mit einer Standardabweichung von $\pm 0:42$ Std (0:44 Std bis 4:23 Std).

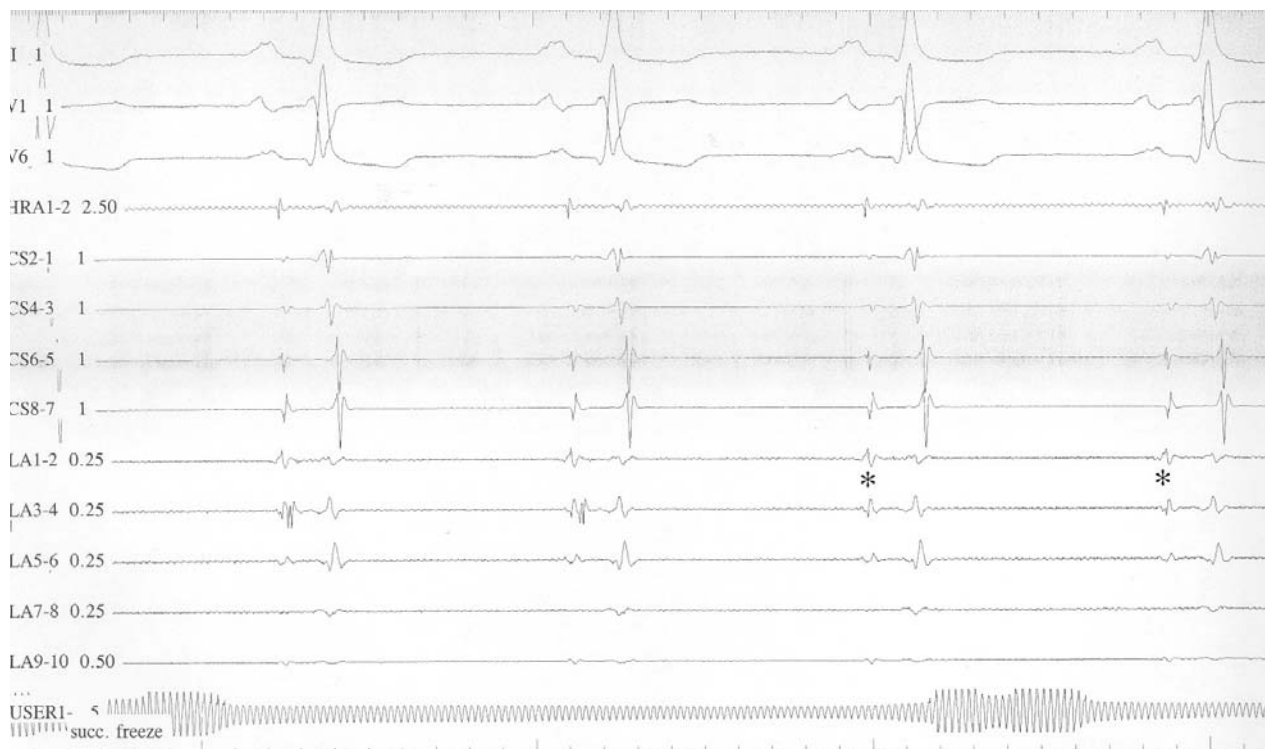
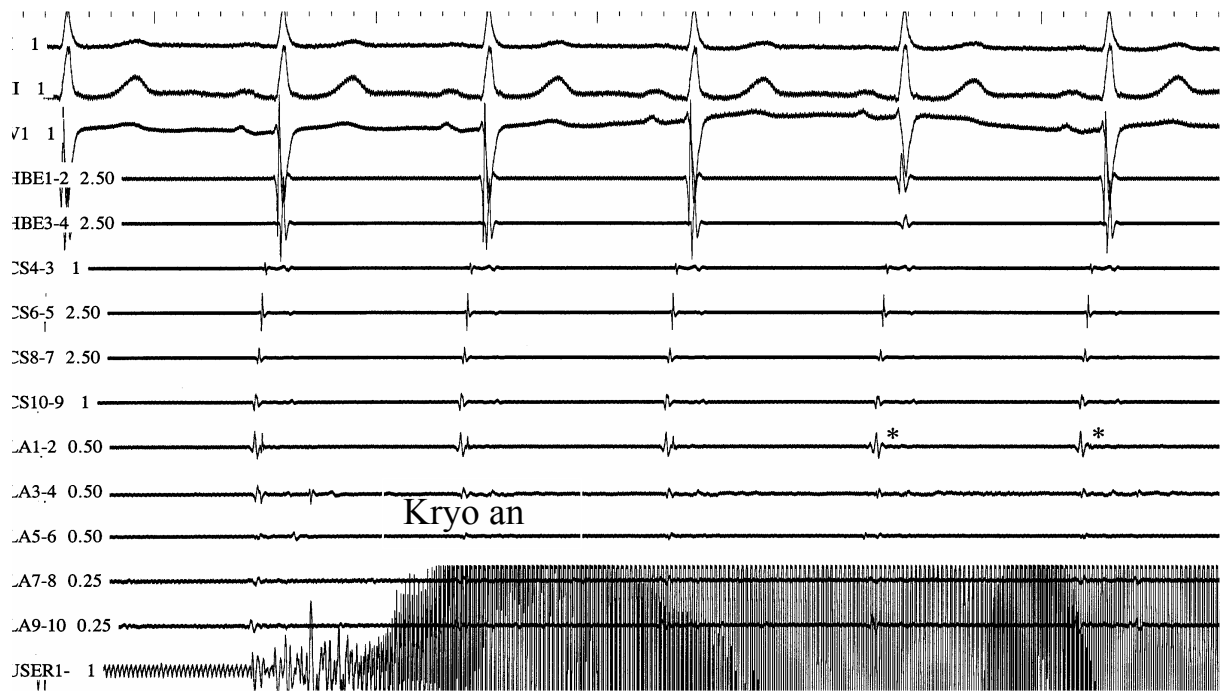


Abb. 16: Intrakardiale Ableitungen über Lasso- und Ablationskatheter während Kryoablation und Isolation der Vene an zwei Beispielen: die PV-Potentiale sind nach Beginn der Kryoenergieabgabe in den Ableitungen LA1-2 (oberer Bildteil) und LA3-4 (unterer Bildteil) nicht mehr ableitbar (hier Kennzeichnung mit *). Dargestellt sind die Oberflächen-EKG-Ableitungen I, II und V1 (oben) sowie I, V1 und V6 (unten) sowie intrakardiale Ableitungen HRA=rechtsatrialer Katheter, HBE=His-Bündel-Katheter, CS=Koronarsinus, LA=Lasso, User=Ablationskatheter

3.3.4. Auswirkungen auf die Morphologie der Pulmonalvenen

Akute PVS nach Kryoenergieapplikation wurden bei allen Patienten mittels PV-Angiographie am Ende der Ablation ausgeschlossen.

Ein Thorax-CT wurde bei allen Patienten mit VHF vor Ablation, bei 40 Patienten 3 Monate nach Ablation und bei 17 Patienten 12 Monate nach Ablation durchgeführt. Bei einem Patienten fand sich eine vorbestehende Lumenreduktion der linken unteren PV nach vorangegangener RFA. Der Durchmesser der mit Kryoenergie behandelten PV betrug am Ostium $15,70 \pm 3,56$ mm (43 Patienten mit 124 Venen) vor der Ablation und $15,13 \pm 3,55$ mm 3 Monate nach Ablation (40 Patienten mit 115 Venen) bzw. $14,63 \pm 3,48$ mm nach 12 Monaten (17 Patienten mit 47 Venen) (Abb. 17). Damit fand sich eine signifikante Abnahme vom Ausgangs- zu den Nachbeobachtungswerten ($p < 0,05$). Die entsprechenden Werte 1 cm distal des Ostiums betragen vor Ablation $13,40 \pm 2,84$ mm, nach 3 Monaten $13,04 \pm 2,69$ mm ($p = \text{ns}$) sowie $12,88 \pm 2,42$ mm nach 12 Monaten ($p < 0,05$). Eine signifikante Abnahme trat damit erst nach 12 Monaten auf. Die mittleren Werte für die nichtbehandelten PV betragen am Ostium $13,81 \pm 4,10$ mm vor der Untersuchung sowie $13,25 \pm 3,66$ mm nach 3 Monaten ($p = \text{ns}$) und $12,89 \pm 3,05$ mm nach 12 Monaten ($p < 0,05$). Die entsprechenden Werte 1 cm distal des Ostiums sind $10,95 \pm 3,47$ mm (vor), $10,57 \pm 3,23$ mm (3 Monate, $p < 0,05$) sowie $10,18 \pm 2,29$ mm (12 Monate, $p < 0,05$). Auch bei den nichtbehandelten PV war eine signifikante Verringerung des Durchmessers ostial nach 12 Monaten, distal bereits nach 3 Monaten erkennbar.

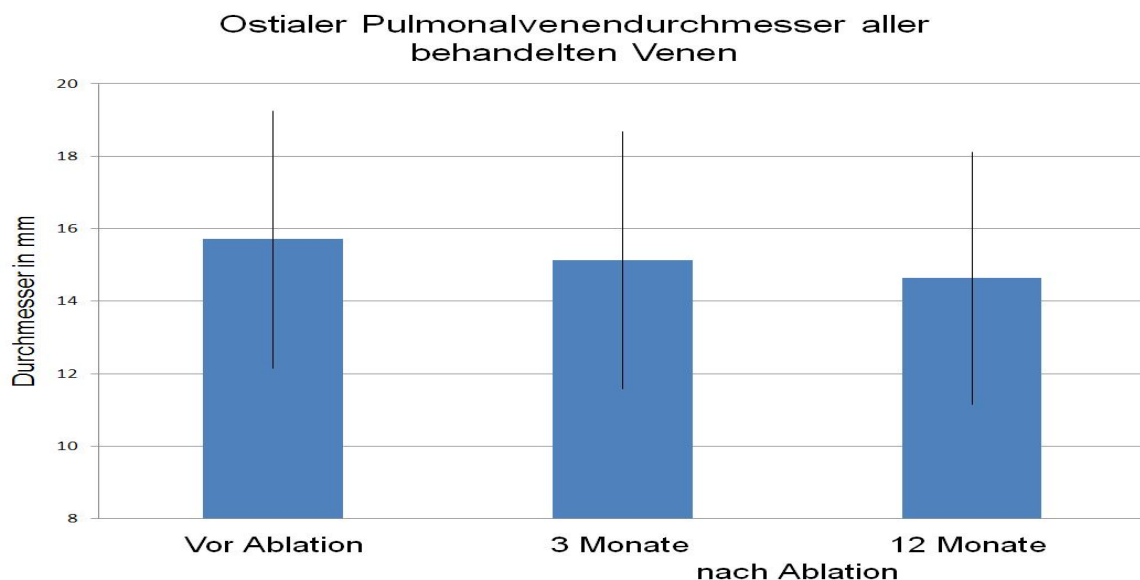


Abb. 17: PV-Durchmesser der behandelten Venen im Verlauf

Die Durchschnittswerte für die einzelnen behandelten Venen vor und nach Kryoenergieabgabe sind in Tab. 5 A bis E dargestellt. Aus der separaten Analyse der einzelnen PV wird deutlich, dass die Abnahme des Durchmessers besonders bei den rechten oberen und linken unteren PV beobachtet wurde.

Es fanden sich mit Ausnahme der oben erwähnten Lumenreduktion einer linken unteren PV infolge RFA keine fokalen asymmetrischen Stenosen.

Betrachtet man die Patienten (n=17), bei denen ein CT sowohl nach 3 als auch nach 12 Monaten erfolgte, zeigt sich eine tendentielle Abnahme des Lumens nach 3 Monaten und eine signifikante Abnahme des PV-Durchmessers sowohl bei den behandelten (N=47) als auch den nichtbehandelten (N=29) Venen zwischen dem Ausgangswert und dem Durchmesser nach 12 Monaten (Tab. 6 A und B). Die Reduktion der PV-Durchmesser bei den 17 Patienten mit vollständigen CT-Daten (vor Ablation, 3 Monate, 12 Monate) war für behandelte und nichtbehandelte PV nicht signifikant unterschiedlich (Tab. 7).

Tab. 5: A bis E Durchmesser je behandelter PV vor und nach Kryoablation; Os=Ostium der Vene am Übergang zum linken Atrium; d=1cm distal des Venenostiums; LS=linke obere; LI=linke untere; RS=rechte obere; RI=rechte untere; RM=rechte mittlere; N=Anzahl der Venen

A	LS Os vor Ablation	LS Os nach 3 Monaten	LS Os nach 12 Monaten	LS d vor Ablation	LS d nach 3 Monaten	LS d nach 12 Monaten
N	41	38	16	41	38	16
Durchschnitt	17,33	16,91	16,65	14,25	14,32	14,14
Standard- abweichung	3,67	3,58	3,42	3,30	2,80	2,12
P=		ns	ns		ns	ns
B	LI Os vor Ablation	LI Os nach 3 Monaten	LI Os nach 12 Monaten	LI d vor Ablation	LI d nach 3 Monaten	LI d nach 12 Monaten
N	32	29	12	32	29	12
Durchschnitt	13,04	12,33	11,25	12,23	11,76	11,83
Standard- abweichung	3,19	3,34	2,42	2,46	2,47	2,07
P=		ns	<0,05		ns	ns
C	RS Os vor Ablation	RS Os nach 3 Monaten	RS Os nach 12 Monaten	RS d vor Ablation	RS d nach 3 Monaten	RS d nach 12 Monaten
N	37	34	16	37	34	16
Durchschnitt	16,17	15,35	14,79	13,62	13,03	12,28
Standard- abweichung	2,29	2,30	2,42	2,09	2,14	2,52
P=		ns	<0,05		ns	<0,05
D	RI Os vor Ablation	RI Os nach 3 Monaten	RI Os nach 12 Monaten	RI d vor Ablation	RI d nach 3 Monaten	RI d nach 12 Monaten
N	13	13	3	13	13	3
Durchschnitt	16,04	15,81	16,6	13,18	12,52	13,6
Standard- abweichung	3,24	2,73	1,23	2,93	2,30	1,23
P=		ns	ns		ns	ns
E	RM Os vor Ablation	RM Os nach 3 Monaten	RM Os nach 12 Monaten	RM d vor Ablation	RM d nach 3 Monaten	RM d nach 12 Monaten
N	1	1	0	1	1	0
Durchschnitt	12	12		10	9	

Tab. 6: Durchmesser der PV von 17 Patienten mit CT vor Ablation und nach 3 und 12 Monaten; A behandelte Venen, B unbehandelte Venen

Ort	N	Vor Ablation	Nach 3 Monaten	P=	Nach 12 Monaten	P<
Ostium	47	15,80 ± 3,77	15,45 ± 3,98	ns	14,63 ± 3,48	0,05
Distal	47	13,50 ± 2,57	13,17 ± 2,78	ns	12,88 ± 2,42	0,05

A

Ort	N	Vor Ablation	Nach 3 Monaten	P=	Nach 12 Monaten	P<
Ostium	29	14,12 ± 3,82	13,77 ± 3,42	ns	12,89 ± 3,05	0,05
Distal	29	11,44 ± 3,72	11,01 ± 3,46	ns	10,18 ± 2,29	0,05

B

Tab. 7: Prozentuale Veränderungen des PV-Durchmessers von behandelten und nichtbehandelten Venen nach 3 und 12 Monaten für Patienten mit CT nach 3 und 12 Monaten

	Behandelt in %	Unbehandelt in %	P=
Ostial nach 3 Monaten	-1,96 ± 10,43	-1,41 ± 9,36	ns
Ostial nach 12 Monaten	-6,34 ± 12,82	-9,90 ± 14,62	ns
Distal nach 3 Monaten	-2,26 ± 10,43	-2,29 ± 12,49	ns
Distal nach 12 Monaten	-3,25 ± 12,35	-8,52 ± 23,09	ns

3.4. Komplikationen

Insgesamt traten Komplikationen bei 6 Patienten auf (5,8%). Keine der Komplikationen kann direkt auf die Wirkung oder Anwendung von Kryoenergie zurückgeführt werden. Ein Patient erlitt einen Schlaganfall mit linksseitiger Hemiparese am Ende der PVI. Die Symptomatik hatte sich zur Kontrolle nach 12 Monaten deutlich gebessert. Bei drei Patienten kam es zu einer Lungenembolie, nach PVI (n=1) und nach Ablation von rechtsatrialen Arrhythmien (n=2). Bei einem Patienten erforderte eine arterio-venöse Fistel an der Punktionsstelle eine operative Korrektur. Ein Patient erlitt eine vasovagale Synkope.

Ein Patient verstarb 6 Monate nach erfolgreicher Ablation einer AVNRT. Die Ursache war eine akute kardiale Ischämie und stand nicht in Zusammenhang mit der Intervention.

4. Diskussion

4.1. Kurze Zusammenfassung der eigenen Ergebnisse

Die hier vorgestellten Ergebnisse belegen, dass die Katheterkryoablation effektiv und sicher bei der Behandlung von verschiedenen SVT einschließlich VHF ist. Auch bei Ablationsorten, bei denen das Zielgewebe in einem Bereich mit hohem Blutfluss liegt und damit einer größeren Wärmezufuhr ausgesetzt ist (z.B. PV-Ostien, Trikuspidalklappenring), können effektive Läsionen erzeugt werden. Weiterhin haben die CT-Daten der PV-Lumina bestätigt, dass durch den Einsatz von Kryoenergie bei segmentaler PVI trotz direkter ostialer Applikation Stenosen an den Venen vermieden werden und auch im Verlauf nach einem Jahr nicht auftreten.

Eine initial erfolgreiche Ablation der arrhythmogenen Zielstruktur wurde bei 97% der Patienten durch Kryoenergieapplikation erreicht. Dies gilt für alle behandelten supraventrikulären Rhythmusstörungen. Von den akut erfolgreich behandelten Patienten waren nach 3 Monaten 95% und nach 12 Monaten 81% weiterhin im Sinusrhythmus. Diese hohe Effektivität zeigt, dass die mit Kryoenergie geschaffenen Läsionen einen permanenten Charakter haben.

Die Katheterkryoablation mit dem hier eingesetzten System ist effektiv und sicher für die Behandlung von supraventrikulären Arrhythmien inklusive VHF. PVS nach segmental ostialer Ablation von VHF traten nicht auf.

4.2. Rechtsatriale Arrhythmien

4.2.1. Effektivität

Eine erfolgreiche Ablation gelang bei 59 von 60 Patienten (98%). Nach einer Nachbeobachtungszeit von $13,5 \pm 4,1$ Monaten hatten 7 von diesen 59 Patienten ein Rezidiv ihrer behandelten Arrhythmie (11,9%).

Von den 32 Patienten nach VHFL-Ablation waren 30 nach 12 Monaten ohne Rezidiv. In einer Metaanalyse aus 158 Studien mit über 10000 Patienten nach RFA von VHFL betrug die Rezidivquote 6 bis 9% (36). Es wurden jedoch auch höhere Rezidivquoten bis zu 15% berichtet (37). In Kryoablationsstudien von VHFL konnte ein bidirektionaler Isthmusblock bei 87,5% bis 100% der Patienten erreicht werden, was mit unseren Ergebnissen vergleichbar ist (38-40). Direkte Vergleiche zwischen RFA und Kryoablationen zeigen eine ähnliche akute Effektivität (41,42) bzw. eine leicht reduzierte Effektivität (43) der Kryoablation gegenüber RF-Energie. Eine transmurale dauerhafte Isthmusablation ist mit Kryoenergie möglich (39,40, 44-46). Allerdings finden sich Unterschiede zwischen RF- und Kryoablationen in der Persistenz der geschaffenen Läsionen. Eine erneute Isthmusleitung findet sich bei bis zu 35% der Patienten drei Monate nach der Kryoablation

(39,40,42,44,) im Vergleich zu ca. 15% nach RFA (42). Bei kürzeren Kryoapplikationszeiten von 60 s Dauer oder Elektrogramm-unterstützten Ablationen ist die Erholung der Isthmusleitung mit bis zu 50% noch häufiger (45,46). Eine Leitungserholung im Isthmus muss aber nicht notwendigerweise mit einem Rezidiv des VHFL einhergehen (39,40,45). Obwohl nur zwei (6,2%) unserer Patienten nach 12 Monaten ein dokumentiertes VHFL-Rezidiv aufwiesen, kann die Leitungserholung im Isthmus durchaus häufiger auftreten.

Bei allen Patienten mit AVNRT und mit einer akzessorischen Leitungsbahn konnte die Kryoablation in dieser Studie akut erfolgreich durchgeführt werden. Am Ende der Nachbeobachtungszeit waren nach einer Prozedur 10/11 Patienten mit AVNRT (91%) und 8/9 Patienten mit WPW (89%) ohne Arrhythmie rezidiv.

Bei den anderen supraventrikulären Arrhythmien waren am Ende der Nachbeobachtungszeit 4 von 7 (57%) rezidivfrei.

Diese hohe akute Effektivität ist vergleichbar mit RFA-Studien (47-50). Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sind die Daten zur akuten Effektivität bei Kryoablationen von akzessorischen Bahnen und von AVNRT nicht einheitlich und zeigen eine ebenfalls sehr hohe (51,52) oder leicht geringere (53,54) Erfolgsquote. Die meisten akzessorischen Bahnen sind links lokalisiert, auch bei diesen kann eine hohe Ablationseffektivität mit Kryoenergie erzielt werden (55). Ein direkter Vergleich zwischen Kryo- und RFA zeigt eine vergleichbar hohe Effektivität (56).

Die Rezidivquote nach einer Katheterkryoablation beträgt für AVNRT bis 6% (53) und für akzessorische Bahnen bis 45% (54). Insbesondere rechtsseitige akzessorische Bahnen, vor allem im Bereich des Septums und damit in der Nähe des spezifischen Reizleitungssystems, weisen eine höhere Rezidivquote auf (52,54). Auch bei RFA sind Rezidive bei akzessorischen Bahnen in der Nähe des Reizleitungssystems häufiger (57,58). Nach RFA von AVNRT ist die Langzeiteffektivität im Vergleich zu der vorliegenden Studie gleichwertig (48-50) oder höher (59). In der vorliegenden Untersuchung muss allerdings die kleine Fallzahl von akzessorischen Bahnen und AVNRT berücksichtigt werden. Die Interpretation eines direkten Vergleiches mit einer RF-Studie mit über 1400 eingeschlossenen Patienten (59) und Verwendung eines etablierten Ablationssystems sollte vorsichtig erfolgen.

Verschiedene Faktoren können die Effektivität einer Kryoablation erhöhen. Ein reversibler Leitungsverlust bei Abkühlung bis -30°C während des so genannten Cryomappings bietet eine einzigartige Möglichkeit bei Verwendung von Kryoenergie, den Ablationserfolg an einer Lokalisation vorherzusagen. Eine kurze Zeitspanne um durchschnittlich 8 s vom Beginn des Cryomappings bis zum Verlust der Leitung über die akzessorische Bahn spricht bei Kindern für einen dauerhaften Ablationserfolg, längere Zeiten um durchschnittlich 16 s sind mit einer höheren Rezidivrate verbunden (27). Auch eine verlängerte Ablationszeit oder „Bonus“-Läsionen können die Erfolgsrate erhöhen (27,60).

His-Bündel-Ablationen mit RF haben eine Erfolgsquote von nahezu 100% (47,58). Ablationen

rechtsatrialer Makroentrytachykardien nach chirurgischer Korrektur von ASD weisen eine hohe Rezidivrate auf (61). Ablationen von ASD-assoziierten Tachykardien ohne vorhergehende chirurgische Korrektur existieren nur als seltene Fallberichte (62), Studien mit mehreren Patienten liegen nicht vor. Fokale atriale Tachykardien können mit hoher Erfolgsrate, z.T. mit Unterstützung spezieller Mappingsysteme, ablatiert werden (63). Kleinere Studien zeigen bei inadäquaten Sinustachykardien eine hohe akute Erfolgsrate von bis 76% (64,65), der Langzeiterfolg liegt zwischen 25 und 65% (17).

Der in dieser Studie erreichte Langzeiteffekt mit 4 von 7 Patienten (57%) ohne Arrhythmie rezidiv ist im Hinblick der heterogenen Tachykardieformen wahrscheinlich als ein äquivalenter Wert zu sehen.

4.2.2. Prozedurdaten

Die Untersuchungszeit betrug $3:35 \pm 1:49$ Std, die DLZ bei den rechtsseitigen Arrhythmien 41 ± 28 min. In der vorliegenden Untersuchung wurden bei rechtsatrialen Prozeduren $12,27 \pm 10,7$ Gefrierzyklen durchgeführt. Die mittlere Temperatur während der Kryoennergieabgabe lag bei $-80,37 \pm 4,83^\circ\text{C}$. Die kälteste erreichte Temperatur betrug -89°C .

Verglichen mit anderen Studien (47,51-53,56) bei Verwendung von Kryo- oder RF-Energie liegt die Untersuchungsdauer im oberen Bereich der angegebenen Spannbreite. Allerdings schwanken die publizierten Daten sowohl für Kryoablationen mit Prozedurzeiten zwischen $49,3 \pm 12,5$ min (56) und $4,8 \pm 0,7$ Std (51) als auch für RFA zwischen $54,5 \pm 17$ min (56) und 171 ± 65 min sehr stark (66). Ein Grund für die in unserer Untersuchung beobachteten langen Prozedurzeiten liegt in der im Protokoll festgelegten zweimaligen Energieabgabe je 5 min pro Ablationsort und dem hohen Anteil von Patienten mit VHFL, bei denen zur erfolgreichen linearen Ablation des cavotrikuspidalen Isthmus mehr Energieabgaben erforderlich sind als bei Patienten mit fokaler Ablation bei AV-Knoten-abhängigen Tachykardien.

Ähnliches gilt für die DLZ, die im oberen Bereich im Vergleich zu anderen Studien (47,51-53,56) liegt. Auch hier dürfte ein Grund im hohen Anteil von Patienten mit VHFL und „anderen“ Arrhythmien (außer akzessorische Bahn/ AVNRT) liegen. Bei RFA kann der Katheter während der Ablation bewegt werden und man kann sich am Elektrogramm orientieren, die DLZ kann dadurch gering gehalten werden. Bei dem hier verwendeten Kryoablationssystem ist nur ein Punkt-für-Punkt-Vorgehen möglich und ein Auftauen zur Umpositionierung des Katheters erforderlich. Während der Kryoeffekt ist durch den Eisball an der Katheterspitze kein lokales Elektrogramm erkennbar. Die Katheterpositionierung und das Mapping sind somit aufwendiger und erfordern zusätzliche Durchleuchtung.

Bei der beschriebenen Untersuchung handelt es sich um die ersten Erfahrungen mit einem neu entwickelten Kryoablationssystem. Es ist also in Bezug auf DLZ und Untersuchungszeiten davon auszugehen, dass sich die Untersucher am Beginn der Lernkurve befanden. Außerdem stand nur ein

erstes Modell des Kryoablationskatheters zur Verfügung, so dass zum Teil nicht optimale Bedingungen in Bezug auf Größe und Maneuvrierbarkeit des Ablationskatheters bestanden, ein Wechsel auf einen geeigneteren Ablationskatheter (und RF-Energie) war im Protokoll nicht vorgesehen. Spätere Untersuchungen zeigen, dass durch verbessertes Katheterdesign und Erfahrung des Operators bei der Kryoablation ähnliche Untersuchungszeiten und DLZ wie bei RF-Energie erreichbar sind (67).

In der vorliegenden Untersuchung wurden durchschnittlich 12 Gefrierzyklen durchgeführt. Berücksichtigt man die zweimalige Applikation je Lokalisation ist dieser Wert vergleichbar mit anderen Kryoablationsstudien (51,53). In der Studie von Friedman et al. (53) wurden durchschnittlich $7,6 \pm 6,6$ Applikationen durchgeführt, allerdings wurde nur eine Abkühlung unter -68°C über 4 min pro Ablationsort gefordert. Auch wurden in dieser Studie keine Patienten mit atrialen Makroentrytachykardien, die mehr Applikationen erfordern als akzessorische Bahnen oder AVNRT (16 ± 9 vs. 6 ± 4 in 51 und VHFL $20,5 \pm 11,3$ in 38), behandelt (53). Bei einem direkten Vergleich zwischen RF- und Kryoablation von AVNRT wurden bei letzterer mehr Energieabgaben durchgeführt ($1,6 \pm 0,9$ vs $2,8 \pm 1,2$) (56).

Die mittlere Temperatur während der Kryoenergieapplikationen in unserer Studie lag bei $-80,37 \pm 4,83^{\circ}\text{C}$ und die kälteste erreichte Temperatur betrug -89°C . Diese Temperaturwerte sind vergleichbar niedrig wie in anderen Studien unter Verwendung eines fokalen Kryoablationskatheters (38,51) oder sogar deutlich niedriger (44,53). Die erreichte Gewebsabkühlung ist entscheidend für die Größe des Eisballes an der Katheterspitze und damit auch für die Größe und Persistenz der Gewebsläsion (26,68). Mit den in unserer Untersuchung erzielten niedrigen Temperaturen ist von einer permanenten Läsion auszugehen (69).

4.3. Vorhofflimmern

4.3.1. Effektivität

Eine Isolation wurde bei 121 von 127 PV (95%) erreicht. 12 Monate nach der Ablation gaben 29 der initial erfolgreich abladierten 41 Patienten (71%) eine vollständige Beschwerdefreiheit oder deutliche Linderung der Arrhythmie-bedingten Symptomatik an. Die Langzeit-Erfolgsquote beim paroxysmalen VHF lag mit 74% erwartungsgemäß höher als bei Patienten mit persistierendem VHF (50%). Ursächlich für diesen Unterschied sind strukturelle Veränderungen innerhalb der Atria (70), die durch VHF verstärkt werden und ihrerseits zum VHF beitragen (70,71), auch wenn die Trigger aus den PV beseitigt sind.

Die hohe Langzeiteffektivität legt nahe, dass eine akut erfolgreiche Kryoisolation der PV auch einen dauerhaften Erfolg gewährleisten kann und dass Kathetersysteme auf Basis von Kryoenergie zur segmentalen PVI geeignet sind.

Auch andere Studien mit einem fokalen Kryoablationskatheter (72,73) oder fokalen RF-Kathetern (74-77) belegen, dass eine erfolgreiche Isolation bei 93 bis 100% der PV erreicht werden kann. Die Anzahl der im Rahmen unserer Untersuchung erfolgreich isolierten PV mit durchschnittlich 2,9 pro Patient ist vergleichbar mit der Anzahl in anderen, initialen VHF-Ablations-Studien (73,74).

Eine Limitation in der Nachbeobachtung ist, dass die Erfolgsbeurteilung der Ablation vor allem anhand der klinischen Symptomatik definiert wurde. Zusätzlich wurden nach Ablation weiterhin Antiarrhythmika eingesetzt. Daraus ergeben sich mehrere Unsicherheiten, da durch die Antiarrhythmika eine Linderung der Symptomatik erwartet werden kann und asymptomatische Episoden nicht erfasst wurden.

4.3.2. Prozedurdaten

Für die Isolation ist eine transmurale Läsion erforderlich, für die unter anderem die erreichte Gewebsabkühlung entscheidend ist (26). In unserer Untersuchung konnte eine durchschnittliche Gefriertemperatur von etwa -80°C erreicht werden. Die kälteste erreichte Temperatur während eines Gefrierzyklus lag bei -88°C . Auch die höchste Temperatur während einer Kryoenergieabgabe lag mit -70°C noch sehr niedrig und lässt eine effektive Läsion erwarten (26).

In der vorliegenden Studie wurde für die Kryoablation ein fokaler Kryokatheter, ein so genannter Single-Tip-Katheter, eingesetzt. Die durchschnittliche Untersuchungszeit mit diesem Vorgehen betrug 7:45 Std. Zu dieser langen Untersuchungszeit tragen die durchschnittlich 28,7 Gefrierzyklen pro Patient und durchschnittlich 9,72 Applikationen je PV (entsprechend zwei Energieabgaben an den einzelnen Lokalisationen mit PV-Potentialen) bei. Bei einer Dauer von 5 min je Gefrierzyklus ergibt sich eine durchschnittliche Gesamtapplikationszeit von 143,5 min. Auch die insgesamt lange DLZ ist durch dieses Vorgehen zu erklären.

Im Vergleich dazu wurden in Studien zur segmentalen PVI mittels RF etwa 4 Energieabgaben (78) pro PV und durchschnittlich 18 bis 25 min reine Ablationszeit (74,75) benötigt, bei der zirkumferentiellen Isolation etwa 42 min Ablationszeit (75). Der Zeitaufwand für die Ablation an sich ist mit einem fokalen Kryoablationskatheter somit erheblich größer als bei der Verwendung von fokalen RF-Kathetern, was sich zwangsläufig auch in einer sehr langen Gesamtdauer der Prozedur wie in der vorliegenden Untersuchung widerspiegelt. Die Studien (74,75), in denen RF zur Ablation eingesetzt wurde, beanspruchten wesentlich weniger Zeit. Wie oben schon erwähnt, liegt dieser Unterschied bei Einsatz von fokalen RF-Kathetern darin, dass diese bei einer PVI an der Ablationslinie entlang gezogen werden können und die Ausbildung der Läsion schneller erfolgt (79). Die Isolation akzessorischer Venen oder eine zirkumferentielle Isolation der PV mit einem fokalen Kryoablationskatheter ist wegen des Punkt-für-Punkt-Vorgehens technisch schwieriger und würde einen erheblichen zusätzlichen Zeitaufwand erfordern.

4.3.3. Pulmonalvenenmorphologie

Interessanterweise kam es im Rahmen unserer Studie im Langzeitverlauf neben einer Reduktion des Durchmessers der behandelten PV ($15,80 \pm 3,77$ mm vor Ablation auf $14,63 \pm 3,48$ mm nach Ablation) auch zur Abnahme des Durchmessers der unbehandelten Venen ($14,12 \pm 3,82$ mm vor Ablation auf $12,89 \pm 3,05$ mm nach Ablation). Dies fand sich auch in anderen Studien (80,81) nach erfolgreicher Ablation von paroxysmalem VHF und wurde im Rahmen des reverse remodeling gewertet.

4.4. Sicherheit

Die Komplikationsrate von 5,8% ist vergleichbar mit einer anderen Kryoablationsstudie (4,2%,53), obwohl in der vorliegenden Studie auch komplexe Arrhythmien wie VHF oder die ASD-Makroentry-Tachykardie behandelt wurden. Auch andere VHF-Ablationsstudien zeigen ähnliche Komplikationsraten (74,82). In unserer Studie traten keine ungewollten permanenten AV-Blöcke bei Ablation in der Nähe des spezifischen Reizleitungssystemes auf, allerdings ist das Risiko auch bei RF gering (59). Alle Komplikationen inklusive eines Schlaganfalls stehen eher im Zusammenhang mit der durchgeführten Prozedur und sind nicht spezifisch für die Anwendung von Kryoenergie.

Ein Schwerpunkt dieser retrospektiven Studie lag auf der Beurteilung der PV nach der Ablation vor allem hinsichtlich der Entstehung von PVS. Akute PVS infolge der Kryoenergieapplikation konnten ausgeschlossen werden. Die erhobenen CT-Daten belegen, dass bei segmentaler ostialer Anwendung von Kryoenergie mit einem fokalen Katheter auch langfristig kein erhöhtes Risiko für die Entstehung von PVS besteht. Auch andere Studien bestätigten diese Ergebnisse (29,51,83).

Im Gegensatz dazu treten bei der segmentalen ostialen Ablation mittels RF vereinzelt PVS auf (21,22), höhere Inzidenzen sind jedoch nicht ungewöhnlich bei bis zu 28% der behandelten Patienten (84-87). Das Risiko besteht vor allem nach Anwendung von RF innerhalb der Vene (86,88-90). Bei zirkumferentiellen Isolationen mit RF, die atrialseitig erfolgen, ist die Gefahr der Entstehung einer PVS folglich deutlich geringer (84,87,91,92). Obwohl die meisten PVS asymptomatisch sind (86,87,90), sollte ihre Entstehung vermieden werden, da auch dramatische klinische Verläufe möglich sind, die dann z.T. eine Intervention erfordern (88,89).

Diese Unterschiede zwischen Kryoenergie und RF hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens von PVS erklären sich durch die Art und Weise, in der sich die Gewebläsion ausbildet. Bei RF ist die Hyperthermie hauptsächlich für die Gewebszerstörung verantwortlich (79), die Hitze führt dabei zur Denaturierung von Proteinen. Die Hyperthermie entsteht an der Elektroden-Gewebe-Kontaktfläche durch direkte Widerstandserwärmung, im darunterliegenden Myokard durch Wärmeleitung (79). Am Myokard tritt eine irreversible Verletzung in vitro ab einem Temperaturbereich von 52°C - 55°C auf (93) und Temperaturen über 50°C führen zu einer irreversiblen Myokardkontraktur (94). Es kommt zu

einer Schrumpfung des Gewebes und an der Ablationsstelle zur Auflagerung von Thromben (26). Nach 4 bis 5 Tagen zeigen die Läsionen mikroskopisch eine zentrale Nekrose mit einem hämorrhagisch-inflammatorischen Randsaum (95). Ältere Läsionen bestehen aus narbigem Granulationsgewebe, das von Fett- und inflammatorischen Zellen durchsetzt ist (96). PVS durch ostiale Anwendung von RF sind ein typisches Beispiel für eine hypertherme Verletzung und resultieren aus einer Kombination aus Ödem, Endothelschädigung, Kollagen denaturierung und Schrumpfung (97), ihr Ausmaß ist abhängig von der eingesetzten Energie (98) und der Ausdehnung der Läsion (99). Da die Katheterspitze auch Kontakt zum umliegenden Blut hat, können bei RF-Ablationen unabhängig von der Heparin-Konzentration Koagel aus denaturierten aggregierten Serum- oder Zellproteinen mit oder ohne eingeschlossene Erythrozyten entstehen (100).

Im Gegensatz zu Hitze erhält Kälte die Proteinstruktur. Die Ausbildung einer Läsion ist bei Anwendung von Kryoenergie demzufolge anders als bei RF und basiert auf zwei Mechanismen, der direkten Zellverletzung und einer gefäßbedingten Gewebsverletzung (101). Die direkte Zellverletzung entsteht durch die Ausbildung einer intra- und extrazellulären Eisball-Bildung, wodurch Zellorganellen und die Zellmembran zerstört werden, was zum Zelltod führt. Während des Gefrierzyklus kommt es zur Vasokonstriktion und nach dem Auftauen zu einer hyperämischen Reaktion mit erhöhter Gefäßpermeabilität und Ödembildung, durch die Endothelschädigung zur Thrombozytenaggregation und Mikrothrombusformation. Die gestörte Mikrozirkulation führt zur Ausbildung einer ischämischen Nekrose. Kairy et al. (26) konnten zeigen, dass Kryoläsionen wesentlich weniger Endothelschäden und Thrombusapposition zeigen als RF-Läsionen. Anders als hypertherme Läsionen zeigen Kryoläsionen auch mikroskopisch eine scharfe Randbegrenzung und eine erhaltene extrazelluläre Architektur (26) ohne Kollagene denaturierung oder Kontraktionen. Eine Schrumpfung und dadurch bedingte Lumenminderung ist durch direkte Einwirkung von Kryoenergie im Bereich der PV deshalb nicht zu erwarten. Van Oeveren et al. (25) konnten zeigen, dass bei Anwendung von Kryoenergie die Schädigung der Blutzellen, die Aktivierung der Thrombozyten und die Ausbildung von Makromolekülen geringer sind als bei RF. Für die Reduktion von Komplikationen bei linksseitigen Prozeduren, insbesondere von zerebrovaskulären Ereignissen, ist dies in Kombination mit der geringeren Thrombusformation bedeutsam.

Ein weiterer Aspekt von Kryoablationen ist, dass ihre Anwendung schmerzfrei ist. Gerade bei langen Prozeduren kann der Einsatz von Sedativa und Analgetika sparsamer erfolgen (28), was die Risiken in Zusammenhang mit der Narkose reduziert.

Diese Vorteile der Kryoenergie sind von besonderem Interesse bei linksseitigen Ablationen, wo oft, z.B. bei der PVI, langdauernde Untersuchungen mit großflächigen Läsionen und häufigen Applikationen erforderlich sind.

4.5. Ausblick

Betrachtet man die Charakteristik der Läsionen durch Kryoenergie gegenüber RF (als derzeitigen Standard und stellvertretend für andere hypertherme Verfahren), kann man Kryoenergie als ideale und sichere Energiequelle ansehen. Es könnte erwartet werden, dass durch ihre Anwendung das Auftreten von PVS und thrombembolischen Komplikationen bei linksseitigen Untersuchungen drastisch gesenkt wird.

Der Einsatz von Kryoenergie an den PV in der hier vorgestellten Form wirft aber auch Fragen auf. Durch den hohen Blutfluss in der PV besteht eine erhebliche Wärmebelastung, die sich zwar nicht als unzureichende Gefriertemperatur an der Katheterspitze zeigt, sich aber in der Größe des Eisballes und damit in der Läsionstiefe und -größe widerspiegeln muss. Der Einfluss auf den permanenten Charakter einer solchen Läsion ist unklar, auch wenn unsere Daten dauerhafte Läsionen nahelegen. Die hier erhobenen Daten verdeutlichen auch Limitationen bei der klinischen Anwendung dieser theoretisch idealen Energiequelle bei Verwendung eines fokalen Katheters zur PVI. Für die Ausbildung einer permanenten Läsion durch Kryoenergie sind Applikationen über mehrere Minuten je Ablationslokalisierung erforderlich (101). Die Kombination aus wiederholten Katheterplatzierungen entlang des Ostiums der Vene an Stellen mit PV-Potentialen und Punkt-für-Punkt-Ablationen mit einer Dauer von jeweils mehreren Minuten verlängern die Untersuchungsdauer erheblich und limitieren den klinischen Einsatz von Kryoenergie in der hier vorgestellten Form.

Die daraus resultierende Strahlenbelastung bei Punkt-für-Punkt-Ablationen unter Verwendung eines fokalen Kryoablationskatheters verdeutlicht ein ähnliches Problem. Im Vergleich zu den genannten Studien mit RF und Einsatz eines dreidimensionalen Mappingsystems (74,75,102-104) sind die DLZ in unserer Untersuchung sehr lang. Die Platzierung des Katheters an die verschiedenen Lokalisationen um das PV-Ostium erfordert eine regelmäßige Durchleuchtung zur Lagekontrolle bis zu dem Moment, an dem der Eisball ausgebildet und der Katheter festgefroren ist. Die DLZ steigt damit durch diese technischen Erfordernisse an.

Um die attraktiven Vorteile der Kryoenergie zu nutzen, gleichzeitig aber diese Defizite hinsichtlich der langen Ablationsdauer, der verlängerten Untersuchungsdauer und der verstärkten Strahlenexposition zu vermeiden, wurden neue spezifische Kryokatheterlösungen, so genannte single shot devices, für die Behandlung der PV bei VHF entwickelt. Initiale Entwicklungen von zirkulären Kryoablationskathetern mit einem 64 mm langen Gefrierelement (105) setzten sich u.a. wegen fehlender Effektivität nicht durch. Gegenwärtig werden zur Kryoablation der PV hauptsächlich Ballonkatheter mit einem Ballon-Durchmesser von 23 mm oder 28 mm eingesetzt, mit denen durch eine (oder wenige) Applikation(en) eine fast zirkumferentielle ostiale Ablation erreicht werden kann (106-110). Die Erfolgsrate nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. 12 Monaten beträgt 74-77% bei paroxysmale VHF und 42-48% bei persistierendem VHF (102,106). Nichtrandomisierte Vergleiche von Kryoballonablationen zeigen eine ähnlich hohe Effektivität wie Ablationen mit RF-Systemen (102,111,112), direkte randomisierte Vergleiche liegen nicht vor.

Die Zahl der Gefrierzyklen pro Patient und die Kryoablationszeit je Vene kann mit dem Kryoballon deutlich reduziert werden (113-116). Mit einer Gesamtanzahl von ca. 9 Ablationen von jeweils etwa 4 bis 5 min Gefrierdauer können alle PV isoliert werden (115,117-120). Die gesamte Ablationszeit beträgt also etwa 40 bis 45 min (113,115,116).

Der Hauptgrund für Rezidive von VHF ist eine venoatriale Leitungserholung (121,122), die Schaffung einer effektiven Läsion ist also von entscheidender Bedeutung. Der hohe Blutfluss aus den PV erschwert die effektive Kryoablation (123,124) durch den wärmenden Effekt des Konvektionsflusses des Blutes. Die Zeit bis zum Erreichen einer Tiefsttemperatur bestimmt die Größe der Kryoläsion (123). Im Gegensatz dazu hat der Blutfluss bei RF-Energie einen kühlenden Effekt und trägt so zur Vergrößerung der Läsion bei (123,124). Diese Beobachtungen implizieren, dass bei Kryosystemen mit der Möglichkeit zur Unterbrechung des Blutflusses in den PV eine größere und permanente Läsion mit höherer Wahrscheinlichkeit erzielt werden kann (125). Mit Hilfe des Kryoballons kann diese Okklusion der PV erreicht und somit der Blutfluss komplett unterbrochen werden (116,126). Ein optimaler Kontakt des Ballons mit dem atrialen Gewebe um das PV-Ostium ist dafür Voraussetzung. Durch die fehlende Erwärmung können schneller niedrigere Temperaturen (127) und eine dauerhafte Isolation (114,128) erreicht werden. Auch das angrenzende atriale Gewebe kann transmural ablatiert werden (125).

Durch die direkte Visualisierung der Kryoballon-Okklusion der PV durch transösophageale Echokardiographie, ggf. unter zusätzlicher Nutzung von Druckmessungen in der PV kann die erfolgreiche Isolation mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden (116,126). Ähnliche Sicherheit ergibt sich aus dem Monitoring der Kryoballontemperatur und der Zeit bis zur erfolgreichen Venenisolation (127,128). Temperaturen unter -51 °C (127) und eine Isolation in weniger als 83 s (128) sind prädiktiv für eine dauerhafte Venenisolation. Alle visualisierenden (116,126), überwachenden (126,127) und elektrophysiologischen (113,128) Maßnahmen dienen dazu, unnötige zusätzliche Ablationen zu vermeiden sowie die Ablationszeit und die Untersuchungsdauer weiter zu reduzieren.

Neben der Untersuchungsdauer kann mit dem Kryoballon auch die DLZ verringert werden auf Werte ähnlich einer RF-Ablation (117,119,120,129) oder sogar weniger (104,107,113,115,116).

Es wurden neben dem Kryoballonkatheter weitere spezifische PV-Ablationskatheter auf der Basis anderer Energieformen entwickelt, z.B. ein zirkumferentieller Multielektroden-Ablationskatheter auf RF-Basis (130-132) oder ein Ballonkatheter auf Ultraschall-Basis (133,134). Hypertherme Läsionen (RF- und Ultraschall) bilden sich schneller aus. Bei diesen Techniken werden daher kürzere Ablationszeiten benötigt (131). Die Vorteile einer schnelleren Entstehung einer Läsion gegenüber der Kryoenergie und kürzere Ablationszeiten als beim Kryoballon wirken sich jedoch nicht wesentlich auf die Untersuchungszeiten und DLZ (130,131) aus, die ähnlich wie in den Kryoballonstudien sind (104,107,113,115,116). Auch bei Verwendung eines spezifischen PV-Ablationskatheters gibt es eine individuelle Lernkurve und die Verwendung steuerbarer Schleusen spielt eine entscheidende Rolle bei

der Verbesserung der PV-Isolationsrate (132).

Beim Kryoballon wird Distickstoffmonoxid als Kühlmittel eingesetzt, welches durch Verdunstung zu einer Abkühlung auf -80°C führt (135). Der Unterschied in den dokumentierten Ablationstemperaturen zwischen fokalem Katheter und Ballonkatheter ist durch die größere Oberfläche des Ballons im Vergleich zu einem fokalen Katheter bedingt und spiegelt nicht die Temperatur an der Kontaktfläche zwischen Katheter und Gewebe wider.

Die Kombination von Kryoenergie mit speziellen PV-Ablationskathetern, insbesondere dem Ballonkatheter, bietet somit eine Reihe von Vorteilen. Sie erlaubt mit wenigen Gefrierzyklen die Isolation aller PV, so dass Untersuchungsdauer und DLZ minimiert werden können. Dank Kryoenergie bleibt die Gewebearchitektur weitgehend erhalten und das Risiko für eine Thrombusauflagerung im Läsionsbereich ist gering.

Alle single-shot-devices wie Kryoballon oder zirkumferentieller Multielektroden-Ablationkatheter weisen auch einen oder mehrere der nachfolgend aufgeführten Nachteile auf, die zum Teil unabhängig von der verwendeten Energieform und eher durch das spezielle Katheterdesign bedingt sind. Die Nachteile des Kryoballon sollen genauer betrachtet werden.

Mit dem Kryoballon werden antrale Bereiche möglicherweise schlechter erreicht, so dass eventuelle Trigger aus diesen Bereichen nicht abladiert werden (136). Ein weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist, dass häufig nicht alle PV, vor allem durch die variable PV-Anatomie oder Vorhandensein eines gemeinsamen Ostiums bedingt, mit einer Ballongröße isoliert werden können. Eine variable PV-Anatomie bestätigte sich in mehreren Studien (137,138) bei 27 bis 60% der Patienten. Zum Teil gelingt die Isolation mit einer Ballongröße allein nur bei ca. 40% der Venen (102,107). Dann ist ein zweiter Ballonkatheter mit anderem Durchmesser (139) oder ein fokaler Ablationskatheter (106,107,110,117) erforderlich, um ähnlich hohe Isolationsraten wie im Rahmen der hier vorgestellten Studie von 95% zu erreichen. Die Untersuchungsdauer verlängert sich dadurch deutlich (110,129). Die zusätzlich erforderlichen Kathetermanipulationen erhöhen potentiell das Risiko für mechanische und thrombembolische Komplikationen.

Besondere Beachtung sollte die hohe Rate an meist temporären, zum Teil aber auch persistierenden Paresen des N. phrenicus bei der Ablation der septalen Venen mit dem Kryoballon finden (106,108,140). In anderen Studien mit Verwendung eines fokalen Kryoablationskatheters wurden keine Schädigungen des N. phrenicus berichtet (51), so dass man davon ausgehen muss, dass es sich eher um ein Ballon-spezifisches Problem als eine Folge der Kryoenergie selbst handelt. Besonders bei Verwendung des kleineren (23 mm) Ballons besteht dieses Risiko, da er weiter innerhalb der Vene und damit näher am N. phrenicus platziert werden kann. Die vollständige Okklusion der Vene verhindert eine Erwärmung des Zielgewebes und ermöglicht dadurch einen hohen Wirkungsgrad des Gefrierzyklus. Die erzielte niedrige Temperatur in Kombination mit der sehr großen Ablationsfläche im Vergleich zu einem fokalen Katheter kann den N. phrenicus in einem größeren Abschnitt und seiner gesamten Zirkumferenz affektieren mit der Folge einer Störung der Nervenleitung. Auch bei

Anwendung von Ballonverfahren mit Ultraschall und tiefen Gewebsläsionen kann es zur Schädigung des N. phrenicus kommen (134).

Im Gegensatz zu unseren Erfahrungen und denen anderer mit fokalen Kryoablationskathetern können nach Kryoballon-Ablationen der PV Stenosen auftreten (140,141), die wahrscheinlich entzündlich bedingt sind. Eine distale Ablationsposition und der Grad der Temperaturabkühlung scheinen wichtige Faktoren zu sein, die diese inflammatorische Kaskade bedingen und zur Stenose führen. Auch hier ist das Risiko bei Verwendung eines kleineren (23 mm) Ballons höher (142). Der Mechanismus der PVS-Entstehung bei Verwendung des Kryoballon muss noch weiter untersucht werden, um diese Komplikation zukünftig zu vermeiden und das günstige Sicherheitsprofil der Kryoenergie vollständig zu nutzen.

Viele Patienten haben außer VHF begleitende Arrhythmien wie VHFL oder linksatriale Tachykardien. Für die Behandlung dieser Herzrhythmusstörungen sind diese speziellen zirkumferentiellen oder Ballonkatheter nicht geeignet, hier wird ebenfalls ein zweiter fokaler Katheter benötigt.

Insgesamt überwiegen die Vorteile bei der Anwendung von Kryoenergie und spezialisierter Kryoablationskatheter, und hier insbesondere bei Anwendung des Kryoballons, zur PVI. Auch weniger erfahrenen Untersuchern ermöglicht dieses System auch dank des günstigen Sicherheitsprofils der Kryoenergie die breite Anwendung und eine schnelle, sichere und effektive Ablation, wenn das Risiko einer Parese des N. phrenicus und der PVS beachtet wird.

4.6. Schlussfolgerung

- (1) Die Kryoablation zur Behandlung von SVT und VHF ist effektiv und sicher.
- (2) Nach segmentaler PVI mit einem fokalen Kryoablationskatheter finden sich auch nach einem Jahr keine PVS.
- (3) Die hohe Erfolgsquote lässt die Schaffung einer permanenten Läsion durch die Anwendung von Kryoenergie bei Temperaturen unter -70°C vermuten.
- (4) Kryoenergie bietet eine sinnvolle Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien.
- (5) Die langen Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten bei Verwendung fokaler Kryoablationskatheter können mit Verbesserung der Technik, mit speziellen Katheterlösungen und mit zunehmender Erfahrung der Untersucher reduziert werden.

4.7. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 103 Patienten mit supraventrikulären Arrhythmien einschließlich VHF behandelt.

Die akute Effektivität der Kryoablation betrug 97% (100/103 Patienten). Eine erfolgreiche Ablation konnte bei 41/43 Patienten mit VHF und bei 59/60 Patienten mit rechtsatrialen Arrhythmien durchgeführt werden. Nach einer Nachbeobachtungszeit von einem Jahr zeigten 71% (n=29) der Patienten mit VHF einen klinischen Erfolg. Bei den rechtsatrialen Arrhythmien blieben 88,1% (n=52) der Patienten ohne Rezidiv der behandelten Arrhythmie.

Die Katheterkryoablation mit dem hier eingesetzten System ist effektiv und sicher in der Behandlung von supraventrikulären Arrhythmien inklusive VHF. Die niedrigen Gefriertemperaturen lassen angesichts der hohen Effektivität eine permanente Läsion erwarten.

Auch ein Jahr nach der segmentalen PVI zeigten sich keine PVS. Initial ineffektive Antiarrhythmika konnten wieder zur medikamentösen Therapie genutzt werden.

Die langen Untersuchungs- und Durchleuchtungszeiten bei Anwendung eines fokalen Kryoablationskatheters spiegeln die Lernkurve bei den initialen Erfahrungen mit einem neuen Kryoablationssystem und die technischen Limitierungen bei einer Punkt-für-Punkt Ablation mit einem System wider, welches lange und wiederholte Applikationen erfordert. Sie verdeutlichen den Bedarf an neuen technischen Lösungen und spezialisierten Katheterdesigns in der Behandlung komplexer Arrhythmien.

Literaturverzeichnis

1. U.S. Department of Health & Human Services (DHHS): Centers for Disease Control Vital and Health Statistics. Current estimates from the National Health Interview Survey (1996). Publication No. (PHS) 99-1528. 1999.
2. Orejarena LA, Vidaillet H Jr, DeStefano F, et al. Paroxysmal supraventricular tachycardia in the general population. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:150-7.
3. Baine WB, Yu W, Weis KA. Trends and outcomes in the hospitalization of older Americans for cardiac conduction disorders or arrhythmias, 1991-1998. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:763-70.
4. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2010; 31:2369–2429
5. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119–125.
6. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949–953.
7. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1534–1539.
8. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. A population-based study of the longterm risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/ Paisley study. *Am J Med* 2002;113:359–364.
9. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31: 967–975.
10. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946-952.
11. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2007;28:2803–2817. 14 Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GY. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1–e19.
12. Jenkins LS, Buben RS. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Cardiol Clin*. 1996;14:597-606.

- 13 Iturralde Torres P, Colín Lizalde L, Kershenovich S, García Moreno J, Marroquín O, Cordero A, Lara S, González Herмосillo JA. Radiofrequency ablation in the treatment of supraventricular tachyarrhythmia. Experience with 500 consecutive patients. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1995;65:503-19.
- 14 Weerasooriya HR, Murdock CJ, Harris AH, Davis MJ. The cost-effectiveness of treatment of supraventricular arrhythmias related to an accessory atrioventricular pathway: comparison of catheter ablation, surgical division and medical treatment. *Aust N Z J Med.* 1994;24:161-7.
- 15 Chalvidan T, Cellarier G, Deharo JC, Colin R, Savon N, Barra N, Peyre JP, Djiane P. His-Purkinje system reentry as a proarrhythmic effect of flecainide. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2000;23:530-3.
- 16 Cheng CH, Sanders GD, Hlatky MA, Heidenreich P, McDonald KM, Lee BK, Larson MS, Owens DK. Cost-effectiveness of radiofrequency ablation for supraventricular tachycardia. *Ann Intern Med.* 2000;133:864-76.
- 17 Blomström-Lundqvist C, Scheinman MM, Aliot EM, Alpert JS, Calkins H, Camm AJ, Campbell WB, Haines DE et al. European Society of Cardiology Committee, NASPE-Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias--executive summary. a report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the European society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias) developed in collaboration with NASPE-Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1493-531.
- 18 Drago F, Russo MS, Marazzi R, Salerno-Uriarte JA, Silvetti MS, De Ponti R. Atrial tachycardias in patients with congenital heart disease: a minimally invasive simplified approach in the use of three-dimensional electroanatomic mapping. *Europace.* 2011;13:689-95.
- 19 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) The Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1996;17:82-8.
- 20 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.* 1993;14:1644-53.
- 21 Katritsis DG, Ellenbogen KA, Panagiotakos DB, Giazitzoglou E, Karabinos I, Papadopoulos A, Zambartas C, Anagnostopoulos CE. Ablation of superior pulmonary veins compared to ablation of all four pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15:641-5.
- 22 Bertaglia E, Zoppo F, Tondo C, Colella A, Mantovan R, Senatore G, Bottoni N, Carreras G, Corò L, Turco P, Mantica M, Stabile G. Early complications of pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation: a multicenter prospective registry on procedural safety. *Heart Rhythm.* 2007;4:1265-71.
- 23 Camm J, Ward DE, Spurrell RA, Rees GM. Cryothermal mapping and cryoablation in the treatment of refractory cardiac arrhythmias. *Circulation.* 1980;62:67-74.
- 24 Bredikis J, Bukauskas F, Zebrauskas R, Sakalauskas J, Loschilov V, Nevsky V, Bredikis A, Liakas R. Cryosurgical ablation of right parietal and septal accessory atrioventricular

- connections without the use of extracorporeal circulation. A new surgical technique. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985;90:206-11.
- 25 van Oeveren W, Crijns HJ, Korteling BJ, Wegereef EW, Haan J, Tigchelaar I, Hoekstra A. Blood damage, platelet and clotting activation during application of radiofrequency or cryoablation catheters: a comparative in vitro study. *J Med Eng Technol.* 1999;23:20-5.
- 26 Khairy P, Chauvet P, Lehmann J, Lambert J, Macle L, Tanguay JF, Sirois MG, Santoianni D, Dubuc M. Lower incidence of thrombus formation with cryoenergy versus radiofrequency catheter ablation. *Circulation.* 2003;107:2045-50.
- 27 Drago F, Russo MS, Silvetti MS, De Santis A, Onofrio MT. 'Time to effect' during cryomapping: a parameter related to the long-term success of accessory pathways cryoablation in children. *Europace.* 2009;11:630-4.
- 28 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.* 2003;107:1250-2.
- 29 Wong T, Markides V, Peters NS, Davies DW. Percutaneous pulmonary vein cryoablation to treat atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2004;11:117-26.
- 30 Josephson ME: Supraventricular tachycardias. In Josephson ME ed: *Clinical Cardiac Electrophysiology: Techniques and Interpretations.* pp 167-274. Second Edition. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993.
- 31 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.* 1992;85:2162-75.
- 32 Tada H, Oral H, Sticherling C, Chough SP, Baker RL, Wasmer K, Pelosi F Jr, Knight BP, Strickberger SA, Morady F. Double potentials along the ablation line as a guide to radiofrequency ablation of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:750-5.
- 33 De Ponti R, Zardini M, Storti C, Longobardi M, Salerno-Uriarte JA. Trans-spetal catheterization for radiofrequency catheter ablation of cardiac arrhythmias: results and safety of a simplified method. *Eur Heart J* 1998;19:943-50.
- 34 Trabold T, Küttner A, Heuschmid M, Burgstahler C, Mewis C, Kopp AF, Schröder S, Köhlkamp V, Claussen CD. Visualization of pulmonary vein stenosis after radio frequency ablation for treatment of atrial fibrillation using multidetector computed tomography with retrospective gating. *Rofo.* 2003;175:89-93.
- 35 Maksimović R, Scholten MF, Cademartiri F, Jordaens LJ, Pattynama PM. Sixteen multidetector row computed tomography of pulmonary veins: 3-months' follow-up after treatment of paroxysmal atrial fibrillation with cryothermal ablation. *Eur Radiol.* 2005;15:1122-7.
- 36 Pérez FJ, Schubert CM, Parvez B, Pathak V, Ellenbogen KA, Wood MA. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2:393-401.

- 37 Malmborg H, Lönnerholm S, Lundqvist CB. A prospective randomised comparison of large-tip cryoablation and 8-mm-tip radiofrequency catheter ablation of atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;24:127-31.
- 38 Feld GK, Daubert JP, Weiss R, Miles WM, Pelkey W; Cryoablation Atrial Flutter Efficacy Trial Investigators. Acute and long-term efficacy and safety of catheter cryoablation of the cavotricuspid isthmus for treatment of type 1 atrial flutter. *Heart Rhythm.* 2008;5:1009-14.
- 39 Kuniss M, Kurzidim K, Greiss H, Berkowitsch A, Sperzel J, Hamm C, Pitschner HF. Acute success and persistence of bidirectional conduction block in the cavotricuspid isthmus one month post cryocatheter ablation of common atrial flutter. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29:146-52.
- 40 Montenero AS, Bruno N, Antonelli A, Mangiameli D, Barbieri L, Andrew P, Zumbo F. Comparison between a 7 French 6 mm tip cryothermal catheter and a 9 French 8 mm tip cryothermal catheter for cryoablation treatment of common atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;13:59-69.
- 41 Collins NJ, Barlow M, Varghese P, Leitch J. Cryoablation versus radiofrequency ablation in the treatment of atrial flutter trial (CRAAFT). *J Interv Card Electrophysiol.* 2006;16:1-5.
- 42 Kuniss M, Vogtmann T, Ventura R, Willems S, Vogt J, Grönefeld G, Hohnloser S, Zrenner B, Erdogan A, Klein G, Lemke B, Neuzner J, Neumann T, Hamm CW, Pitschner HF. Prospective randomized comparison of durability of bidirectional conduction block in the cavotricuspid isthmus in patients after ablation of common atrial flutter using cryotherapy and radiofrequency energy: the CRYOTIP study. *Heart Rhythm.* 2009;6:1699-705.
- 43 Andrew P, Hamad Y, Jerat S, Montenero A, O'Connor S. Approaching a decade of cryo catheter ablation for type 1 atrial flutter--a meta-analysis and systematic review. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;32:17-27.
- 44 Montenero AS, Bruno N, Zumbo F, Antonelli A, Fiocca L, Barbieri L, De Bernardi F, Andrew P, Affinito V. Cryothermal ablation treatment of atrial flutter--experience with a new 9 French 8 mm tip catheter. *J Interv Card Electrophysiol.* 2005;12:45-54.
- 45 Montenero AS, Bruno N, Antonelli A, Mangiameli D, Barbieri L, Zumbo F, Andrew P. Low clinical recurrence and procedure benefits following treatment of common atrial flutter by electrogram-guided hot spot focal cryoablation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006;15:83-92.
- 46 Manusama R, Timmermans C, Pison L, Philippens S, Perez D, Rodriguez LM. Typical atrial flutter can effectively be treated using single one-minute cryoapplications: results from a repeat electrophysiological study. *J Interv Card Electrophysiol.* 2009;26:65-72.
- 47 O'Hara GE, Philippon F, Champagne J, Blier L, Molin F, Côté JM, Nault I, Sarrazin JF, Gilbert M. Catheter ablation for cardiac arrhythmias: a 14-year experience with 5330 consecutive patients at the Quebec Heart Institute, Laval Hospital. *Can J Cardiol.* 2007;23 Suppl B:67B-70B.
- 48 Maggi R, Quartieri F, Donato P, Bottoni N, Solano A, Lolli G, Tomasi C, Croci F, Oddone D, Puggioni E, Menozzi C, Brignole M. Seven-year follow-up after catheter ablation of atrioventricular nodal re-entrant tachycardia. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006;7:39-44.
- 49 Shafquat A, Imdad A, Khalid S, Jamal SZ. Cardiac electrophysiology studies and ablations for treatment of supraventricular arrhythmias--an initial experience from Karachi. *J Pak Med Assoc.* 2011;61:173-5.

- 50 Spector P, Reynolds MR, Calkins H, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2009;104:671-7.
- 51 Rodriguez LM, Geller JC, Tse HF, Timmermans C, Reek S, Lee KL, Ayers GM, Lau CP, Klein HU, Crijns HJ. Acute results of transvenous cryoablation of supraventricular tachycardia (atrial fibrillation, atrial flutter, Wolff-Parkinson-White syndrome, atrioventricular nodal reentry tachycardia). *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13:1082-9.
- 52 Bastani H, Insulander P, Schwieler J, Tabrizi F, Braunschweig F, Kennebäck G, Drca N, Jensen-Urstad M. Cryoablation of superoparaseptal and septal accessory pathways: a single centre experience. *Europace.* 2010;12:972-7.
- 53 Friedman PL, Dubuc M, Green MS, Jackman WM, Keane DT, Marinchak RA, Nazari J, Packer DL, Skanes A, Steinberg JS, Stevenson WG, Tchou PJ, Wilber DJ, Worley SJ. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective "frosty" trial. *Heart Rhythm.* 2004;1:129-38.
- 54 Bar-Cohen Y, Cecchin F, Alexander ME, Berul CI, Triedman JK, Walsh EP. Cryoablation for accessory pathways located near normal conduction tissues or within the coronary venous system in children and young adults. *Heart Rhythm.* 2006;3:253-8.
- 55 Gist KM, Bockoven JR, Lane J, Smith G, Clark JM. Acute success of cryoablation of left-sided accessory pathways: a single institution study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:637-42.
- 56 Chan NY, Choy CC, Lau CL, Lo YK, Chu PS, Yuen HC, Choi YC, Lau ST. Cryoablation versus radiofrequency ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: patient pain perception and operator stress. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:2-7.
- 57 Nakagawa H, Jackman WM. Catheter Ablation of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia. *Circulation* 2007;116:2465-2478
- 58 Calkins H, Yong P, Miller JM, Olshansky B, Carlson M, Saul JP, Huang SK, Liem LB, Klein LS, Moser SA, Bloch DA, Gillette P, Prystowsky E. Catheter ablation of accessory pathways, atrioventricular nodal reentrant tachycardia, and the atrioventricular junction: final results of a prospective, multicenter clinical trial. The Atakr Multicenter Investigators Group. *Circulation.* 1999;99:262-70.
- 59 Feldman A, Voskoboinik A, Kumar S, Spence S, Morton JB, Kistler PM, Sparks PB, Vohra JK, Kalman JM. Predictors of acute and long-term success of slow pathway ablation for atrioventricular nodal reentrant tachycardia: a single center series of 1,419 consecutive patients. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:927-33
- 60 Drago F, Silvetti MS, De Santis A, Grutter G, Andrew P. Lenghtier cryoablation and a bonus cryoapplication is associated with improved efficacy for cryothermal catheter ablation of supraventricular tachycardias in children. *J Interv Card Electrophysiol.* 2006;16:191-8.
- 61 Magnin-Poull I, De Chillou C, Miljoen H, Andronache M, Aliot E. Mechanisms of right atrial tachycardia occurring late after surgical closure of atrial septal defects. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:681-7.
- 62 Mikhaylov E, Gureev S, Szili-Torok T, Lebedev D. Atypical atrial flutter in a patient with atrial septal defect without previous surgery: the role of septal defect as a part of the arrhythmia substrate. *Europace.* 2009;11:1705-8.

- 63 Walsh EP, Saul JP, Hulse JE, et al. Transcatheter ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients using radiofrequency current. *Circulation* 1992;86:1138-46.
- 64 Man KC, Knight B, Tse HF, et al. Radiofrequency catheter ablation of inappropriate sinus tachycardia guided by activation mapping. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:451-7.
- 65 Shen WK. Modification and ablation for inappropriate sinus tachycardia: current status. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6:349-55.
- 66 Wolber T, On CJ, Brunckhorst C, Schmied C, Steffel J, Lüscher TF, Duru F. Patient satisfaction and clinical outcome following outpatient radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia. *SwissMedWkly* 2010;140:52–56
- 67 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 re-entrant tachycardia: a prospective randomized pilot study. *Eur Heart J.* 2004;25:2226-31.
- 68 Parvez B, Goldberg SM, Pathak V, Schubert CM, Wood MA. Time to electrode rewarming after cryoablation predicts lesion size. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:845-8.
- 69 Rodriguez LM, Leunissen J, Hoekstra A et al. Transvenous cold mapping and cryoablation *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1998;9:1055-1061
- 70 Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation: Mechanisms and Implications. 2008;1:62-73; *Circ Arrhythm Electrophysiol*
- 71 Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allessie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: a study in awake chronically instrumented goats. *Circulation.* 1995;92:1954 – 1968.
- 72 Hoyt RH, Wood M, Daoud E, Feld G, Sehra R, Pelkey W, Kay GN, Calkins H; U.S. CryoCor Investigators. Transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation: results of a feasibility study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28 Suppl 1:S78-82.
- 73 Tse HF, Lau CP. Impact of duration of cryothermal application on clinical efficacy of pulmonary vein isolation using transvenous cryoablation. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2005;28:839-43.
- 74 Oral H, Knight BP, Tada H, Ozaydin M, Chugh A, Hassan S, Scharf C, Lai SW, Greenstein R, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation.* 2002;105:1077-81.
- 75 Oral H, Scharf C, Chugh A, Hall B, Cheung P, Good E, Veerareddy S, Pelosi F Jr, Morady F. Catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: segmental pulmonary vein ostial ablation versus left atrial ablation. *Circulation.* 2003;108:2355-60.
- 76 Oral H, Knight BP, Ozaydin M, Chugh A, Lai SW, Scharf C, Hassan S, Greenstein R, Han JD, Pelosi F Jr, Strickberger SA, Morady F. Segmental ostial ablation to isolate the pulmonary veins during atrial fibrillation: feasibility and mechanistic insights. *Circulation.* 2002;106:1256-62.

- 77 Kato R, Lickfett L, Meininger G, Dickfeld T, Wu R, Juang G, Angkeow P, LaCorte J, Bluemke D, Berger R, Halperin HR, Calkins H. Pulmonary vein anatomy in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: lessons learned by use of magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:2004-10.
- 78 Adragão P, Cavaco D, Aguiar C, Palos J, Morgado F, Ribeiras R, Abecasis M, Neves J, Bonhorst D, Seabra-Gomes R. Ablation of pulmonary vein foci for the treatment of atrial fibrillation; percutaneous electroanatomical guided approach. *Europace*. 2002;4:391-9.
- 79 Haines DE, Watson DD. Tissue heating during radiofrequency catheter ablation: a thermodynamic model and observations in isolated perfused and superfused canine right ventricular free wall. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1989;12:962-76.
- 80 Tsao HM, Wu MH, Huang BH, Lee SH, Lee KT, Tai CT, Lin YK, Hsieh MH, Kuo JY, Lei MH, Chen SA. Morphologic remodeling of pulmonary veins and left atrium after catheter ablation of atrial fibrillation: insight from long-term follow-up of three-dimensional magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005;16:7-12.
- 81 Ueda M, Tada H, Kurosaki K, Itoi K, Koyama K, Naito S, Ito S, Komuro I, Oshima S, Taniguchi K. Pulmonary vein morphology before and after segmental isolation in patients with atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2005;28:944-53.
- 82 Ouyang F, Bänsch D, Ernst S, Schaumann A, Hachiya H, Chen M, Chun J, Falk P, Khanedani A, Antz M, Kuck KH. Complete isolation of left atrium surrounding the pulmonary veins: new insights from the double-Lasso technique in paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2004;110:2090-6.
- 83 Tse HF, Reek S, Timmermans C, Lee KL, Geller JC, Rodriguez LM, Ghaye B, Ayers GM, Crijns HJ, Klein HU, Lau CP. Pulmonary vein isolation using transvenous catheter cryoablation for treatment of atrial fibrillation without risk of pulmonary vein stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:752-8.
- 84 Tan HB, Yang XL, Wen XT. Efficacy and safety of segmental pulmonary vein isolation and circumferential pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: a comparative study. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009;29:128-32.
- 85 Pürerfellner H, Aichinger J, Martinek M, Nesser HJ, Janssen J. Short- and long-term experience in pulmonary vein segmental ostial ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2006;6:6-16.
- 86 Arentz T, Jander N, von Rosenthal J, Blum T, Fürmaier R, Görnandt L, Josef Neumann F, Kalusche D. Incidence of pulmonary vein stenosis 2 years after radiofrequency catheter ablation of refractory atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2003;24:963-9.
- 87 Tamborero D, Mont L, Nava S, de Caralt TM, Molina I, Scalise A, Perea RJ, Bartholomay E, Berruezo A, Matiello M, Brugada J. Incidence of pulmonary vein stenosis in patients submitted to atrial fibrillation ablation: a comparison of the Selective Segmental Ostial Ablation vs the Circumferential Pulmonary Veins Ablation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;14:21-5.
- 88 Robbins IM, Colvin EV, Doyle TP, Kemp WE, Loyd JE, McMahon WS, Kay GN. Pulmonary vein stenosis after catheter ablation of atrial fibrillation. *Circulation*. 1998;98:1769-75.
- 89 Scanavacca MI, Kajita LJ, Vieira M, Sosa EA. Pulmonary vein stenosis complicating catheter ablation of focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000;11:677-81.

- 90 Yu WC, Hsu TL, Tai CT, Tsai CF, Hsieh MH, Lin WS, Lin YK, Tsao HM, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Acquired pulmonary vein stenosis after radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12:887-92.
- 91 Maeda S, Iesaka Y, Otomo K, Uno K, Nagata Y, Suzuki K, Hachiya H, Goya M, Takahashi A, Fujiwara H, Isobe M. No severe pulmonary vein stenosis after extensive encircling pulmonary vein isolation: 12-month follow-up with 3D computed tomography. *Heart Vessels*. 2011;26:440-8.
- 92 Lee G, Sparks PB, Morton JB, Kistler PM, Vohra JK, Medi C, Rosso R, Teh A, Halloran K, Kalman JM. Low risk of major complications associated with pulmonary vein antral isolation for atrial fibrillation: results of 500 consecutive ablation procedures in patients with low prevalence of structural heart disease from a single center. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:163-8.
- 93 Whayne JG, Nath S, Haines DE. Microwave catheter ablation of myocardium in vitro. Assessment of the characteristics of tissue heating and injury. *Circulation*. 1994;89:2390-5.
- 94 Nath S, Lynch C III, Whayne JG, et al. Calcium overload: The mechanism for acute myocellular injury during radiofrequency catheter ablation? *Circulation* 1993;88:I-399 (abstr)
- 95 Huang SK, Bharati S, Graham AR, Lev M, Marcus FI, Odell RC. Closed chest catheter desiccation of the atrioventricular junction using radiofrequency energy--a new method of catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:349-58.
- 96 Huang SK, Bharati S, Lev M, Marcus FI. Electrophysiologic and histologic observations of chronic atrioventricular block induced by closed-chest catheter desiccation with radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987;10:805-16.
- 97 Kok LC, Everett TH 4th, Akar JG, Haines DE. Effect of heating on pulmonary veins: how to avoid pulmonary vein stenosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:250-4.
- 98 Pürerfellner H, Cihal R, Aichinger J, Martinek M, Nesser HJ. Pulmonary vein stenosis by ostial irrigated-tip ablation: incidence, time course, and prediction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14:158-64.
- 99 Dill T, Neumann T, Ekinci O, Breidenbach C, John A, Erdogan A, Bachmann G, Hamm CW, Pitschner HF. Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:845-50.
- 100 Demolin JM, Eick OJ, Münch K, Koullick E, Nakagawa H, Wittkamp FH. Soft thrombus formation in radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2002;25:1219-22.
- 101 Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology*. 1998;37:171-86.
- 102 Kojodjojo P, O'Neill MD, Lim PB, Malcolm-Lawes L, Whinnett ZI, Salukhe TV, Linton NW, Lefroy D, Mason A, Wright I, Peters NS, Kanagaratnam P, Davies DW. Pulmonary venous isolation by antral ablation with a large cryoballoon for treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation: medium-term outcomes and non-randomised comparison with pulmonary venous isolation by radiofrequency ablation. *Heart*. 2010;96:1379-84.
- 103 Liu X, Long D, Dong J, Hu F, Yu R, Tang R, Fang D, Hao P, Lu C, Liu X, He X, Liu X, Ma C. Is circumferential pulmonary vein isolation preferable to stepwise segmental pulmonary vein isolation for patients with paroxysmal atrial fibrillation? *Circ J*. 2006;70:1392-7.

- 104 Sorgente A, Chierchia GB, Capulzini L, Yazaki Y, Muller-Burri A, Bayrak F, Sarkozy A, de Asmundis C, Paparella G, Brugada P. Atrial Fibrillation Ablation: A Single Center Comparison Between Remote Magnetic Navigation, Cryoballoon and Conventional Manual Pulmonary Vein Isolation. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal* 2010;10:486-495.
- 105 Skanes AC, Jensen SM, Papp R, Li J, Yee R, Krahn AD, Klein GJ. Isolation of pulmonary veins using a transvenous curvilinear cryoablation catheter: feasibility, initial experience, and analysis of recurrences. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:1304-8.
- 106 Neumann T, Vogt J, Schumacher B, Dorszewski A, Kuniss M, Neuser H, Kurzidim K, Berkowitsch A, Koller M, Heintze J, Scholz U, Wetzel U, Schneider MA, Horstkotte D, Hamm CW, Pitschner HF. Circumferential pulmonary vein isolation with the cryoballoon technique results from a prospective 3-center study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:273-8.
- 107 Defaye P, Kane A, Chaib A, Jacon P. Efficacy and safety of pulmonary veins isolation by cryoablation for the treatment of paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2011;13:789-95.
- 108 Kubala M, Hermida JS, Nadji G, Quenum S, Traulle S, Jarry G. Normal Pulmonary Veins Anatomy is Associated with Better AF-Free Survival after Cryoablation as Compared to Atypical Anatomy with Common Left Pulmonary Vein. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34:837-43.
- 109 Nadji G, Hermida JS, Kubala M, Quenum S, Mouquet V, Traullé S, Leborgne L, Jarry G. Dual balloon size strategy for cryoisolation of the pulmonary veins in patients with atrial fibrillation: comparison of 23 and 28mm diameter cryoballoons. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:70-6.
- 110 Kühne M, Schaer B, Ammann P, Suter Y, Osswald S, Sticherling C. Cryoballoon ablation for pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Swiss Med Wkly.* 2010;140:214-21
- 111 Kühne M, Suter Y, Altmann D, Ammann P, Schaer B, et al. Cryoballoon versus radiofrequency catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation: biomarkers of myocardial injury, recurrence rates and pulmonary vein reconnection patterns. *Heart Rhythm* 2010;7:1770–1776.
- 112 Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, et al. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:1343–1348.
- 113 Tang M, Kriatselis C, Nedios S, Ye G, Roser M, Fleck E, Gerds-Li JH. *J Cardiovasc Electrophysiol.* A novel cryoballoon technique for mapping and isolating pulmonary veins: a feasibility and efficacy study. 2010;21:626-31.
- 114 Ahmed H, Neuzil P, Skoda J, D'Avila A, Donaldson DM, Laragy MC, Reddy VY. The permanency of pulmonary vein isolation using a balloon cryoablation catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:731-7.
- 115 Schmidt M, Daccarett M, Marschang H, Ritscher G, Turschner O, Brachmann J, Rittger H. Intracardiac echocardiography improves procedural efficiency during cryoballoon ablation for atrial fibrillation: a pilot study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:1202-7.
- 116 Siklódy CH, Minners J, Allgeier M, Allgeier HJ, Jander N, Weber R, Schiebeling-Römer J, Neumann FJ, Kalusche D, Arentz T. Cryoballoon pulmonary vein isolation guided by

- transesophageal echocardiography: novel aspects on an emerging ablation technique. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20:1197-1202.
- 117 Malmberg H, Lönnerholm S, Blomström-Lundqvist C. Acute and clinical effects of cryoballoon pulmonary vein isolation in patients with symptomatic paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Europace.* 2008;10:1277-80.
- 118 Mansour M, Forleo GB, Pappalardo A, Barrett C, Heist EK, Avella A, Bencardino G, Dello Russo A, Casella M, Ruskin JN, Tondo C. Combined use of cryoballoon and focal open-irrigation radiofrequency ablation for treatment of persistent atrial fibrillation: results from a pilot study. *Heart Rhythm.* 2010;7:452-8.
- 119 Van Belle Y, Janse P, Theuns D, Szili-Torok T, Jordaens L. One year follow-up after cryoballoon isolation of the pulmonary veins in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:1271–1276.
- 120 Chun KRJ, Schmidt B, Metzner A, Tilz R, Zerm T, Köster I, Fürnkranz A, Koektuerk B, Konstantinidou M, Antz M, Ouyang F, Kuck KH. The ‘single big cryoballoon’ technique for acute pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a prospective observational single centre study. *European Heart Journal* 2009;30:699–709.
- 121 Verma A, Kilicaslan F, Pisano E, Marrouche NF, Fanelli R, Brachmann J, Geunther J, Potenza D, Martin DO, Cummings J, Burkhardt JD, Saliba W, Schweikert RA, Natale A. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation.* 2005;112:627-35.
- 122 Noguchi H, Kumagai K, Yasuda T, Ogawa M, Tojo H, Saku K. Conduction recovery after pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. *Circ J.* 2005;69:65-8.
- 123 Pilcher TA, Saul JP, Hlavacek AM, Haemmerich D. Contrasting effects of convective flow on catheter ablation lesion size: cryo versus radiofrequency energy. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2008;31:300-7.
- 124 Haemmerich D, Pilcher TA. Convective cooling affects cardiac catheter cryoablation and radiofrequency ablation in opposite directions. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:1499-502.
- 125 Avitall B, Urboniene D, Rozmus G, Lafontaine D, Helms R, Urbonas A. New cryotechnology for electrical isolation of the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003;14:281-6.
- 126 Siklódy CH, Minners J, Allgeier M, Allgeier HJ, Jander N, Keyl C, Weber R, Schiebeling-Römer J, Kalusche D, Arentz T. Pressure-guided cryoballoon isolation of the pulmonary veins for the treatment of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21:120-5.
- 127 Fürnkranz A, Köster I, Chun KR, Metzner A, Mathew S, Konstantinidou M, Ouyang F, Kuck KH. Cryoballoon temperature predicts acute pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm.* 2011;8:821-5.
- 128 Dorwarth U, Schmidt M, Wankerl M, Krieg J, Straube F, Hoffmann E. Pulmonary vein electrophysiology during cryoballoon ablation as a predictor for procedural success. *J Interv Card Electrophysiol.* 2011;32:205-11
- 129 Van Belle Y, Janse P, Rivero-Ayerza MJ, et al. Pulmonary vein isolation using an occluding cryoballoon for circumferential ablation: feasibility, complications, and short-term outcome. *Eur Heart J* 2007; 28:2231–2237.

- 130 Bittner A, Mönning G, Zellerhoff S, Pott C, Köbe J, Dechering D, Milberg P, Wasmer K, Eckardt L. Randomized study comparing duty-cycled bipolar and unipolar radiofrequency with point-by-point ablation in pulmonary vein isolation. *Heart Rhythm*. 2011;8:1383-90.
- 131 Wieczorek M, Hoeltgen R, Brueck M, Bandorski D, Akin E, Salili AR. Pulmonary Vein Isolation by Duty-Cycled Bipolar and Unipolar Antrum Ablation using a Novel Multielectrode Ablation Catheter System: First Clinical Results. *J Interv Card Electrophysiol*. 2010;27:23-31.
- 132 Brunelli M, Raffa S, Große A, Wauters K, Menoni S, Schreiber M, Geller JC. Influence of the anatomic characteristics of the pulmonary vein ostium, the learning curve, and the use of a steerable sheath on success of pulmonary vein isolation with a novel multielectrode ablation catheter. *Europace*. 2011 Oct 23. [Epub ahead of print]
- 133 Nakagawa H, Antz M, Wong T, Schmidt B, Ernst S, Ouyang F, Vogtmann T, Wu R, Yokoyama K, Lockwood D, Po SS, Beckman KJ, Davies DW, Kuck KH, Jackman WM. Initial experience using a forward directed, high-intensity focused ultrasound balloon catheter for pulmonary vein antrum isolation in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:136-44.
- 134 Schmidt B, Antz M, Ernst S, Ouyang F, Falk P, Chun JK, Kuck KH. Pulmonary vein isolation by high-intensity focused ultrasound: first-in-man study with a steerable balloon catheter. *Heart Rhythm*. 2007;4:575-84.
- 135 Khairy P, Dubuc M. Transcatheter cryoablation part I: preclinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008;31:112-20.
- 136 Reddy VY, Neuzil P, d'Avila A, Laragy M, Malchano ZJ, Kralovec S, Kim SJ, Ruskin JN. Balloon catheter ablation to treat paroxysmal atrial fibrillation: what is the level of pulmonary venous isolation? *Heart Rhythm*. 2008;5:353-60.
- 137 Thorning C, Hamady M, Liaw JV, Juli C, Lim PB, Dhawan R, Peters NS, Davies DW, Kanagaratnam P, O'Neill MD, Wright AR. CT evaluation of pulmonary venous anatomy variation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Clin Imaging*. 2011;35:1-9.
- 138 Anselmino M, Blandino A, Beninati S, Rovera C, Boffano C, Belletti M, Caponi D, Scaglione M, Cesarani F, Gaita F. Morphologic analysis of left atrial anatomy by magnetic resonance angiography in patients with atrial fibrillation: a large single center experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22:1-7.
- 139 Vogt J, Heintze J, Gutleben KJ, Muntean BG, Vlachoianis M, Vogler D, Horstkotte D, Noelker G. Long-term success liability and impact of balloon size strategy on antral cryo isolation of pulmonary veins. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:E133
- 140 Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Ahmed D, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology meeting 2010: DOSE, ASPIRE, CONNECT, STICH, STOP-AF, CABANA, RACE II, EVEREST II, ACCORD, and NAVIGATOR. *Eur J Heart Fail*. 2010 Jun;12:623-9.
- 141 Hung-Kei Li; Susan B Johnson; Douglas L Packer. Does Pulmonary Vein Stenosis Occur with Aggressive Cryoablation? Abstract 21190: AHA Scientific Session 2010.

- 142 Gerstenfeld EP. New technologies for catheter ablation of atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011;13:393-401.

Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H.U. Klein für die Überlassung des Themas sowie die Betreuung und Unterstützung meiner Doktorarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. S. Reek und Prof. Dr. med. C. Geller für die konstruktive, fachliche und motivierende Unterstützung und Anleitung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Vor allem meiner Frau, meinen Eltern und meinen Freunden danke ich für die fortwährende Motivation und das entgegengebrachte Vertrauen.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke- Universität Magdeburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Langzeitresultate nach Kryoablation von supraventrikulären Tachykardien inklusive Vorhofflimmern

im Zentrum Innere Medizin in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

mit Unterstützung durch Herrn PD. Dr. med. S. Reek und Herrn Prof. Dr. med. C. Geller

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Rostock, den 15. 01. 2012

Ralph Schneider

Darstellung des Bildungsweges**Persönliche Angaben**

Name: Ralph Schneider
 geb. am: 23. 10. 1971
 in Schwedt/O., Brandenburg

Schulbildung

September 1978 bis August 1988	Oberschule Schwedt
September 1988 bis August 1990	Erweiterte Oberschule Schwedt
	Schulabschluss: Abitur

Zivildienst

September 1990 bis August 1991	Schwerbehindertenbetreuung
--------------------------------	----------------------------

Berufsausbildung/ Studium

September 1991 bis August 1994	Medizinische Berufsschule Eisenhüttenstadt Abschluss: Physiotherapeut
Oktober 1997 bis November 2003	Humanmedizinstudium an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg Studienabschluss: Approbation als Arzt i.P.
Oktober 2004	Approbation als Arzt
März 2005	Aufnahme der Dissertation in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

Berufliche Tätigkeit

September 1994 bis August 1997	Physiotherapeut in Bad Wiessee und Zurzach
Dezember 2003 bis März 2008	Innere Medizin, Uniklinik Magdeburg
Mai 2008 bis November 2008	Internistische Intensivstation, Uniklinik Erlangen
Seit Dezember 2008	Innere Medizin, Uniklinik Rostock

Rostock, 15.01.2012

Ralph Schneider