

Magnetresonanztomographie-gestützte Ablation von Vorhofflattern

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von:

Christian Fleiter

Geburtsdatum / Geburtsort:

24. November 1986 in Frankfurt am Main

angefertigt am:

Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig

Abteilung für Rhythmologie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Gerhard Hindricks

Mitbetreuer:

PD Dr. med. Philipp Sommer

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom:

27.02.2018

Inhaltsverzeichnis

Bibliographische Beschreibung.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Abbildungsverzeichnis.....	7
Tabellenverzeichnis.....	7
1. Einführung.....	9
1.1. Katheterablation von Herzrhythmusstörungen.....	10
1.2. Vorhofflattern.....	12
1.2.1. Epidemiologie.....	13
1.2.2. Klinik und Komplikationen.....	14
1.2.3. Diagnostik und EKG-Kriterien.....	14
1.2.4. Behandlungsstrategien.....	16
1.1. Konventionelle Durchführung der Katheterablation mittels Fluoroskopie.....	18
1.1.1. Strahlenexposition.....	20
1.3. Bildgebung in der Elektrophysiologie.....	22
1.2. Magnetresonanztomographie.....	23
1.2.1. Grundlagen.....	23
1.2.2. Einsatz in der Kardiologie.....	24
1.3. Tracking.....	26
1.3.1. Passive Imaging.....	26
1.3.2. Active Tracking.....	27
1.4. Herausforderungen für interventionelles Arbeiten innerhalb der MRT-Umgebung.....	28
2. Aufgabenstellung.....	30
2.1. Teil 1: Experimentelle Untersuchung (Tiermodell).....	31
2.2. Teil 2: Klinische Untersuchung (Humanstudie).....	31
3. Material und Methoden.....	32
3.1. MRT-interventionelle Technologien.....	32
3.1.1. Elektrophysiologie-Arbeitsplatz und Katheter.....	32
3.1.2. Ablationskatheter und Verbindungskabel.....	33
3.1.3. Elektrophysiologischer Messplatz.....	34
3.1.4. Interventional MRI Suite (iSuite).....	35
3.1.5. MRT-Scanner und Sequenzen.....	36
3.2. Teil 1: Experimentelle Untersuchung (Tiermodell).....	38

3.2.1. Experimentelles Setting.....	38
3.3. Teil 2: Klinische Untersuchung (Humanstudie).....	39
3.3.1. Patientendaten.....	39
3.4. Statistische Betrachtung.....	39
4. Ergebnisse.....	40
4.1. Teil 1: Experimentelle Untersuchung (Tiermodell).....	40
4.1.1. Vorbereitung und prozedurale Parameter.....	40
4.1.2. Segmentierung der kardialen Anatomie und Rekonstruktion der 3D-Geometrie.....	41
4.1.3. Intubation des CS, Ableitung von Elektrogrammen und Durchführung von Stimulationsmanövern.....	43
4.1.4. Generierung einer Aktivierungsmap des rechten Vorhofs.....	46
4.1.5. Ablation des AV-Knotens.....	48
4.1.6. Postmortale Entnahme der Herzen und makroskopische Beurteilung der Ablationsläsionen..	49
4.2. Teil 2: Klinische Untersuchung (Humanstudie).....	50
4.2.1. Untersuchungsvorbereitungen.....	50
4.2.2. Segmentierung der kardialen Anatomie und Rekonstruktion der 3D-Geometrie.....	50
4.2.3. Katheterplatzierung, intrakardiale Elektrogramme und Stimulation.....	52
4.2.4. Ablation des rechtsatrialen Isthmus.....	53
4.2.5. Visualisierung der Ablationsläsion.....	55
4.2.6. Prozedurale Daten und Komplikationen.....	55
5. Diskussion.....	57
5.1. Zusammenfassung und kritische Würdigung der wesentlichen Untersuchungsergebnisse.....	57
5.2. Experimentelle und klinische Befunde zum Einsatz von MRT-Technologie in der Elektrophysiologie.....	59
5.3. 3D-Rekonstruktion und Katheternavigation.....	61
5.4. Katheterablation im MR-Tomographen.....	61
5.5. Interventions-MRT in der Elektrophysiologie: ein Ausblick.....	62
6. Zusammenfassung der Arbeit.....	63
7. Literaturverzeichnis.....	66
8. Anlagen.....	72
8.1. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....	73
8.2. Lebenslauf.....	74
8.3. Publikationen.....	75
8.4. Danksagung.....	76

Bibliographische Beschreibung

Fleiter, Christian

Magnetresonanztomographie-gestützte Ablation von Vorhofflattern

Universität Leipzig, Dissertation

76 S., 72 Lit., 21 Abb., 7 Tab.

Referat

Die Katheterablation ist ein etabliertes, kuratives Verfahren zur Behandlung von Patienten mit tachykarden Herzrhythmusstörungen und wird in der täglichen Routine der interventionellen Elektrophysiologen mit Hilfe von Durchleuchtungstechnik sowie nicht-fluoroskopischen Navigationsverfahren durchgeführt. Hierbei erfahren Fluoroskopie-gestützte Verfahren insbesondere Limitierungen in der Darstellbarkeit arrhythmogener Zielgewebe und induzierter Gewebedefekte (Ablationsläsionen) und gehen teilweise mit einer sehr hohen Strahlenexposition für Patient und Untersucher einher. Die Magnetresonanztomographie (MRT) erlaubt die Darstellung von Gewebeveränderungen in einer röntgenstrahlenfreien Umgebung. Ziel der vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungen war es, die Möglichkeiten der MRT-gestützten Ablationsbehandlung zu evaluieren.

In Teil 1 (experimentelle Untersuchung) dieser Arbeit wurden Verfahren zur Kathetervisualisierung, Elektrogrammableitung und Ablationsbehandlung bei neun Schweinen durchgeführt. Die Untersuchungsergebnisse zeigen, dass eine exakte und zuverlässige Kathetervisualisierung, die Ableitung von Elektrogrammen sowie die effektive und sichere Induktion von Ablationsläsionen innerhalb des MR-Tomographen umsetzbar sind. In Teil 2 (klinische Untersuchung) dieser Arbeit wurde die Durchführbarkeit und Behandlungssicherheit der MRT-gestützten Katheterablation von typischem, rechtsatrialem Vorhofflattern bei acht Patienten untersucht. Bei drei von acht Patienten konnte eine erfolgreiche Behandlung allein im MR-Tomographen erzielt werden. Bei vier Patienten war eine kombinierte Behandlung im MR-Tomographen und fluoroskopischen Elektrophysiologie-Labor (konventionelles EP-Labor) notwendig, um einen kompletten rechtsatrialen Isthmusblock zu induzieren. Bei einem Patienten trat innerhalb des MR-Tomographen eine bedeutsame Prozedur-assoziierte Komplikation auf (Katheterentrapment). Diese Komplikation konnte innerhalb eines konventionellen EP-Labors behoben werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungen zeigen, dass MRT-gestützte Ablationsbehandlungen möglich und umsetzbar sind, es jedoch weiterer methodischer Verbesserungen und zusätzlicher Untersuchungen bedarf, um die klinische Anwendung der MRT-gestützten Katheterablation zu etablieren.

Abkürzungsverzeichnis

3D	dreidimensional
Abb.	Abbildung
AV-Block	atrioventrikulärer Block
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
cMRI	cardiac Magnetic Resonance Imaging
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease/Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CS	coronary sinus; Sinus coronarius
CTI	cavotrikuspidaler Isthmus
DAS	Digital Amplifier Stimulator
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EAM	Electroanatomic Mapping
EF	Ejection fraction; linksventrikuläre Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EP-Labor	Elektrophysiologie-Labor
F, FR	French
HF	Herzfrequenz
ICD	implantable cardioverter-defibrillator
IR-GRE	inversion recovery gradient echo
iSuite	interventional (MRI)-Suite
i. v.	intravenös
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAO	left anterior oblique

MR	Magnetresonanz
MRI/MRT	Magnetic Resonance Imaging/Magnetresonanztomographie
PC	Personal Computer
RAO	right anterior oblique
RFA	Radiofrequenzablation
RFI	radio frequency interference
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SAE	serious adverse event
SA-Knoten	Sinuatrial-Knoten, Sinusknoten
sog.	sogenannt
SSFP	steady-state free precession
STIR	short tau inversion recovery
T	Tesla
TE	time to echo/Echozeit
TK	Trikuspidalklappe
TR	time to repeat/Repetitionszeit
TTE	transthorakale Echokardiographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Katheterplatzierung.....	11
Abbildung 2: Invasive elektrophysiologische Untersuchung bei typischem Vorhofflattern.....	11
Abbildung 3: Erregungsablauf beim typischen Vorhofflattern.....	13
Abbildung 4: Typisches Vorhofflattern im 12-Kanal-EKG.....	15
Abbildung 5: Darstellung der Katheter im Fluoroskopie-gestützten EP-Labor.....	20
Abbildung 6: Aufbau des EP-Arbeitsplatzes mit Horizon und iSuite:.....	33
Abbildung 7: Vision-Ablationskatheter von Imricor Medical Systems.....	34
Abbildung 8: Schematische Darstellung der Erfassung der Katheterspitze.....	36
Abbildung 9: Herzrekonstruktion mittels automatischer Segmentierung.....	37
Abbildung 10: Segmentierung der kardialen Anatomie.....	42
Abbildung 11: Kontrastmittel-unterstützte Rekonstruktion von Herz und großen Gefäßen.....	42
Abbildung 12: Katheterdarstellung mittels Active Tracking und Passive Imaging.....	44
Abbildung 13: Sondierung des linken Vorhofs unter Active Tracking.....	45
Abbildung 14: Darstellung von Oberfläche-EKG und intrakardialen Ableitungen.....	46
Abbildung 15: Erstellung farbcodierter Aktivierungsmaps.....	47
Abbildung 16: Ablation des AV-Knotens.....	48
Abbildung 17: Explantat porcines Herz.....	49
Abbildung 18: Automatische Segmentierung des Herzens.....	51
Abbildung 19: MRT-gesteuerte Katheternavigation.....	53
Abbildung 20: Farbkodierte rechtsatriale Map nach Isthmusablation.....	54
Abbildung 21: Darstellung der Ablations-induzierten Nekrose.....	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHA2DS2-VASc Score.....	16
Tabelle 2: HAS-BLED Score.....	16
Tabelle 3: Zusammenfassung der durchgeführten Arbeitsschritte im Tiermodell gemäß Untersuchungsprotokoll.....	40
Tabelle 4: Vitalparameter im Tiermodell.....	41
Tabelle 5: Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	50
Tabelle 6: Anzahl und Dauer der zusätzlich im konventionellen EP-Labor durchgeführten RF- Impulse.....	54
Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme.....	72

1. Einführung

Die Katheterablation von tachykarden Herzrhythmusstörungen ist mit etwa 60.000 durchgeführten Katheterinterventionen in Deutschland im Jahr 2014 ein etabliertes Therapieverfahren und stellt für viele Formen tachykarder Rhythmusstörungen nach aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie die Therapie der ersten Wahl dar (1,2). Die Ablationseingriffe werden gegenwärtig in Herzkatheterlaboren mit fluoroskopischer Durchleuchtungstechnik, mitunter unterstützt von nicht-fluoroskopischen Katheternavigationsverfahren, durchgeführt. Auch wenn hier ein breites Spektrum von Herzrhythmusstörungen schnell, effizient und sicher diagnostiziert und therapiert werden kann, bestehen gerade bei komplexen und substratabhängigen Arrhythmien, wie Kammertachykardien und Vorhofflimmern, wesentliche Probleme und Limitierungen.

So ist die Strahlenexposition von Patienten und Personal bei komplexen Ablationseingriffen mitunter sehr hoch (3,4). Des Weiteren können arrhythmogene Zielgewebe mittels Fluoroskopie nicht dargestellt und visualisiert werden (z. B. Identifikation und anschließend ausgedehnte Ablation des pathogenen Substrats).

Dieser Umstand gewinnt angesichts der Perspektive, dass komplexe und substratabhängige Herzrhythmusstörungen in den kommenden Jahren ca. 70-80% aller Indikationen zur Katheterablation ausmachen werden, zunehmend an Relevanz (1).

Invasive elektrophysiologische Untersuchungen und Katheterablationen werden heute routinemäßig in konventionellen Herzkatheterlaboren durchgeführt. Hier kommt die Fluoroskopie als zentrale bildgebende Technologieplattform zum Einsatz. Elektrodenkatheter werden unter Röntgenkontrolle im Herzen platziert um Elektrogramme abzuleiten und Herzstimulationen durchzuführen. Vorteil ist die schnelle Verfügbarkeit eines Summationsbildes mit Darstellung der Gewebestruktur und der eingebrachten Katheter anhand der Röntgendichte. Wesentlicher Nachteil dieses Verfahrens besteht neben der Röntgenstrahlenexposition in der ausschließlich zweidimensionalen Darstellung der Strukturen sowie der fehlenden Abbildbarkeit von Organveränderungen.

Die detaillierte und differenzierte Visualisierung der MRT eröffnet die Möglichkeit, durch die hervorragende Darstellbarkeit von Weichteilgewebe und Organbeschaffenheit ein pathogenes Substrat im Herzen direkt und akkurat abzubilden (5–7). So können potentielle Zielgewebe für die Ablationsbehandlung dargestellt werden, welches einer Entwicklung im Sinne einer effektiveren

Ablationsbehandlungen gleichkommt. Zusätzlich lassen sich der Behandlungserfolg unmittelbar nach einer Ablation überprüfen und Behandlungsendpunkte sichtbar machen: die gesetzten Läsionen können direkt in Form von Myokard-Nekrosen dargestellt und Lokalisation und Ausdehnung der Läsionen in Relation zum arrhythmogenen Substrat beurteilt werden.

Gleichzeitig ist es möglich, mittels MRT Morphologie und Funktion von Myokard und Herzklappen, die großen herznahen Gefäße sowie das Perikard zu visualisieren.

Katheterinterventionen in der MRT-Umgebung würden durch eine nahtlose Verkettung von Diagnostik, Therapie und Erfolgskontrolle die Behandlung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen individuell und strahlungsfrei gestalten. Die oben zusammengefassten Aspekte der Möglichkeiten MRT-gestützter Intervention würden bei klinischer Anwendbarkeit eine wesentliche Innovation auf dem Feld der interventionellen Elektrophysiologie darstellen (8).

1.1. Katheterablation von Herzrhythmusstörungen

Das Prinzip der Katheterablation liegt in der gezielten Zerstörung von Herzmuskelbereichen, in denen Herzrhythmusstörungen ihren Ursprung nehmen oder Bereichen, die für die Aufrechterhaltung von Herzrhythmusstörungen bedeutend sind. Die Katheterablation wurde in den späten neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt und hat sich als Behandlungsstandard für fast alle Formen tachykarder Herzrhythmusstörungen etabliert. Die Behandlung wird unter Einsatz von Elektrodenkathetern im Herzkatheterlabor durchgeführt. Je nach Bedarf werden drei bis fünf Elektrodenkatheter eingeführt und im Herzen platziert (Abb. 1). Mit Hilfe von Elektrogrammableitungen werden die für die Aufrechterhaltung der Herzrhythmusstörung kritischen Areale identifiziert (Kathetermapping, Abb. 2). Der Ablationskatheter wird am Ursprung der Rhythmusstörung platziert, woraufhin über die Abgabe von Hochfrequenzstromenergie eine thermische Läsion mit einer Ausdehnung von einigen Millimetern induziert wird. So können heute fast alle Formen von Herzrhythmusstörungen kurativ behandelt werden. Nachfolgend wird die konventionelle Durchführung der Katheterablation beispielhaft für die Herzrhythmusstörung Vorhofflattern beschrieben.

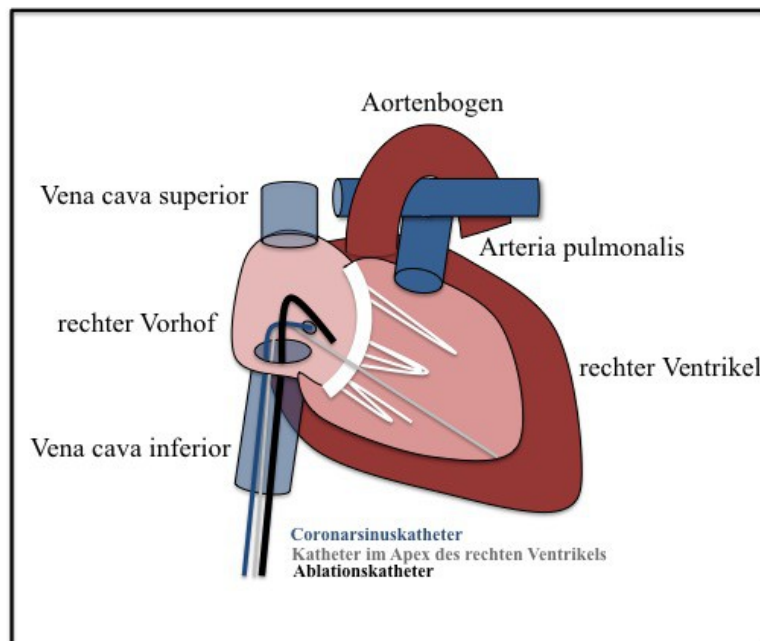


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Katheterplatzierung für eine invasive elektrophysiologische Untersuchung (Ablation von Vorhofflattern).



Abbildung 2: Invasive elektrophysiologische Untersuchung bei typischem Vorhofflattern. Dargestellt sind vier Ableitungen des Oberflächen-EKG und intrakardiale Ableitungen aus dem Koronarvenensinus (CS) und dem rechten Ventrikel (RVA). Die Zykluslänge des Vorhofflatters beträgt 215 ms, die Aktivierungssequenz im CS verläuft von proximal (CS 9/10) nach distal (CS 1/2).

1.2. Vorhofflattern

Vorhofflattern gehört zu den supraventrikulären Herzrhythmusstörungen und lässt sich innerhalb dieser den Makro-Reentry-Tachykardien zuordnen (9). Auch wenn der Begriff Vorhofflattern mitunter nicht einheitlich in der Literatur verwendet wird, unterliegt er dennoch einer exakten Terminologie. Vorhofflattern kann sowohl den rechten als auch den linken sowie beide Vorhöfe betreffen. Die häufigste Form, das sog. typische Vorhofflattern, ist eine Erkrankung des rechten Vorhofs und kann anhand der Strecke sowie der Laufrichtung, welche eine kreisende Erregung vollzieht, klassifiziert werden.

Hierbei steht der cavotrikuspidale Isthmus (CTI), eine Engstelle zwischen Vena cava inferior, Trikuspidalklappe (TK) und Ostium sinus coronarii, als *area of slow conduction* im Fokus der fehlerhaften Erregungsausbreitung (10). Der CTI dient mit seinem Anteil an langsam leitenden Fasern, welche eine pathologische Ausbreitung der Erregung innerhalb des Vorhofs ermöglichen, als Zielsubstrat eines therapeutischen Vorgehens in Form einer Katheterablation (s. u.).

Für die Einteilung des typischen Vorhofflatterns gilt es, die Erregungsausbreitung innerhalb des rechten Vorhofs (Abb. 3, A) genauer zu betrachten. Beim typischen, d.h. rechtsatrialen Isthmus-abhängigen Vorhofflattern wandert die Erregung entlang der Vorder- und Seitenwand hinab, bis sie auf langsam leitendes Myokard des CTI trifft, während gleichzeitig schnell leitende Fasern um die Trikuspidalklappe herum eine Fortleitung der Erregung über die Septal- und Hinterwand zum Ausgangspunkt ermöglichen (9). Hieraus resultiert die Etablierung einer kreisenden Erregung, sog. *Reentry-Mechanismus* (s. u.). Die Erregung kann diese Strecke *gegen* (*counterclockwise*, Häufigkeit ~90%) oder *mit dem Uhrzeigersinn* (*clockwise*, Häufigkeit ~10%) zurücklegen und benötigt hierfür ca. 190 bis 250 ms, sog. *Zykluslänge* (9–11).

Unter atypischem Vorhofflattern wird eine sehr heterogene Gruppe von Flattern zusammengefasst, welche entweder rechtsatrial ohne Beteiligung des CTI oder im linken Vorhof lokalisiert ist. Diese Formen atrialer Makro-Reentry-Tachykardien werden häufig als „Sekundärrhythmusstörungen“ nach Ablation von Vorhofflimmern beobachtet.

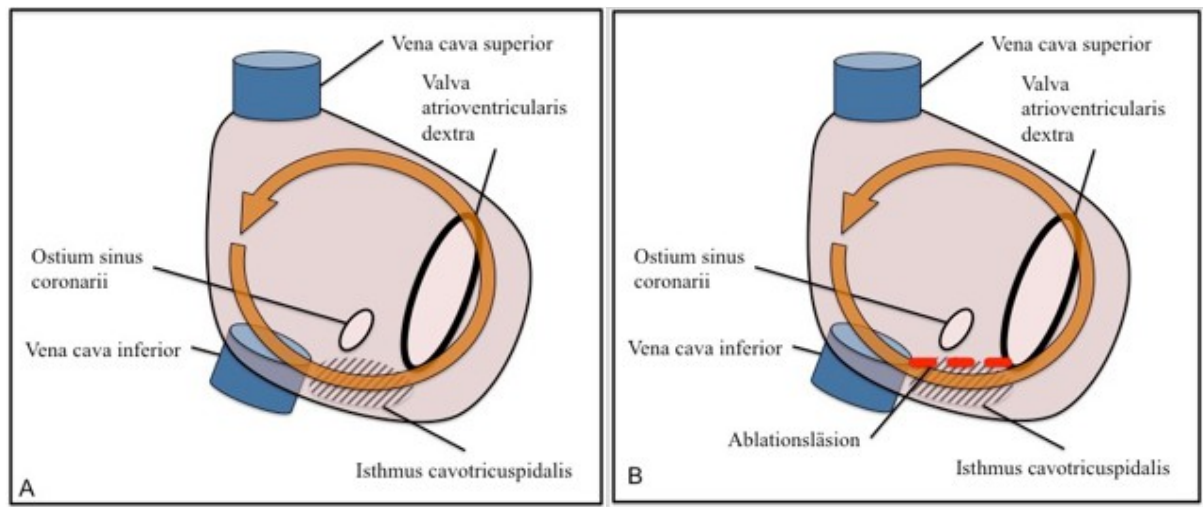


Abbildung 3: (A) Schematische Darstellung des Erregungsablaufs beim typischen Vorhofflattern und (B) Unterbrechung des Reentry-Kreises durch Isthmusablation (rote Linie).

1.2.1. Epidemiologie

Im Jahre 2012 wurden in Deutschland ca. 38.000 Katheterablationen durchgeführt. Rund ein Drittel (36,8%) dieser Ablationen wurden aufgrund der Indikationsstellung Vorhofflattern/Vorhofflimmern vorgenommen (12). Ein rasanter Anstieg auf rund 40.000 Vorhofflattern/Vorhofflimmern-Ablationen bei insgesamt ca. 60.000 in Deutschland durchgeführten Interventionen ist im Jahr 2014 zu beobachten (1). Die Inzidenz von Vorhofflattern ist bei Männern mehr als doppelt so hoch wie bei Frauen, wobei beide Geschlechter einen deutlichen Anstieg eines Neuauftretens von Vorhofflattern ab dem 60. Lebensjahr aufweisen (13). Zu den Risikofaktoren bei der Entstehung von Vorhofflattern gehören unter anderem die Koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Klappenvitien, Kardiomyopathien sowie stattgefundenene operative Eingriffe am Herzen. Darüber hinaus ist Vorhofflattern bei einem beträchtlichen Teil der Patienten mit Vorhofflimmern assoziiert, sodass exakte Zahlen zur Prävalenz fehlen (14).

Vorhofflattern geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Bevölkerung ohne Vorhofflattern einher, wobei sich, wohl aufgrund besserer Behandlung, eine sinkende Gesamtmortalität trotz steigender Inzidenz abzeichnet (15,16).

1.2.2. Klinik und Komplikationen

Häufig treten die unterschiedlichen Formen von Vorhofflattern mit Zykluslängen von 150 bis 350 ms auf. Bei typischem rechtsatrialen und Isthmus-abhängigem Vorhofflattern beträgt die Zykluslänge nie unterhalb von 200 ms und sehr selten oberhalb von 350 ms. Häufig findet sich eine 2:1 oder 3-4:1 atrio-ventrikuläre Überleitung mit Kammerfrequenzen von 80 bis 150 Schlägen pro Minute. Eine 1:1 Überleitung mit extrem hohen Kammerfrequenzen ist ausgesprochen selten. Die Häufigkeit und Dauer der Episoden von Vorhofflattern variiert stark; typisch sind langanhaltende Episoden (Tage bis Wochen). Durch die hohe Frequenz der muskulären Kontraktion des Vorhofmyokards wird jede einzelne Kontraktion weniger effizient ausgeführt - mit der Konsequenz einer verminderten Füllung des Ventrikels. Typische Beschwerden sind Palpitationen, Dyspnoe und, bei lang anhaltendem Vorhofflattern mit hohen Kammerfrequenzen und eingeschränkter linksventrikuläre Pumpfunktion, das Auftreten von Herzinsuffizienz. Weitere unspezifische Symptome reichen von Schmerzen in der Brust, Dyspnoe und Präsynkope bis hin zu Kardiomyopathien. Gleichzeitig ist ein Auftreten von Symptomen nicht obligat. Vorhofflattern ist assoziiert mit einer Vielzahl internistischer Erkrankungen wie KHK, arterieller Hypertonie und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Als gravierendste Komplikation typischen Vorhofflatterns gilt der Schlaganfall. Aufgrund eines deutlich erhöhten Thromboembolierisikos ist auf eine adäquate Antikoagulationstherapie streng zu achten, um thromboembolische Ereignisse zu vermeiden (s. u.) (17,18). Des Weiteren geht die vermehrte Muskelarbeit der Ventrikel mit einem ansteigenden Sauerstoffverbrauch des Myokards einher und kann das Risiko für lokale Ischämien erhöhen.

1.2.3. Diagnostik und EKG-Kriterien

In der Diagnostik des Vorhofflatterns stellt das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) die Methode der Wahl dar (Abb. 4). Die Regelmäßigkeit der kreisenden Erregung im Vorhof spiegelt sich typischerweise in Form kontinuierlicher Flatterwellen (F-Wellen, flutter waves) mit gleichbleibendem Abstand aufgrund einer konstanten Zykluslänge wieder (11).

Anhand der Morphologie der F-Wellen können unterschiedliche Formen von Vorhofflattern bzw. atrialen Makro-Reentry-Tachykardien voneinander unterschieden werden. Beim typischen

Vorhofflattern findet sich im Oberflächen-EKG das charakteristische Sägezahnmuster mit typischerweise negativen F-Wellen in den inferioren Ableitungen II, III und aVF (9). Die Morphologie wird beim typischen Vorhofflattern im Wesentlichen durch die Erregungssequenz in kaudokranieler Ausrichtung bestimmt.

Bei *reversed* typischem Vorhofflattern finden sich positive F-Wellen in den Ableitungen II, III und aVF. Hier ist die Erregungsausbreitung um den Trikuspidalklappenannulus im Uhrzeigersinn angelegt. Beim sog. atypischen Vorhofflattern können unterschiedliche Reentry-Kreise rechts- und linksatrial bestehen. Dementsprechend ist die Morphologie der F-Wellen unterschiedlich.

Die Zykluslänge von typischem Vorhofflattern liegt in der Regel zwischen 200 - 300 ms. Die Überleitungsverhältnisse zur Kammer werden von den Leitungseigenschaften des AV-Knotens bestimmt. Häufig findet sich eine 2:1-Überleitung. Hier ist die Morphologie Flutterwellen häufig nicht gut erkennbar. Eine Möglichkeit zur Demaskierung der Flutterwellenmorphologie besteht in der gezielten Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitung durch die Gabe von Adenosin (19).

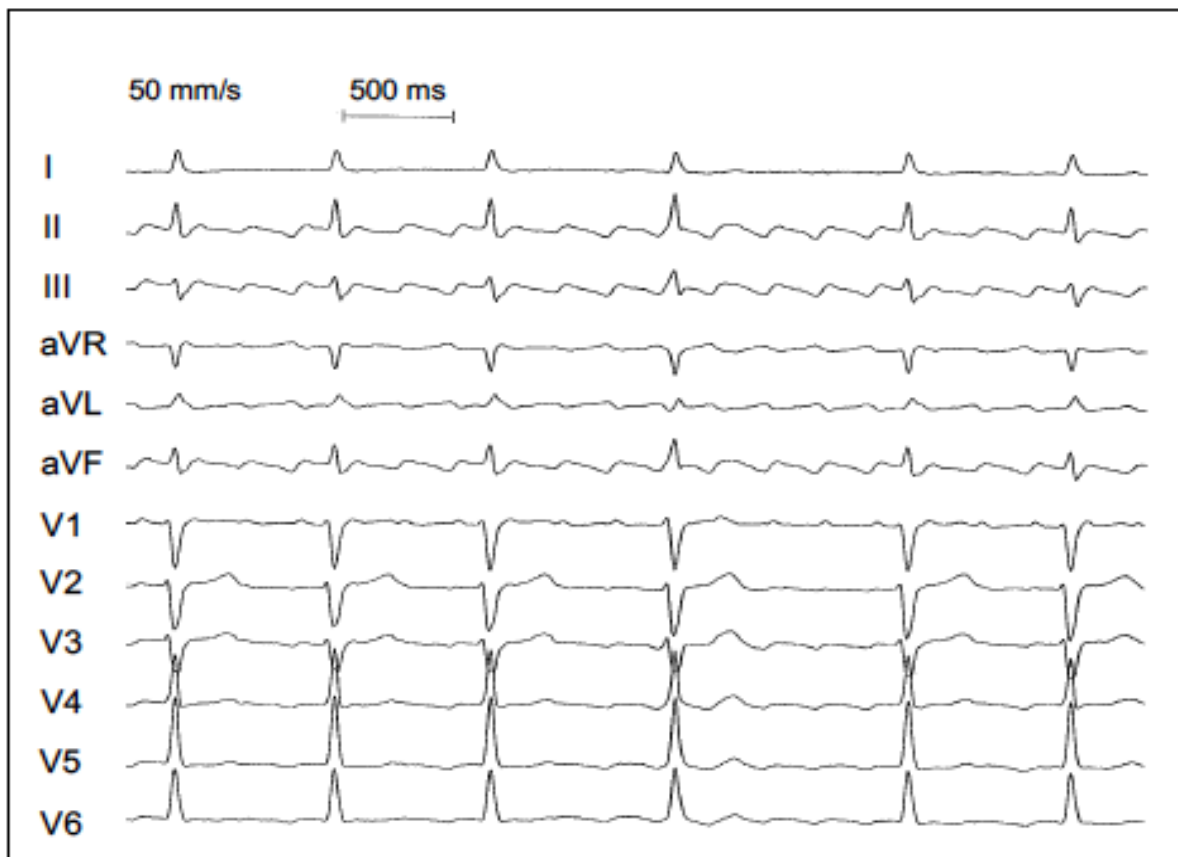


Abbildung 4: Typisches Vorhofflattern im 12-Kanal-EKG mit charakteristischem Sägezahnmuster und negativen F-Wellen in den Ableitungen II, III und aVF

1.2.4. Behandlungsstrategien

In der Behandlung von Vorhofflattern kann zwischen akuten und langfristigen Maßnahmen unterschieden werden. Unabhängig vom angestrebten Therapieregime sollte das initiale Management jedoch eine Risikostratifizierung thromboembolischer Ereignisse mit ggf. Ausschluss thrombotischen Materials in den Vorhöfen umfassen.

Zur Risiko-Abschätzung eines Schlaganfalls als gefürchtetste Komplikation bei Patienten mit linksatrialem Vorhofflattern/Vorhofflimmern hat der *CHA₂DS₂-VASc Score* als Weiterentwicklung des *CHADS₂ Score* Einzug in die aktuellen Leitlinien gefunden (Tab. 1) (2).

Sich an diesem Risiko-Score orientierend wird allen Patienten mit einer Gesamtpunktzahl von ≥ 2 eine orale Antikoagulation empfohlen. Bei einem Score von 1 sollte die Einnahme einer oralen Antikoagulation erwogen werden; bei einem Score von 0 Punkten ist keine Einnahme oraler Antikoagulantien erforderlich.

Ein Anstieg des Blutungsrisikos bei Einnahme von Antikoagulantien ist in Form einer Risiko-Abschätzung von intra-/extrazerebralen Blutung unter Zuhilfenahme des *HAS-BLED Scores* (Tab. 2) zu berücksichtigen. Bei Anwendung dieses klinischen Scores ist bei einer Punktzahl von ≥ 3 von einem erhöhten Blutungsrisiko auszugehen.

CHA2DS2-VASc	Points
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age > 75 years	2
Diabetes mellitus	1
Prior Stroke/TIA	2
Vascular disease	1
Age 65-74 years	1
Sex category (female sex)	1

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VASc Score zur Risikoabschätzung eines Schlaganfalls bei Vorhofflimmern/-flattern

HAS-BLED	Points
Hypertension	1
Abnormal renal/liver function	1 or 2
Stroke	1
Bleeding	1
Labile INR	1
Elderly	1
Drugs or Alcohol	1

Tabelle 2: HAS-BLED Score zur Risikoabschätzung hämorrhagischer Ereignisse bei Einnahme oraler Antikoagulantien

Grundsätzlich gilt, vor jeder Rhythmisierung (elektrisch/medikamentöse Kardioversion oder Katheterablation) einen sicheren Ausschluss von bereits bestehendem thrombotischen Material im Vorhof durchzuführen, um eine Mobilisierung eines Thrombus mit nachfolgender Gefahr

embolischer Ereignisse zu verhindern (17,20). Hier hat sich die transösophageale Echokardiographie (TEE) mit einer hohen Sensitivität und leichter Handhabung etabliert. Ein weiterer Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass sie auch zur exakten Vermessung von Vorhöfen und Kammern sowie zur Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF) genutzt werden kann.

Als akute Maßnahme zur Terminierung von typischem Vorhofflattern erfolgt die Kardioversion zur Rhythmuskontrolle (Wiederherstellung des Sinus-Rhythmus), die sowohl elektrisch als auch medikamentös durchgeführt werden kann. Zur medikamentösen Therapie eignen sich vor allem Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika wie Flecainid und Amiodaron. Durch eine Blockade der Natrium- bzw. der Kaliumkanäle wird die sich ausbreitende Depolarisation der Muskelzellen verlangsamt und die Repolarisationszeit verlängert - mit dem Ergebnis einer sich normalisierenden Erregungsausbreitung im Herzen.

Vorteil besteht insbesondere in der schnellen und ambulanten Durchführbarkeit („pill in the pocket“), welche eine Sedierung des Patienten im Gegensatz zur elektrischen Kardioversion bzw. interventionellen Katheterablationen nicht notwendig macht (20). Die Effektivität der medikamentösen Kardioversion ist jedoch eher gering. Häufig lässt sich durch die Gabe der Antiarrhythmika nur eine Zunahme der Zykluslänge auf Vorhofebene erreichen. Dies kann als Komplikation unter Umständen eine 1:1-Überleitung des Vorhofflatterns auf die Kammer begünstigen. Da Antiarrhythmika gleichzeitig proarrhythmisches Potential haben, gilt es, ein breites Spektrum an Nebenwirkungen, wie beispielsweise komplexe Herzrhythmusstörungen, zu beachten.

Grundlage der elektrischen Kardioversion ist die Synchronisation der Erregungsausbreitung mittels Gleichstromzufuhr. Hierbei wird dem Patienten nach Analgosedierung ein Stromstoß mit initial 50 Joule zugefügt. Auf eine korrekte R-Zacken-Synchronisation zwischen Defibrillation/EKG ist streng zu achten, da bei Schockzufuhr in der vulnerablen Phase der Herzaktion die Gefahr der Induktion von Kammerflimmern besteht. Da es sich bei der Kardioversion jedoch generell um eine symptomatische Therapie handelt, ist mit einer hohen Rate an Rezidiven zu rechnen.

Die Methode der Wahl zur langfristigen Terminierung von Vorhofflattern besteht in der Katheterablation mit Ziel eines bidirektionalen Leitungsblocks im CTI (2).

Bei der *Radiofrequenzablation (RFA)* wird der Bereich des CTI als Zielsubstrat aufgesucht und mittels gezielter Applikation von Wärme in Form hochfrequenten Wechselstroms eine Nekrose provoziert. Hier ist eine konsekutive Ödembildung zu beobachten (21,22). Das Ausmaß der

Nekrose ist abhängig von der Ablationsdauer, der erzielten Temperatur sowie der Größe der Ablationselektrode. Die gesetzte Läsion hat die Fähigkeit verloren, elektrische Potentiale zu leiten und dient der Terminierung des Reentry-Mechanismus.

Das Erwirken eines bidirektionalen Leitungsblocks gilt als erfolgreich, wenn ein bestehendes Vorhofflattern während der Intervention sistiert und im Bereich der induzierten Läsionslinie im Sinusrhythmus oder während CS-Stimulation Doppelpotentiale mit einem A1 – A2 Intervall von mehr als 100 ms nachweisbar sind. Darüber hinaus kann ein kompletter Isthmusblock auch mittels differential Pacing nachgewiesen werden (14).

Des Weiteren kann bereits unmittelbar nach dem Eingriff eine Erfolgsüberprüfung mittels Aufspüren von Lücken (sog. *gaps*) in der gesetzten Läsion durchgeführt werden. Hierbei werden zwei Katheter unmittelbar vor und hinter der Ablationsläsion platziert und mit Hilfe von Doppelpotentialen die Durchgängigkeit für Erregungen überprüft sowie die komplette Blockierung belegt (23).

1.1. Konventionelle Durchführung der Katheterablation mittels Fluoroskopie

Unter Fluoroskopie (Durchleuchtung) wird der kontinuierliche Einsatz von Röntgenstrahlung zur dynamischen Darstellung von Prozessen verstanden. Im Gegensatz zur Momentaufnahme, wie beispielsweise einer Röntgen-Thorax-Übersichtsaufnahme, wird hierbei nicht ein einzelnes Bild akquiriert, sondern eine ganze Serie an Bildern zu einer dynamischen Darstellung fusioniert. Unter Zuhilfenahme von Kontrastmittel lassen sich weiterhin komplexe Abläufe wie Flussverhältnisse oder Wandbewegungen von Vorhof oder Ventrikel darstellen.

Der Einsatz von Fluoroskopie ist heute die routinemäßig eingesetzte Technologie zur Durchführung der Katheterablation von Vorhofflattern. In der Regel werden zur Katheterablation von typischem Vorhofflattern drei bis vier Elektrodenkatheter über die rechte und linke V. femoralis eingeführt und unter fluoroskopischer Kontrolle im rechten Vorhof und Ventrikel sowie im Koronarvenensinus platziert (Abb. 5). Zusätzlich wird ein Ablationskatheter eingeführt. Vorteile der Fluoroskopie sind die Darstellung der Katheter in Echtzeit sowie die simultane Visualisierung multipler Katheter im Strahlengang. Wesentlicher Nachteil der Fluoroskopie - neben der Röntgenstrahlenexposition - ist

die ausschließlich zweidimensionale Darstellung. Deshalb sind bei vielen Fluoroskopie-gesteuerten Katheterinterventionen mehrere, gelegentlich auch multiple Durchleuchtungsprojektionen notwendig, um eine ausreichend gute räumliche Darstellung zu erzielen.

Zur Verbesserung der räumlichen Darstellung von Elektrodenkathetern im Herzen und zur Reduktion der Röntgenstrahlenexposition wurden neue Visualisierungsplattformen innerhalb der interventionellen Elektrophysiologie entwickelt und zunehmend in der Routine komplexer elektrophysiologischen Prozeduren eingesetzt.

Die Systeme nutzen magnetische (Carto) oder elektrische, impedanzbasierte Technologien, um Elektrodenkatheter nicht-fluoroskopisch in Echtzeit 3-dimensional darzustellen. Das MediGuide-System kombiniert hierbei eine 3D-Katheter-Navigierung mit vorweg aufgezeichneten fluoroskopischen Bildern. Durch diese Technologien kann die Präzision der Katheternavigation deutlich erhöht werden (24). Auch komplexe Herzrhythmusstörungen lassen sich durch den Einsatz dieser Technologien analysieren und erfolgreich behandeln. Gleichzeitig kann durch den Einsatz der 3D-Mappingsysteme die Röntgenstrahlenexposition dramatisch gesenkt werden.

So vergleichen Kottkamp et al. in einer prospektiv randomisierten Studie die Ablation von typischem Vorhofflattern bei 50 Patienten unter Einsatz konventionellen Mappings vs. elektroanatomisches Mapping (electranatomic mapping, EAM). Hierbei zeigt sich eine signifikante Reduktion der gesamten Durchleuchtungszeit während der Intervention mit 3D-Mapping-Systemen ($3,9 \pm 1,5$ min) gegenüber konventionellem Mapping ($22 \pm 6,3$ min) von 82,3 %. Für die Darstellung des CTI ergibt sich eine Reduktion ionisierender Strahlung von 99 % ($0,2 \pm 0,3$ min gegenüber $17,7 \pm 6,5$ min), wobei bei 96 % der Patienten der 3D-Mapping-Gruppe und 67 % der konventionellen-Mapping-Gruppe ein bidirektionaler Leitungsblock mittels Doppelpotentiale erfolgreich festgestellt wird (25). Dies wird in weiteren Studien bestätigt (26–28).

Auch wenn durch technische Neuerungen im Bereich der Röntgenanlagen die benötigte ionisierende Strahlung gesenkt werden konnte, stellt die Exposition von Röntgenstrahlung ein relevantes Gesundheitsrisiko für Patienten und Untersucher innerhalb der interventionellen Kardiologie dar (29).

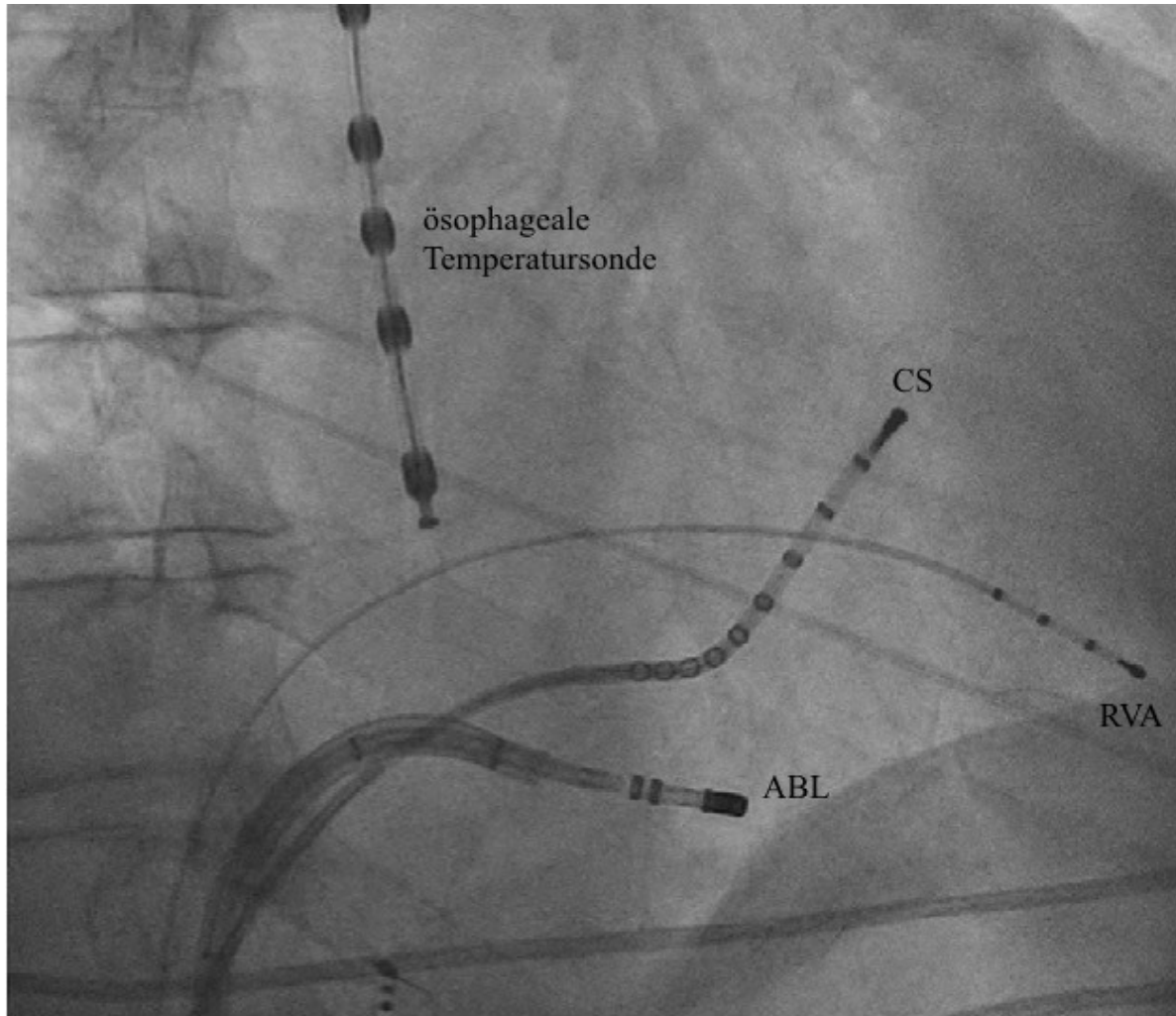


Abbildung 5: Darstellung der Katheter im Fluoroskopie-gestützten EP-Labor im anterior-posterioren Strahlengang. ABL=Ablationskatheter, CS=Coronarsinuskatheter, RVA=Katheter im Apex des rechten Ventrikels

1.1.1. Strahlenexposition

Die durchschnittliche Exposition gegenüber ionisierender Strahlung betrug in Deutschland im Jahr 2011 ca. 4 mSv pro Person. Diese Strahlung ergibt sich aus dem Einwirken von *natürlichen* sowie *zivilisatorischen Strahlenquellen* und lässt sich in etwa mit einer Effektivdosis ionisierender Strahlung von 100-200 Röntgen-Thorax-Aufnahmen vergleichen (in Annahme von ca. 0,02 – 0,04 mSv pro Aufnahme). Das Ausmaß an ausgesetzter Strahlung wird unter anderem von Faktoren wie Lebensgewohnheiten, Beruf, Wohnort oder auch Krankheit bestimmt. Hierbei gilt es zu beachten, dass ca. 48 % (1,9 mSv im Jahr 2011, Tendenz steigend) der mittleren effektiven Gesamtdosis auf medizinische Anwendungen zurückzuführen sind. Innerhalb dieser Gruppe wird eine Verteilung von 0,1 mSv seitens der Nuklearmedizin und 1,8 mSv pro Person und Jahr für den Bereich der

Röntgendiagnostik angenommen. Der Einsatz von Röntgendiagnostik bildet so einen Anteil von ca. 95 % der gesamten zivilisatorischen Strahlenquellen (30).

Treffen ionisierende Strahlen auf vitales Gewebe, kann es aufgrund der Bildung von Sauerstoffradikalen sowie potentieller direkter Interaktion mit DNS zu Zellschäden kommen. Die hier greifenden Pathomechanismen lassen sich in *deterministische* und *stochastische* Strahlenschäden einteilen.

Deterministische Effekte treten auf, wenn ein gewisser Schwellenwert an Strahlung überschritten wird (3). Merkmal der deterministischen Strahlenschäden ist ein proportionaler Untergang an Zellen im Verhältnis zur ausgesetzten Strahlendosis. Zu den Folgen zählen u. a. die Entstehung von Erythemen oder einer Katarakt nach Radiatio. Ein vermehrtes Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen ist Bestandteil aktueller Diskussionen (31). Stochastische Strahlenschäden hingegen zeigen keine Proportionalität von zugefügter Strahlendosis zu direkt messbarem Zelluntergang, ein Schwellenwert ist demnach nicht bekannt. Pathogenes Potential der stochastischen Strahlenschäden besteht in der steigenden Wahrscheinlichkeit von Keimzellschädigungen oder Zellmutationen mit Entstehung von Malignomen bei vermehrter Strahlenexposition.

Betrachtet man die Gefahrengruppen deterministischer und stochastischer Strahlenschäden im medizinischen Kontext, so stehen neben dem Patienten auch das medizinische Fachpersonal im Fokus. Insbesondere sind es die interventionell-tätigen Kardiologen mit einer zwei- bis dreifach erhöhten Strahlenexposition im Kopfbereich im Vergleich zu Radiologen, welche eine besondere Aufmerksamkeit erfordern (32). So gehen beispielsweise Katheterinterventionen wie die Ablation von Vorhofflimmern/Vorhofflattern mit einer Strahlendosis von im Mittel 16,6 mSv (6,6 – 59,2 mSv) einher (3). Dies ist äquivalent zu ca. 415 bis 830 Röntgen-Thorax-Aufnahmen bzw. der addierten durchschnittlichen Exposition ionisierender Strahlung (Jahresdosis) von über vier Jahren.

Es konnte gezeigt werden, dass ab einer akuten Strahlendosis von >50 mSv sowie bei einer verzögerten Exposition von über >100 mSv mit einer Zunahme an Malignomen zu rechnen ist (33). Dabei ist zu beachten, dass bei geringer Strahlendosis (<10 mSv) lediglich die statistische Erfassung von Folgeschäden aufgrund einer benötigten größeren Fallzahl deutlich erschwert ist. Dies bedeutet im Umkehrschluss jedoch nicht, dass hier ein Ausbleiben von Folgeschäden zu erwarten ist (33).

Die Arbeitsgruppe um de González geht davon aus, dass im Jahr 2004 in Deutschland 1,5 % aller

diagnostizierten Malignome bei Patienten bis 75 Jahre auf den Einsatz diagnostischer Röntgenstrahlung zurückzuführen war. Dies entspricht einem Kollektiv von 2049 Patienten (34). Ein Wachstum der in der Röntgendiagnostik eingesetzten ionisierenden Strahlung von $\sim 1,6$ mSv (2000) auf $\sim 1,8$ mSv (2011) lässt infolgedessen einen konsekutiven Anstieg von Patienten mit röntgeninduzierten Malignomen vermuten (30).

Es ist erklärtes Ziel der zuständigen medizinischen Fachbereiche, den Einsatz von Röntgenstrahlung, insbesondere zu diagnostischen Zwecken, bewusster zu gestalten. Hierbei ist die voranschreitende Entwicklung von Algorithmen, die den Umgang mit Strahlung auch in individueller Bezugnahme auf den Patienten adäquat abbilden, unabdingbar (35). Gleichmaßen gilt es, durch das Voranschreiten neuer Technologien eine weitere Optimierung in Form strahlungsärmerer Geräte und Untersuchungsmethoden fortzusetzen. Ein Beispiel für eine solche Optimierung beschreibt der Fortschritt von Mapping-Verfahren bei der Ablation von Vorhofflattern. Wünschenswert für Patienten und Untersucher wäre eine weitere Reduktion der Strahlenbelastung mit Gestaltung einer noch strahlungsärmeren Arbeitsatmosphäre, wobei eine gleichzeitige Verbesserung der Bildgebung angestrebt werden sollte.

1.3. Bildgebung in der Elektrophysiologie

Die Bildgebung ist wesentlicher Bestandteil der Interventionsplanung und Durchführung elektrophysiologischer Untersuchungen. Routinemäßig eingesetzt werden die Echokardiographie (prä-interventionell), die Computertomographie und Magnetresonanztomographie (prä-interventionelle Segmentierung von 3D-Geometrien), der intrakardiale Ultraschall (bei komplexen Ablationseingriffen) sowie die konventionelle Fluoroskopie häufig in Kombination mit nicht-fluoroskopischen Mappingsystemen zur Katheternavigation (36). Die individuelle Nutzung der unterschiedlichen Bildgebungsverfahren wird nach Eingriffskomplexität, Eingriffszielen sowie Präferenzen und Arbeitsflüssen der Untersucher bestimmt. Einfache elektrophysiologische Eingriffe (z. B. Ablation von AV-Knoten-Reentry-Tachykardien, rechtsatriales Vorhofflattern) können rein fluoroskopisch durchgeführt werden, bei komplexen Rhythmusstörungen (z. B. Vorhofflimmern, Kammertachykardien) müssen mehrere Bildgebungs- und Katheternavigationsverfahren in Kombination eingesetzt werden. Die MRT-Bildgebung fand bislang vorwiegend bei der Generierung von 3D-Modellen der Herzhöhlen bei komplexen Rhythmusstörungen (insbesondere

der Ablation von Vorhofflimmern) Verwendung. Innerhalb der letzten Jahre wurden MRT-Bilder zunehmend auch zur Unterstützung von Katheterablationen von Kammertachykardien bei struktureller Herzerkrankung zur Identifizierung von Fibrosearealen genutzt. Im Folgenden sollen die Grundlagen zur MRT-Anwendung in der kardiovaskulären Medizin zusammenfassend dargestellt werden.

1.2. Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT, Kernspintomographie) gehört zu den bildgebenden Verfahren und wird zur Darstellung von Geweben in Form von Schnittbildern genutzt. Die Bilderzeugung erfolgt über Anregung von Protonen durch Hochfrequenzimpulse und anschließende Messung von Relaxationszeiten innerhalb eines Magnetfeldes und ist daher frei von Röntgenstrahlung. Neben der Erstellung von 2-dimensionalen Schnittbildern in allen Raumebenen („multiplanare Bildgebung“) ist die MRT auch für die Rekonstruktion dreidimensionaler Strukturen geeignet. Die MRT erlaubt die multidimensionale (2D, 3D, 4D) und die multiplanare Bildgebung („beliebige Schichtführung“) mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung; daher ist das Verfahren ideal für kathetergestützte Interventionen im kardiovaskulären Bereich geeignet.

Einen besonderen Stellenwert innerhalb der Medizin gewinnt die MRT durch die hervorragende Darstellbarkeit von Organbeschaffenheit und Weichteilgewebe. Der hohe Weichteilkontrast kommt durch das häufige Auftreten von Wasserstoffkernen (z. B. Wasser, komplexe Moleküle wie Lipide und Proteine, etc.) im menschlichen Körper zustande (37).

1.2.1. Grundlagen

Im Zentrum der physikalischen Grundlagen der MRT stehen Atomkerne ungerader Nukleonenzahl, wie beispielsweise Wasserstoffprotonen (38). Protonen besitzen einen Eigendrehimpuls, der auch als *Spin* bezeichnet wird und kreisen permanent um die eigene Achse. Jedes Proton generiert durch diese Rotation einen schwachen elektrischen Strom, welcher wiederum mit der Erzeugung eines eigenen Magnetfeldes einhergeht. Diese Magnetfelder liegen ungeordnet vor und richten sich aus, wenn sie mit einem stärkeren Magnetfeld, wie es beispielsweise ein Magnetresonanztomograph konstruiert, in Kontakt kommen. Hierbei kreiseln die Atomkerne um die Längsachse des

Magnetfeldes (Präzession).

Eine Ausrichtung kann auf zwei Arten stattfinden: parallel oder antiparallel. Die Ausrichtung der Protonen am Magnetfeld des Tomographen geht mit einer Längsmagnetisierung des Gewebes einher. Durch Zufuhr eines Hochfrequenzimpulses werden die rotierenden Protonen ausgelenkt und es resultieren eine Quermagnetisierung sowie eine Synchronisation der Präzessionsbewegung. Der nachfolgende Prozess verläuft im Bereich von Millisekunden, geht mit der unmittelbaren Rückkehr der Protonen in ihren Grundzustand einher und wird Relaxation genannt.

Zwei gleichzeitig eintretende Ereignisse können hierbei betrachtet werden: die Wiederherstellung der Längsmagnetisierung (Längsrelaxation) sowie eine Reduktion der Quermagnetisierung (Querrelaxation). Die Bildakquisition erfolgt durch Messung und Aufzeichnung der für verschiedene Gewebetypen unterschiedlichen Relaxationszeiten. Wiederholt man nun mehrfach diesen Prozess der Anregung mit anschließender Rückkehr in den Ausgangszustand, spricht man von einer Pulssequenz. Diese beinhaltet die *Repetitionszeit* (TR, Zeit zwischen zwei Anregungen) sowie die *Echozeit* (TE, Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme).

Durch die Wahl der Sequenzparameter TR und TE lässt sich wesentlicher Einfluss auf die Gewichtung des Bildes und damit auf den Bildkontrast nehmen. Letzterer ist maßgeblich vom Wassergehalt (d.h. der Protonendichte) unterschiedlicher Gewebe abhängig. So lassen sich durch eine kurze TR und TP T1-gewichtete Bilder erstellen. In T1-gewichteten Sequenzen präsentiert sich Fett (kurze T1) hyperintens und Muskelgewebe (lange T1) hypointens. Bei T2-gewichteten Sequenzen wird eine etwas längere TR und TE gewählt und so zeigt sich Wasser (lange T2) hyperintens und Muskulatur (kurze T2) hypointens (38).

1.2.2. Einsatz in der Kardiologie

MRT-Bildgebung hat als sog. cMRI (cardiac Magnetic Resonance Imaging) im Laufe der vergangenen Jahre innerhalb der Kardiologie zunehmend an Bedeutung gewonnen (39). Fragestellungen mit kardiovaskulärem Hintergrund machen sich hier die exzellente simultane Darstellbarkeit von anatomischen wie funktionellen Gegebenheiten zunutze. So wird die cMRI beispielweise in der Diagnostik der KHK eingesetzt, um das Ausmaß der Erkrankung und die damit einhergehenden Einschränkungen für das Herz umfangreich beurteilen zu können (40). Da der

bildlichen Darstellung der KHK aufgrund der sich immer weiter verzweigenden und im Lumen stetig abnehmenden Herzkranzgefäße Grenzen gesetzt sind, bedient man sich des Einsatzes von Katecholaminen (Dobutamin, Adenosin), um eine Belastungssituation zu simulieren (sog. *Stress-MRT*) und Informationen über die Herzfunktion zu erhalten (41). Aus den so gewonnenen Daten kann das Ausmaß und die Relevanz atherosklerotisch bedingter Verengungen abgeschätzt werden („hämodynamische Relevanz von Koronarstenosen“). Aufgrund des sehr hohen Weichteilkontrastes (s. o.) kann in der MRT auch eine Ödembildung, beispielsweise aufgrund Inflammationsreaktionen oder nach Katheterablation, dargestellt werden (5,42).

Eine direkte Darstellung pathologischer Prozesse ist durch die Generierung dreidimensionaler Rekonstruktionen umsetzbar. So lassen sich entweder einzelne Vorhöfe/Kammern oder das gesamte Herz als 3D-Modell visualisieren. Einerseits werden in diesem Modell anatomische Pathologien sofort sichtbar, andererseits ist es möglich, durch Akquirierung einzelner Rekonstruktionen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und anschließender Verknüpfung des Bildmaterials den funktionellen Ablauf der Herzaktion im Ganzen zu erfassen. Die so erzeugte Simulation der Herzaktion befähigt zu einem besseren Verständnis dynamischer Prozesse. Diese Methode lässt sich beispielsweise für die Einschätzung der Vitalität von Myokard nach Myokardinfarkt mit Hilfe einer Betrachtung der örtlichen Wandbewegung nutzen.

In einer Studie von Lardo und Mitarbeiter wird die Darstellbarkeit von durch RF-Ablation gesetzten Läsionen in der MRT an sechs Mischlingshunden untersucht. Hierbei zeigt sich, dass sowohl durch lokal-thermisch induzierte Effekte, wie Hyperämie, Zellschrumpfung und Ödembildung, als auch durch Kontrastmitteleinsatz (Gadolinium-DTPA) eine lokale Ablationsnekrose adäquat visualisiert werden kann (5).

Durch die Verifizierung und detaillierte Beschreibung von Ablationsläsionen wird der MRT-gestützten Katheterintervention ein großes Spektrum an Möglichkeiten eröffnet. So wäre beispielsweise perspektivisch eine simultane 1:1-Visualisierung der Katheterspitze und gesetzter Läsion denkbar, welche Effizienz, Sicherheit und Indikationsstellung in der Therapie von Herzrhythmusstörungen maßgeblich beeinflussen könnte. Die Grundlage für einen solchen Prozess besteht in der exakten Ortung und Erfassung des Interventionskatheters innerhalb der Herzhöhlen.

1.3. Tracking

Voraussetzung für eine Katheterintervention ist die möglichst exakte Visualisierung der Katheter, da ohne diese keine topographische Zuordnung zwischen Katheter und Gefäß-/Herzbereich erfolgen und ein Eingriff nicht durchgeführt werden kann. Die korrekte Lage der Katheter ist infolgedessen entscheidend, um Komplikationen, wie z. B. Gefäßverletzungen oder eine Ablation an falscher Lokalisation, zu vermeiden und eine sichere Intervention zu gewährleisten. Innerhalb der MRT-Umgebung wird hierfür sog. *Tracking* eingesetzt, um die Katheterspitze zu detektieren. Folgender Fortschritt bei der Entwicklung von Tracking-Systemen ist zu beobachten:

1.3.1. Passive Imaging

Das Prinzip des „Passive Imaging“ (oder auch „Passive Tracking“) besteht in der Darstellung MRT-tauglicher Katheter (Vision-Katheter) mittels Generierung von Schnittbildern und anschließendem manuellen Aufsuchen der Katheterspitze. Folgende Arbeitsschritte sind für Prozeduren, die eine Visualisierung und Zuordnung der Katheterspitze mittels Passive Imaging nutzen, erforderlich:

Zunächst werden unter Einsatz von Fluoroskopie die notwendigen Schleusen und Katheter in die Leistengefäße appliziert und, im Falle einer Flutter-Ablation, im rechten Vorhof sowie im CS platziert. Anschließend erfolgt eine Übersichtsaufnahme (sog. *Scout*). Hierbei gilt es, möglichst große Anteile des Katheters darzustellen. Zwei spezielle Marker in der Spitze des Vision-Katheters erleichtern diesen Vorgang.

Der erste Marker befindet sich 3 mm proximal der Spitze und projiziert sich als hyperintense Schallauslöschung (*white spot*) in das erstellte Bild. Der zweite Marker befindet sich 1,5 cm proximal der Katheterspitze und hat minimale ferromagnetische Eigenschaften. Das so erzeugte schwache Artefakt wird nun hypointens als *dark spot* sichtbar. Da die topographische Beziehung zwischen *white spot* und *dark spot* bekannt ist, kann nun eine sichere Aussage über die Katheterausrichtung getroffen werden. Alle Schnittbilder werden zur besseren Orientierung seitens des Untersuchers in einer Ebene erzeugt, welche der RAO/LAO-Projektion möglichst nahekommt. Nun folgt im Wechsel ein vorsichtiges Manövrieren des Katheters mit anschließender erneuter Darstellung in der MRT. Als zusätzliche Orientierung und Abschätzung der Katheterposition dient die simultane Ableitung eines intrakardialen EKGs (43).

Ein Umdenken seitens des Untersuchers in Bezug auf die Darstellung des Katheters von einer Summationsaufnahme (konventionell) zur planaren Visualisierung in Form von Schnittbildern wie beim Passive Imaging stellt für den Interventionalisten einerseits eine Herausforderung dar, bietet andererseits jedoch relevante Vorteile bezüglich der exakten Positionierung des Katheters.

Aufgrund des sich als sehr komplex gestaltenden Aufbaus und Ablaufs einer MRT-gestützten Katheterintervention mit Einsatz von Passive Imaging sind vorbereitende Versuche im Tiermodell notwendig und als Basis unabdingbar. Um aus der MRT-gestützten Katheterintervention ein Verfahren zu gestalten, welches den aktuellen fluoroskopisch-gestützten Methoden in Bezug auf Untersuchungszeit und Effektivität gleichkommt, bedarf es unter anderem der weiteren Entwicklung und Erprobung von Active Tracking-Systemen (5,43,44).

1.3.2. Active Tracking

Active Tracking beschreibt ein Verfahren, bei dem ein oder mehrere Katheter in allen drei Raumebenen in der MRT erfasst und mittels Visualisierungsplattform (s. Kapitel 3.1.3. Elektrophysiologischer Messplatz) in einem zuvor erstellten 3D-Modell des Herzens dargestellt werden. Eine exakte Ortung der Katheterspitze innerhalb des 3D-Modells ist danach zu jedem Zeitpunkt ohne weitere Akquirierung von Bildsequenzen möglich.

Dies bietet die Vorteile einer lärmreduzierten Umgebung für Patient und Untersucher sowie einer schnelleren Positionsbestimmung der Katheter im Vergleich zum Passive Imaging. Letzteres wird durch den Verzicht eines mitunter sehr zeitaufwendigen wechselseitigen Manövrierens von Kathetern und anschließender bildlicher Darstellung ermöglicht.

Active Tracking von Kathetern kann sowohl für diagnostische als auch für therapeutische Zwecke genutzt werden. So kann nach korrekter Platzierung der Katheter und Identifikation eines pathologischen Substrates durch ein intrakardial abgeleitetes EKG unmittelbar eine Ablation durchgeführt werden. Da die Erfassung eines Katheters durch Active Tracking störanfällig sein kann, sollte die Katheterposition durch zusätzliche Informationen validiert werden. Hierfür können eine simultane Erfassung mittels Passive Imaging, ein intrakardiales EKG, aber auch die Handhabbarkeit des Katheters durch den erfahrenen Untersucher dienen.

1.4. Herausforderungen für interventionelles Arbeiten innerhalb der MRT-Umgebung

Interventionelles Arbeiten in unmittelbarer Nähe eines MR-Tomographen stellt hohe Anforderungen an das Personal sowie die technische Ausstattung. Es bedarf intensiver Einarbeitung aller Beschäftigten und genaue Kenntnisse technischer Besonderheiten, um einen sicheren und effizienten Umgang zu gewährleisten.

Prinzipiell gilt, dass ein Einsatz von ferromagnetischen Materialien innerhalb des Magnetfeldes zu erheblichen Komplikationen führen kann. So können unbefestigte ferromagnetische Objekte (wie z. B. Stühle oder Sauerstoffflaschen) an oder in den Tomographen gezogen werden und so ein breites Spektrum unabsehbarer Komplikationen nach sich ziehen. Des Weiteren besteht generell die Gefahr der Erhitzung metallischer Komponenten, deren Konsequenz ebenfalls oftmals nur in geringem Ausmaß abschätzbar ist (45).

Bei der Konstruktion der MR-Suite ist darauf zu achten, dass keine Störsignale bzw. *radio frequency interference* (RFI) von externen Komponenten wie Stromkabeln erzeugt werden. RFI kann sich als Artefakt im generierten Bildmaterial widerspiegeln.

So ist es wünschenswert, bei Bestandteilen, bei denen ein kabelloser Einsatz nicht möglich ist, Glasfasertechnik einzusetzen, um Störungsquellen zu minimieren (46). Die Entwicklung und Erprobung der MRT-tauglichen Komponenten stellt eine große Herausforderung dar und ist noch nicht abgeschlossen.

Eine weitere besondere Beanspruchung innerhalb dieser komplexen Arbeitsatmosphäre besteht in der nur eingeschränkten Kommunikationsfähigkeit für das Personal. Da sich der Untersucher im Gegensatz zum konventionellen Elektrophysiologie-Labor (EP-Labor) in einem separaten Raum (Scannerraum s. u.) befindet und gleichzeitig permanent und unmittelbar der Geräuschkulisse des Tomographen ausgesetzt ist, kann eine Kommunikation nur über Headsets stattfinden. Erschwerend kann hinzukommen, dass ein direkter Blickkontakt zwischen Untersucher und Ärzten am Horizon-Host-PC sowie iSuite-Host-PC aufgrund der räumlichen Trennung mitunter eingeschränkt sein kann.

Die begrenzten Platzverhältnisse, die innerhalb des Tomographen gegeben sind, beschränken zusätzlich die Möglichkeiten und Handlungsfreiheiten des Untersuchers. So muss beispielsweise

beim Eintreten von Komplikationen zunächst der Patient mit der gesamten MRT-Liege mobilisiert werden. Das kann mitunter wertvolle Zeit kosten und erfordert eine spezielle Schulung aller beteiligten Personen. Die Generierung neuer Arbeitsabläufe nimmt einen wichtigen Bestandteil in der Umsetzbarkeit von MRT-gestützten Katheterablationen ein.

Hierzu zählen auch die Erprobung und Etablierung einer reibungslosen Beförderung des Patienten heraus aus der unmittelbaren MRT-Umgebung. Da gängige Defibrillatoren aufgrund ferromagnetischer Bestandteile nicht innerhalb des Scannerraums zum Einsatz kommen können, bedarf es bei Auftreten bekannter Komplikationen wie beispielsweise Kammerflimmern, erprobter Algorithmen, um einen sicheren Arbeitsablauf zu gewährleisten.

Erstmalig umgesetzt wurde die Darstellung von Ablationskathetern mittels MRT von der Arbeitsgruppe um Nazarian im Jahr 2008 (47). Die Durchführbarkeit MRT-gestützter Katheterintervention konnte durch Sommer et al. im Jahr 2013 bestätigt sowie um die Ausführung endokardialer Stimulationsmanöver erweitert werden (44). Bei fünf Patienten mit Indikation zur Katheterintervention aufgrund symptomatischer Herzrhythmusstörungen wurde unmittelbar nach Prozedurende ein Wechsel zu MRT-tauglichen Kathetern vollzogen. Die Katheter wurden in der MRT mittels Passive Imaging dargestellt und konnten erfolgreich im rechten Vorhof sowie am Ostium sinus coronarii platziert werden. Nach Ableiten eines intrakardialen EKGs erfolgte die Durchführung einfacher Stimulationsmanöver.

Es zeigte sich, dass trotz bestehender Limitationen im klinischen Einsatz die Möglichkeit eines interventionellen Arbeitens innerhalb der MRT-Umgebung realisierbar ist.

2. Aufgabenstellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Evaluation der klinischen Durchführbarkeit von MRT-gestützten Radiofrequenzablationen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen. Die hierzu durchgeführte Studie gliedert sich in zwei Teile:

Teil 1 (Tiermodell) mit experimenteller Untersuchung zur Prüfung der Machbarkeit, Reproduzierbarkeit und Sicherheit der MRT-geführten Ablation und,

Teil 2 (Humanstudie) mit klinischer Untersuchung zur Durchführung der MRT-basierten Ablation bei Patienten mit typischem rechtsatrialem Vorhofflattern.

Schwerpunkt beider Teilbereiche ist die Evaluation der aktiv gesteuerten Katheternavigation („Active Tracking“). Zum Einsatz dieser Technologie liegen zurzeit nur sehr begrenzte experimentelle Untersuchungen und keine klinischen Untersuchungen vor. Bei den klinischen Untersuchungen handelt es sich um Neulandmedizin und „first-in-man“ Anwendungen.

2.1. Teil 1: Experimentelle Untersuchung (Tiermodell)

Im Hinblick auf die oben genannte Aufgabenstellung wurden im Rahmen der experimentellen Untersuchung folgende Ziele formuliert:

- (1) Segmentierung der kardialen Anatomie und Rekonstruktion der 3D-Geometrie
- (2) Intubation des CS, Ableitung von Elektrogrammen und Durchführung einfacher Stimulationsmanöver
- (3) Generierung einer Aktivierungs-Map des rechten Vorhofs
- (4) Ablation des AV-Knotens
- (5) Explantation des Herzens mit anschließender Betrachtung der Ablationsläsionen

2.2. Teil 2: Klinische Untersuchung (Humanstudie)

In Hinblick auf die oben genannte Fragestellung wurden für die klinische Untersuchung folgende Ziele formuliert:

- (1) Segmentierung der kardialen Anatomie und Rekonstruktion der 3D-Geometrie
- (2) Katheterplatzierung unter Anwendung von Active Tracking und Passive Imaging, Ableitung von Elektrogrammen und Durchführung von Stimulationsmanövern
- (3) Ablation des rechtsatrialen Isthmus
- (4) Visualisierung der Ablationsläsion

3. Material und Methoden

Die technischen Komponenten und Rahmenbedingungen sind im Tiermodell sowie in der Humanstudie im Wesentlichen identisch und werden im Folgenden vorgestellt.

3.1. MRT-interventionelle Technologien

3.1.1. Elektrophysiologie-Arbeitsplatz und Katheter

Der elektrophysiologische Arbeitsplatz ist in einen Kontrollraum sowie einen Scannerraum unterteilt. Bei der technischen Ausstattung des Arbeitsplatzes werden sowohl kommerziell erhältliche Bestandteile wie MR-Tomograph (Gyrosan Intera CV, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands), MRT-taugliches EKG (Invivo MR 200), Radiofrequenz-Ablationsgenerator (St. Jude Medical IBI- 1500T11 Ablation Generator) mit Neutral-Null-Elektrode, Spülpumpe und Schleusen als auch Studienkomponenten wie Katheter mit steuerbaren, langen Schleusen und EP-Anlage (Horizon, Imricor Medical Systems, Burnsville, MN, USA) und ein elektrophysiologischer Messplatz (iSuite, Philips Eindhoven, NL) verwendet.

Alle Studienkomponenten wurden zuvor umfangreich auf Kompatibilität und Sicherheit bei Einsatz in einem MR-Tomographen getestet (BfArM Gesch.Z.:94.1.01-5660-8972). Abb. 6 zeigt den Aufbau des elektrophysiologischen Arbeitsplatzes.

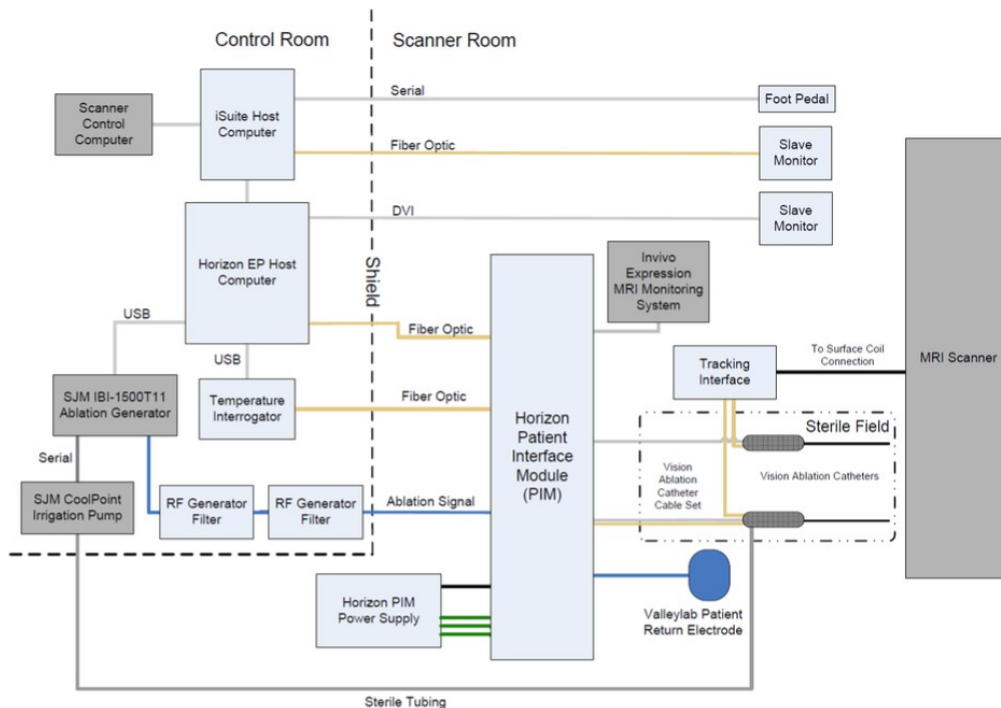


Abbildung 6: Aufbau des EP-Arbeitsplatzes mit Horizon und iSuite: schematische Darstellung des technischen Aufbaus im Kontrollraum & MRT-Untersuchungsraum. Die Datenübertragung zwischen Kontroll- und Behandlungsraum erfolgt spannungs- und interferenzfrei über polymere optische Fasern. Alle eingesetzten Technologiebauteile erfüllen die Anforderung für den vorgesehenen Einsatz.

3.1.2. Ablationskatheter und Verbindungskabel

Der Vision Ablationskatheter (Abb. 7) ist für das Mapping (Stimulation und Aufnahme) sowie zur Ablation von Arrhythmien, wie dem typischen Vorhofflattern, konstruiert. Letzteres erfordert zusätzlich den Einsatz eines Radiofrequenz-Generators. Der sterile, röntgendichte und MRT-taugliche 9F-Katheter ist zum einmaligen Gebrauch sowie zum Einsatz mit und ohne Kontrastmittel zugelassen. In der Spitze des unidirektional deflektierbaren Katheters befinden sich zwei Elektroden aus Gold: eine *ring*-Elektrode und eine *tip*-Elektrode. Die *tip*-Elektrode kann über Generierung thermischer Energie zur Ablation genutzt werden. Hierfür muss die Elektrode von einem Radiofrequenz-Ablationsgenerator (St. Jude Medical IBI- 1500T11 Ablation Generator) angesteuert werden, woraufhin sich Ablationen mit titrierbaren Energien von 30 - 60 W durchführen lassen. Mittels zweier eingebauter Magnetspulen proximal der Spitze (9,4 mm und 18 mm) kann der

Katheter über Active Tracking (s. Kapitel 1.3.2. Active Tracking) erfasst werden. Der Katheter besitzt distal sechs Öffnungen zur Kühlung (St. Jude Medical Cool Point Irrigation Pump) sowie proximal einen Zugang zur Injektion von Kochsalzlösung. Über Glasfasertechnik ist der Vision-Ablationskatheter an das Horizon-System angeschlossen. Das Ausmaß der Deflektion wird über einen Schiebemechanismus am Handgriff des Katheters gesteuert.

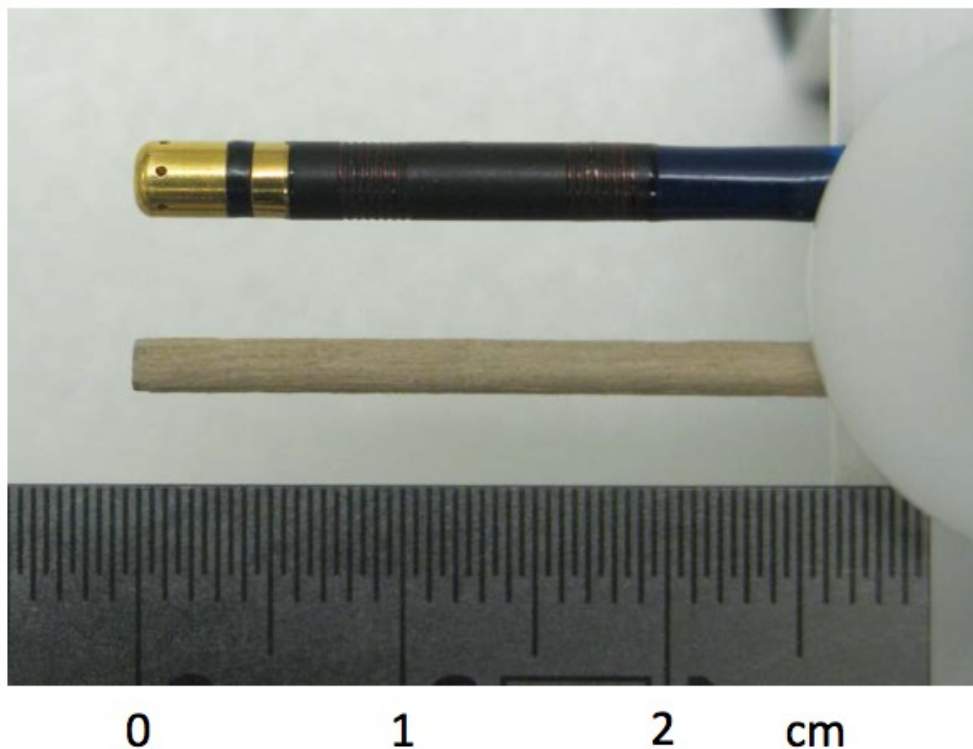


Abbildung 7: Vision-Ablationskatheter von Imricor Medical Systems

3.1.3. Elektrophysiologischer Messplatz

Der Horizon EP-Messplatz (Imricor Medical Systems, Burnsville, MN, USA, im Weiteren nur *Horizon*) besteht im Wesentlichen aus zwei Teilen: dem Host-Computer mit Monitor sowie dem Digital Amplifier Stimulator (DAS).

Horizon hat eine zentrale Bedeutung im Aufbau des EP-Arbeitsplatzes und dient als Schaltstelle zwischen Kontroll- und Scannerraum. Hier laufen Informationen aus den Kathetern und dem Oberflächen-EKG über das DAS zusammen und werden am Horizon-Host-Computer dargestellt.

Die empfangenen Daten (Temperatur, Elektrogramme, Katheterimpedanz) werden aufgezeichnet und lassen sich zu jedem Zeitpunkt reproduzieren.

Über einen kardialen Stimulator oder Energieeintrag durch den Radiofrequenz-Generator lassen sich mittels Horizon Stimulationsmanöver durchführen und Ablationsläsionen erzeugen. Hierbei wird gleichzeitig über Rückkopplung mit der Katheterspitze die Temperatur angezeigt und der Ablationsprozess optimiert. Zur exakten Durchführung von Stimulationsmanövern lassen sich die einzelnen Elektroden in der Katheterspitze (s. o.) separat ansteuern.

Da Horizon im direkten Kontakt mit iSuite (s. u.) steht, können hier gewonnene Informationen, wie beispielweise intrakardial abgeleitete Elektrogramme, für das elektroanatomische Mapping genutzt werden. Die in Horizon integrierte Filterfunktion reduziert die durch den MR-Tomographen erzeugten Störgeräusche und ermöglicht so die Aufzeichnung eines optimierten EKG-Signals.

3.1.4. Interventional MRI Suite (iSuite)

Die interventional MRI Suite (iSuite, Philips Eindhoven, NL) dient als Visualisierungsplattform für die MRT-Bilder selbst (auch als 3D-Modell) sowie die Katheterposition im Herzen. iSuite besteht im Wesentlichen aus einem Computer mit der iSuite-Software im Kontrollraum sowie einer Bedieneinheit für den Untersucher im Scannerraum. MR-Tomographen, Horizon und iSuite-Host-PC sind miteinander verbunden und kommunizieren permanent.

Am iSuite-Host-PC im Kontrollraum laufen alle Informationen zusammen. Nach Erstellen einer 3D-Rekonstruktion des Herzens und anschließender Ortung des Katheters mittels Active Tracking werden die gewonnenen Daten fusioniert und sichtbar gemacht. Auf einem separaten Monitor im Scannerraum wird das Bildmaterial reproduziert, um für den Untersucher zugänglich zu sein. Der Untersucher im Scannerraum kann über das Bedienen des Fußpedals jederzeit das Tracking des Katheters sowie die Bildakquisition starten und stoppen.

Über iSuite lässt sich jederzeit zwischen Bildgebungs- und Tracking-Sequenzen umschalten. Die Voraussetzung für die Registrierung der Katheterposition wird über die Integration zweier MRT-Empfänger-Spulen in die Katheterspitze geschaffen, die über ein „catheter interface module“ mit dem MR-Tomographen verbunden sind.

Dieses Modul bietet die Möglichkeit des Anschlusses dreier Katheter mit je zwei integrierten MRT-

Empfänger-Spulen. Die Ausführung mehrerer Tracking-Sequenzen in Form von Tracking-Algorithmen erlaubt nun eine Erfassung des Katheters. Hierbei wird ein Tracking-Signal ausgesandt, welches durch Identifikation der Empfänger-Spulen die Ortung der Katheterspitze ermöglicht (Abb. 8).

Zur korrekten Erfassung des Katheters hat sich der „SingleOrDualPeak“-Algorithmus durchgesetzt. Hierbei lässt sich über unterschiedliche Signalstärken ausgehend von der Katheterspitze ein Rückschluss auf die Lage ziehen. Wiederholt man nun diesen Prozess für alle drei Raumebenen, lässt sich die Position des Katheters berechnen.

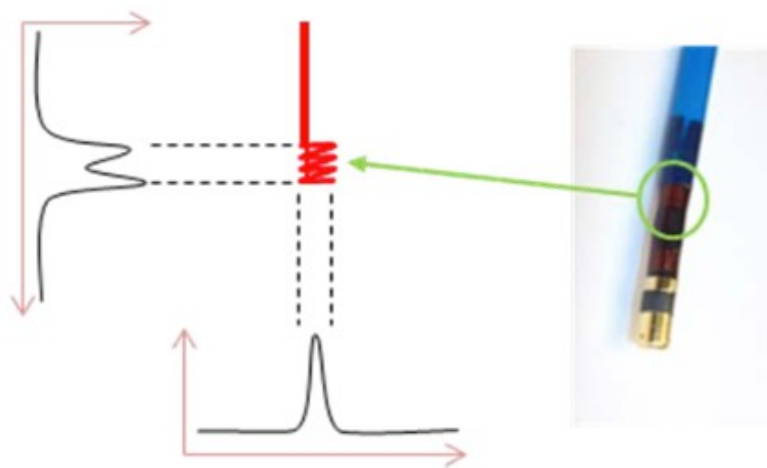


Abbildung 8: Schematische Darstellung der Erfassung der Katheterspitze (hier 2D) mittels „SingleOrDualPeak“-Algorithmus

3.1.5. MRT-Scanner und Sequenzen

Alle Untersuchungen wurden mit einem 1,5 T MR-Tomographen (Gyrosan Intera CV, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) durchgeführt. Nach Lagerung des Patienten bzw. des Versuchstieres auf dem MR-Untersuchungstisch und anschließendem Vorschieben des Tisches in den Tomographen konnte eine Übersichtsaufnahme des Herzens, der herznahen Gefäße sowie des Thorax erstellt werden. Als kaudale Grenze diente orientierend die Höhe des Bauchnabels. Zur Anfertigung der 3D-Rekonstruktion des Herzens wurde eine 3D-whole-heart balancierte steady-state free precession (SSFP)-Sequenz eingesetzt. Daraus wurde mittels automatischer

Segmentierung (smartheart, iSuite, Abb. 9) ein Modell der Herzkammern erstellt. Über eine Kopplung der Bilderfassung und abgeleitetem Oberflächen-EKG wurde das Bildmaterial synchron zur Herzaktion akquiriert. Mittels Navigatortechnik ließen sich durch Atembewegung erzeugte Artefakte vermeiden bzw. kompensieren.

Die bereits in der V. cava inferior bzw. dem rechten Vorhof platzierten Katheter wurden nun mittels Active Tracking registriert und in das erzeugte kardiale 3D-Modell übertragen. In multiplanar (transversal, coronal und sagittal) rekonstruierten Schichten konnte eine Lagekontrolle der Katheter mittels Passive Imaging durchgeführt werden. Hierfür wurden mehrere real-time SSFP-Sequenzen gefahren. Die Visualisierung der Ödembildung im Bereich der gesetzten Ablationsläsion(-en) konnte mit einer black blood T2-gewichteten short tau inversion recovery (STIR)-Sequenz umgesetzt werden. Für die Darstellung der konsekutiven Ablationsnekrose(-n) war die intravenöse Gabe von Kontrastmittel (Gadovist) notwendig. 15 – 20 min nach Injektion (late gadolinium enhancement) wurde eine Visualisierung mittels inversion recovery gradient echo (IR-GRE)-Sequenzen umgesetzt.

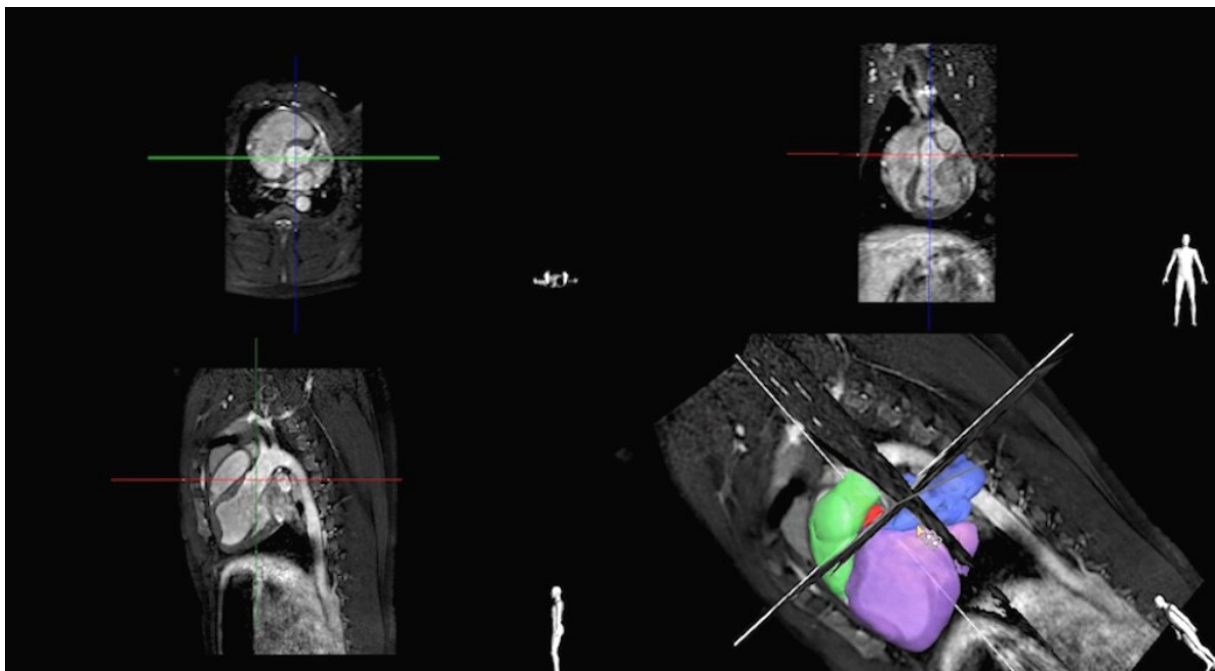


Abbildung 9: Rekonstruktion des Herzens mittels automatischer Segmentierung (smartheart, iSuite). Dargestellt sind linker Vorhof (blau), rechter Ventrikel (grün) und linker Ventrikel (violett).

3.2. Teil 1: Experimentelle Untersuchung (Tiermodell)

3.2.1. Experimentelles Setting

Vor Durchführung der Humanstudie war eine Erprobung der Methode (Sicherheit, Machbarkeit) im Tiermodell notwendig. Hierbei wurden neun Schweine (Deutsche Sattelschweine und Pietrain beider Geschlechter) im Alter von ~16 Wochen und einem Gewicht von $40,5 \pm 3,5$ kg im Rahmen des Tierversuchs behandelt. Die Tiere wurden im Stall mit Midazolam (0,5 mg/kg) und Ketamin (15 mg/kg) sediert und zum Herzzentrum Leipzig transportiert.

Im Tier-OP erfolgte eine Kanülierung der V. auricularis mit anschließender Narkoseeinleitung (Propofol 2 mg/kg und Fentanyl 2 µg/kg). Nach Intubation wurde die Narkose als balancierte Anästhesie mit Isofluran (1,5 %) und einer FiO₂ von 0,6 aufrechterhalten. Es erfolgte die Anlage eines zentralen Venenkatheters in der V. jugularis externa.

Der Blutdruck wurde invasiv über einen arteriellen Zugang (A. femoralis) gemessen. Mittels regelmäßiger Blutgasentnahmen (alle 30 min) wurde die Narkose an die situativen Erfordernisse angepasst. Es folgten die korrekte Lagerung (Rückenlagerung) sowie das Anbringen von EKG-Elektroden. Nach Kanülierung beider Vv. iliacae externae wurden eine Schleuse (14 F) links sowie eine Schleuse (11 F) rechts platziert. Anschließend erfolgte der Transport in den MR-Tomographen.

Hier wurde die Narkose als totale intravenöse Anästhesie mit kontinuierlicher Propofol- (30 – 35 mg/kg/h) und Fentanyl-Gabe (2 µg/kg/h) weitergeführt. Zur Beatmung wurde eine FiO₂ von 1,0 gewählt.

Im Anschluss folgte die Durchführung der MRT-gestützten Katheterintervention mit anschließender Explantation von Herz und herznahen Gefäßen. Alle Prozeduren wurden in Übereinstimmung mit den Regularien des Tierschutzgesetzes und nach Genehmigung durch die zuständige Behörde durchgeführt (W06/13,A06/15).

3.3. Teil 2: Klinische Untersuchung (Humanstudie)

3.3.1. Patientendaten

Im Rahmen der Humanstudie wurden acht Patienten im Alter von 41 bis 71 Jahren mit einer Indikation zur CTI-Ablation aufgrund typischen Vorhofflatterns innerhalb eines MR-Tomographen interventionell behandelt. Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Pilotstudie, die durch die zuständige Ethikkommission sowie durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genehmigt und nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki durchgeführt worden ist. Alle teilnehmenden Patienten wurden am Vortag der Intervention ausführlich über Nutzen und Risiken der Studie aufgeklärt und haben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben. Zu den Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme (siehe Tab. 7, Kapitel 8. Anlagen).

Des Weiteren wurden allen Patienten nach sieben Tagen einem telefonisches Follow-up unterzogen. Hier wurde der Patient nach aktuellem Allgemeinbefinden sowie aufgetretenen Komplikationen seit der durchgeführten Intervention befragt.

Alle Prozeduren wurden unter tiefer Propofol-Sedierung durchgeführt (48). Nach Punktion der Femoralgefäße im konventionellen Elektrophysiologie-Labor erfolgte zunächst die Platzierung zweier venöser Schleusen (12 F und 14 F) sowie einer arteriellen Schleuse (4 F) zur invasiven Blutdruckmessung. Während dieser Prozedur waren die Patienten bereits auf dem MR-Untersuchungstisch gelagert, sodass unmittelbar anschließend der Transport in den MR-Tomographen erfolgen konnte. Im Anschluss folgte die Durchführung der MRT-gestützten Katheterintervention.

3.4. Statistische Betrachtung

Aufgrund der begrenzten Größe der experimentellen und klinischen Behandlungsgruppen werden die Untersuchungsergebnisse deskriptiv dargestellt und, falls nicht anders angegeben, Mittelwerte und Standardabweichungen aufgeführt. Die Häufigkeitsverteilungen werden in Absolutwerten und Prozentangaben wiedergegeben.

4. Ergebnisse

4.1. Teil 1: Experimentelle Untersuchung (Tiermodell)

Zusammenfassung der durchgeführten Arbeitsschritte und der wesentlichen Ergebnisse (Tab. 3). Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsabschnitte werden im Folgenden detailliert dargestellt.

Tier	Segmentierung	Intubation CS	EKG	Pacing	Mapping	AV-Knoten-Ablation	Prozedurzeit (MRT) in min
1	ja ^{2,3}	ja	ja	ja	ja	ja	120
2	ja ^{2,3}	ja	ja	ja	ja	ja	210
3	ja ²	ja	ja	ja	ja	ja	240
4	ja ¹	ja	ja	ja	ja	ja	110
5	ja ^{2,3}	ja	ja	ja	ja	ja	210
6	ja ¹	ja	ja	ja	ja	ja	130
7	ja ¹	ja	ja	ja	ja	ja	165
8	ja ²	ja	ja	ja	ja	ja	210
9	ja ^{2,3}	ja	ja	ja	ja	ja	150

Tabelle 3: Zusammenfassung der durchgeführten Arbeitsschritte im Tiermodell gemäß Untersuchungsprotokoll. Bei allen Versuchstieren konnten alle wesentlichen Untersuchungsschritte durchgeführt werden. Die Segmentierung erfolgte automatisch (¹), manuell unterstützt (²) sowie kontrastmittelgestützt (³).

4.1.1. Vorbereitung und prozedurale Parameter

Nach Vorbereitung der Versuchstiere (Einleitung der Narkose, endotracheale Intubation) erfolgte die Anlage zweier zentraler Venenkatheter, die Punktion der Femoralgefäße mit anschließender Platzierung der Schleusen sowie der Transport in den MR-Tomographen. Die zu Beginn, während sowie am Ende (unmittelbar vor AV-Knoten-Ablation) der Prozeduren gemessenen Vitalparameter sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Die Prozedurzeit innerhalb des Tomographen betrug $171,7 \pm 47,2$ min.

Tier	HF 1	HF 2	HF 3	RR 1	RR 2	RR 3
1	70	70	55	100/60	110/60	80/40
2	80	90	60	100/60	110/70	80/50
3	80	70	70	90/60	90/50	90/60
4	50	80	60	80/40	100/60	90/40
5	80	90	40	100/70	110/80	70/40
6	70	80	80	90/60	100/70	100/70
7	80	80	70	120/60	120/60	110/60
8	90	90	80	120/70	130/80	100/50
9	80	80	70	120/70	120/70	90/50

Tabelle 4: Erfasste Vitalparameter im Tiermodell zu Beginn (1), während der Prozedur (2) sowie unmittelbar vor Ablation des AV-Knotens (3). HF=Herzfrequenz, RR=Blutdruck nach Riva-Rocci

4.1.2. Segmentierung der kardialen Anatomie und Rekonstruktion der 3D-Geometrie

Die automatische Segmentierung der kardialen Anatomie durch die Segmentierungssoftware der iSuite gelang bei drei von neun Versuchstieren (Abb. 10), bei sechs Tieren musste die Segmentierung manuell unterstützt durchgeführt werden, da die Organgrenzen von den auf das menschliche Herz ausgelegten Templates bei den Versuchstieren nicht korrekt und vollständig erkannt werden konnten. Bei vier Tieren musste die Segmentierung durch Gabe von Kontrastmittel unterstützt werden (Abb. 11). Bei allen Tieren konnte so eine vollständige Rekonstruktion der kardialen 3D-Geometrie erreicht werden.

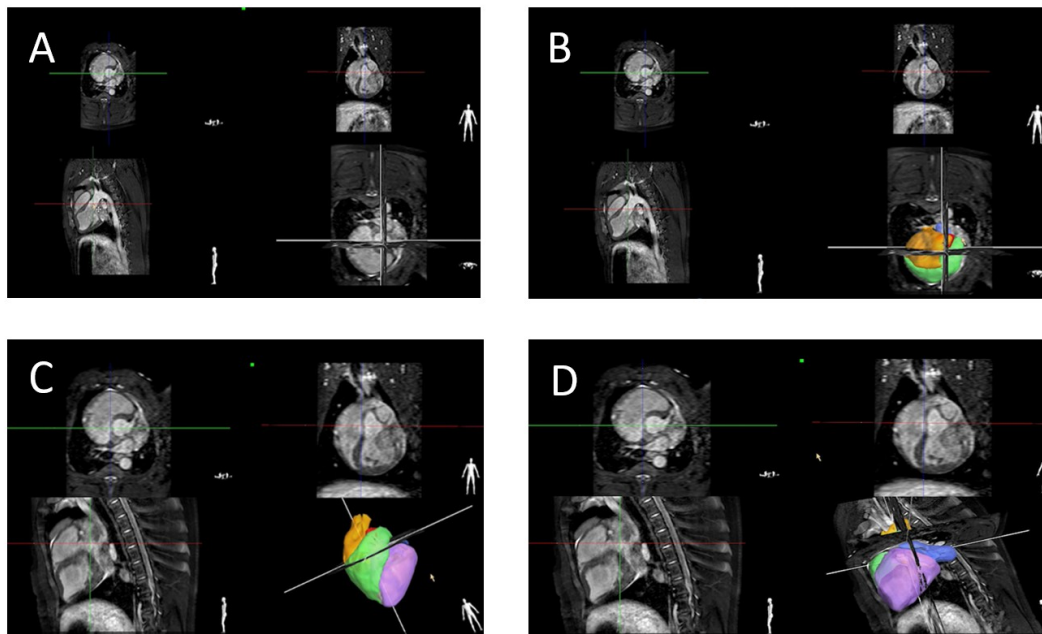


Abbildung 10: Segmentierung der kardialen Anatomie. A zeigt die MRT-Darstellung des Herzens in einem Kurz- und Längsachsenschnitt, B-D zeigen die Rekonstruktion der Anatomie nach Segmentierung von rechtem Vorhof (gelb), linkem Vorhof (blau), rechtem Ventrikel (grün) und linkem Ventrikel (violett).

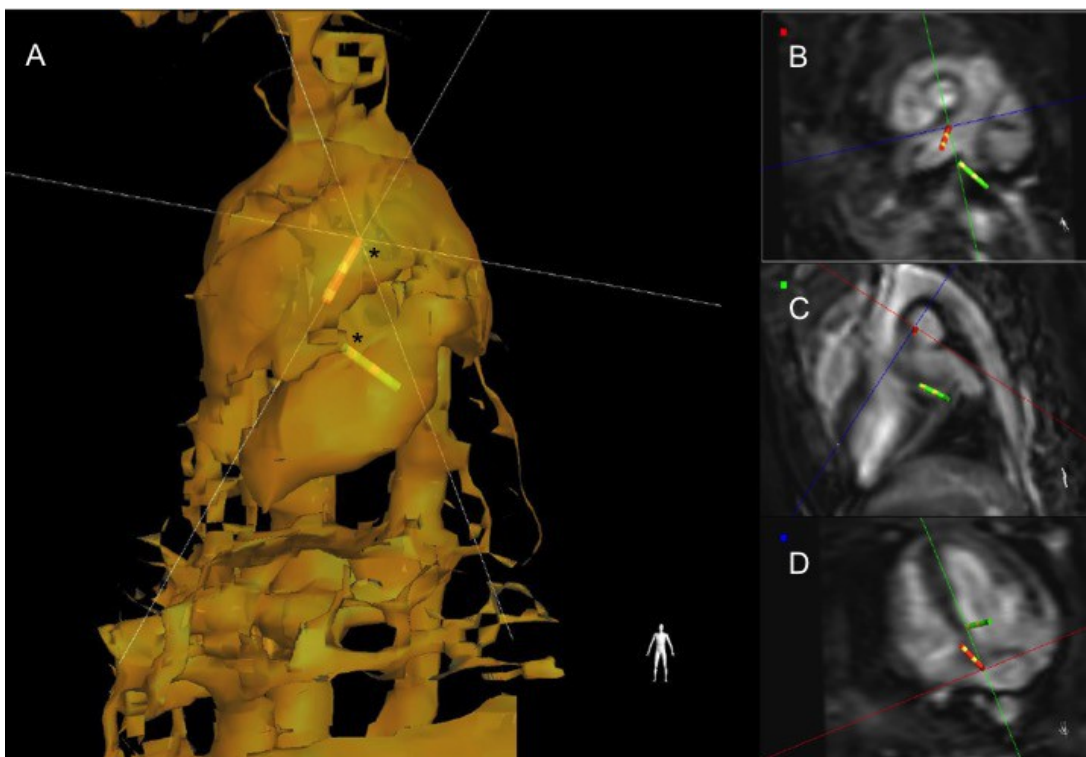


Abbildung 11: Kontrastmittel-unterstützte Rekonstruktion von Herz und großen Gefäßen (A) mit den entsprechenden Schnittbildebene (B=transversal, C=sagittal, D=frontal). Dargestellt sind zudem Katheter (*) welche mittels Active Tracking erfasst werden.

4.1.3. Intubation des CS, Ableitung von Elektrogrammen und Durchführung von Stimulationsmanövern

Der CS konnte bei allen Tieren mittels Active Tracking und Passive Imaging rasch und sicher platziert werden. Des Weiteren konnten die Elektrodenkatheter in allen Fällen sicher und ohne Komplikationen (Verletzungen des Koronarvenensinus) vorgeführt werden (Abb. 12, A). Durch Passive Imaging konnte die korrekte Lage der Katheter in allen Fällen bestätigt werden (Abb. 12, B). Die MRT-geführte Navigation der Elektrodenkatheter von der V. cava inferior in den rechten Vorhof und über die Mitralklappe in den rechten Ventrikel gelang in allen Fällen. Verletzungen des Herzens oder der großen Gefäße wurden nicht beobachtet. Bei drei Tieren wurde zusätzlich eine stumpfe transseptale Passage in den linken Vorhof durchgeführt (Abb. 13).

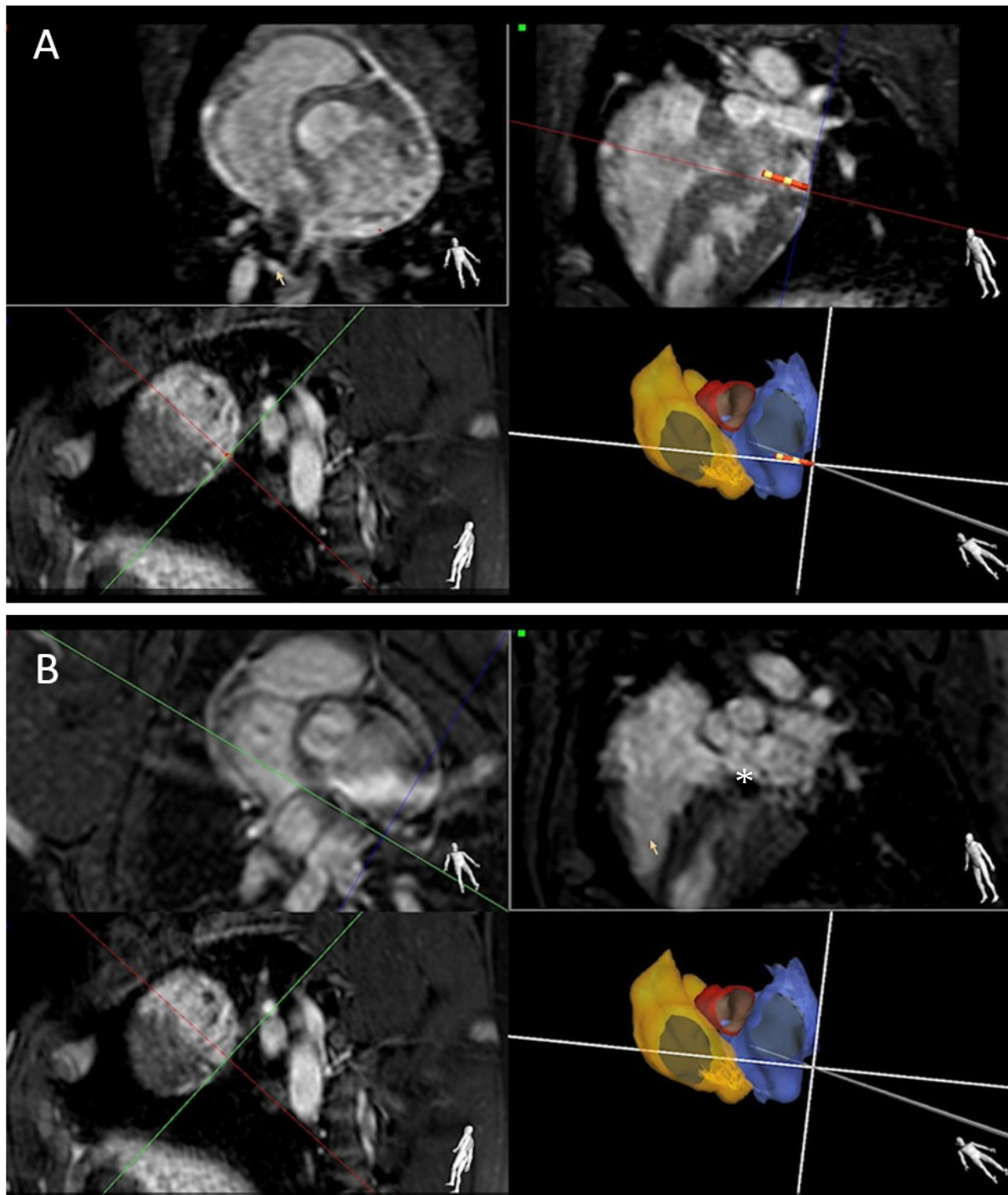


Abbildung 12: Sondierung des Koronarvenensinus. Darstellung des CS-Katheters (rot) mittels Active Tracking (A) und Passive Imaging (B, weißer Stern) sowie des rechten (gelb) und linken (blau) Vorhofs.

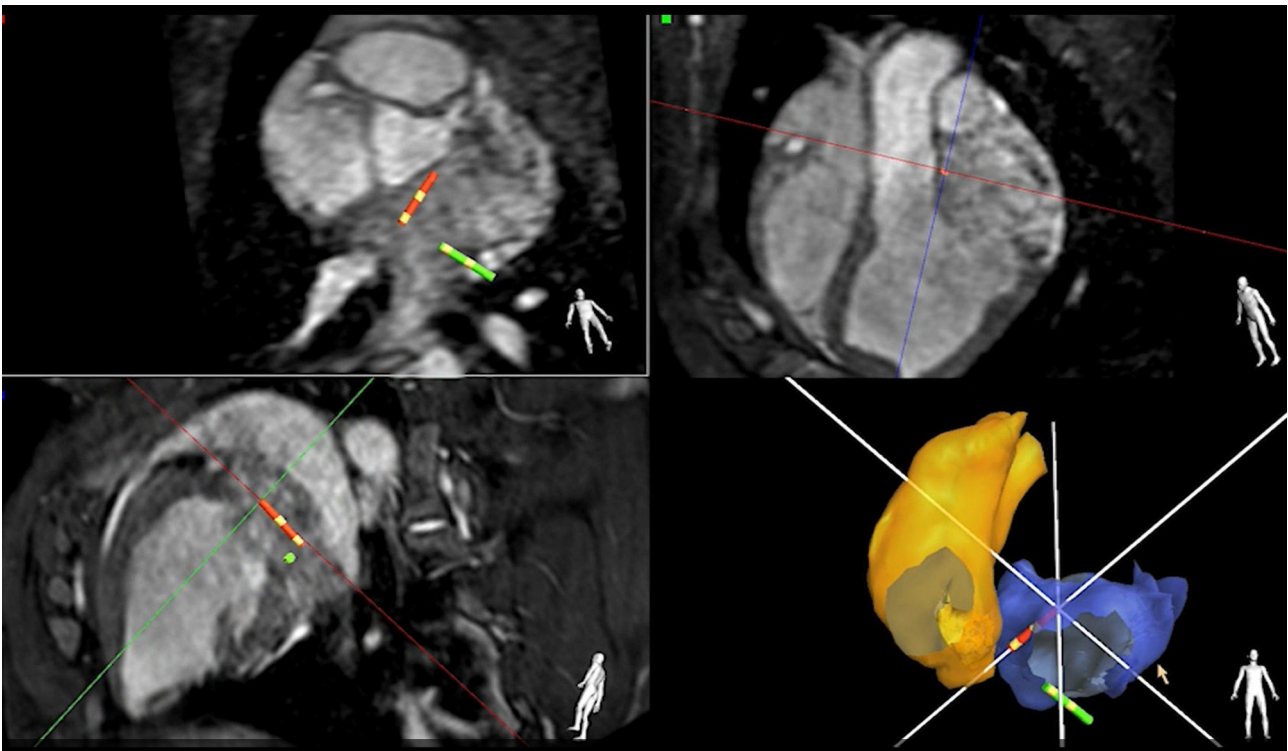


Abbildung 13: Sondierung des linken Vorhofs (roter Katheter) unter Active Tracking nach stumpfer transseptaler Passage. Ein zweiter Katheter (grün) ist im CS platziert. Darstellung des rechten (gelb) und linken (blau) Vorhofs.

Die Elektrogrammableitungen aus dem Koronarvenensinus wurden bei allen Tieren erfolgreich durchgeführt. Die für CS-Ableitungen typische Elektrogrammsequenz und Morphologie konnte in allen Fällen dokumentiert werden (Abb. 14). Bei allen Tieren konnte eine erfolgreiche Stimulation des Herzens über den CS-Katheter sowie im rechten Vorhof und rechten Ventrikel mit einer Stimulationsintensität von < 5 mV bei einer Impulsdauer von 2 ms durchgeführt werden.

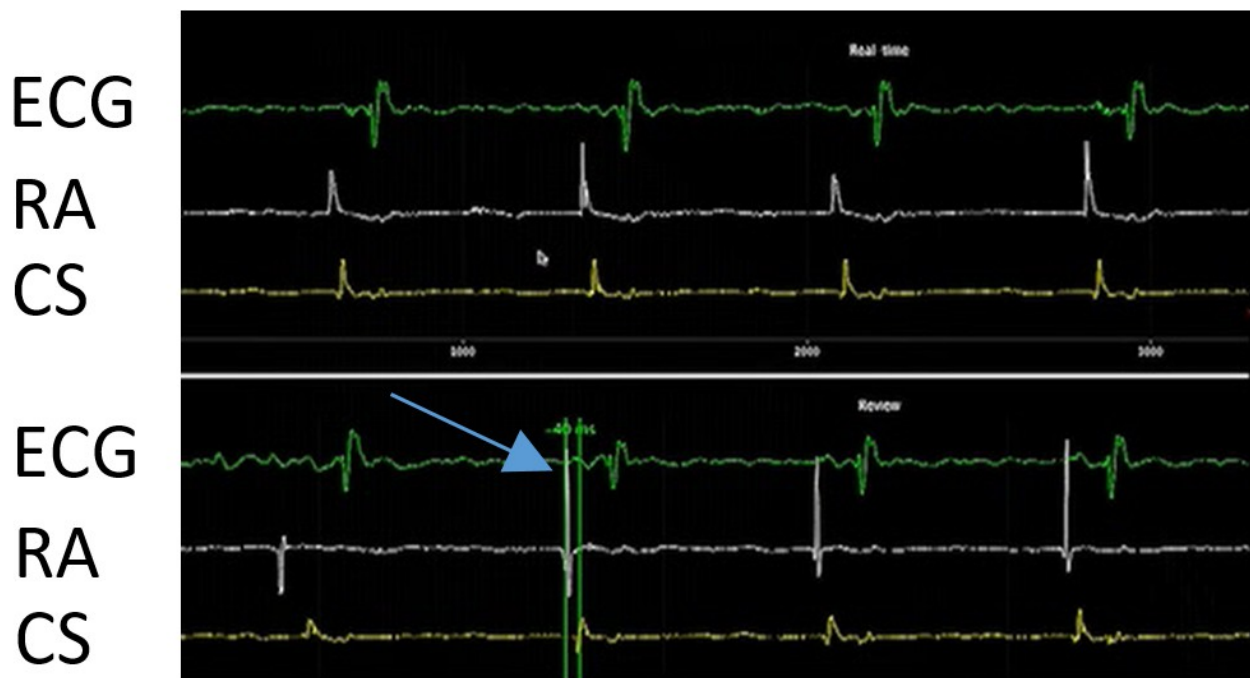


Abbildung 14: Darstellung von Oberflächen-EKG (ECG) und intrakardialen Ableitungen aus dem rechten Vorhof (RA) und dem Koronarvenensinus (CS). Im unteren Teil der Abbildung ist die manuelle Annotierung der Elektrogramme (Pfeil) zur Bestimmung der Leitungszeiten dargestellt.

4.1.4. Generierung einer Aktivierungsmap des rechten Vorhofs

Bei allen Tieren konnten farbcodierte Aktivierungsmaps des rechten Vorhofs erfolgreich erstellt werden. Die über den Mappingkatheter registrierten Elektrogramme wurden manuell annotiert und automatisch farbcodiert in die iSuite-Geometrie des rechten Vorhofs integriert. Insgesamt wurden pro Tier 12 bis 25 Mappingpunkte aufgenommen, annotiert und in die Maps integriert (Abb. 15). Die farbcodierten Aktivierungssequenzen wiesen in allen Fällen ein dem Sinusrhythmus typisches physiologisches Aktivierungsmuster auf (Abb. 15, B). Bei drei Tieren wurde ein Mehrkammer-Map (rechter und linker Vorhof) erstellt. Auch hier konnte die physiologische Aktivierungssequenz farbcodiert dargestellt werden.

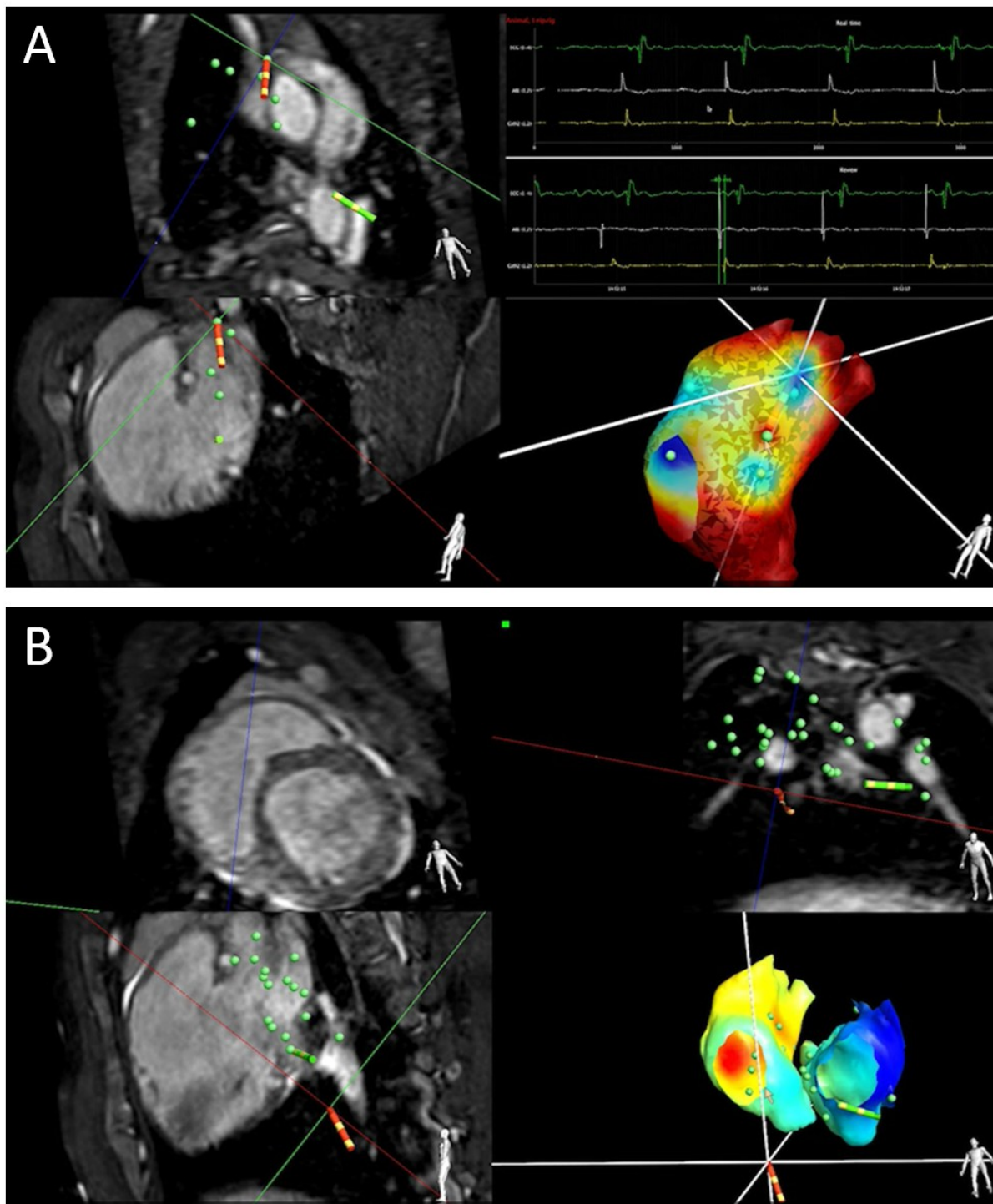


Abbildung 15: Erstellung einer farbcodierten Aktivierungsmap des rechten Vorhofs (A) sowie rechts- und linksatriale Maps (B). Die früheste Aktivierung ist in rot dargestellt, spätere Aktivierungszeiten in gelb, grün und blau. Die Aktivierung im Sinusrhythmus breitet sich von der freien Wand des rechten Vorhofs über das interatriale Septum (hellblauer Bereich) zum linken Vorhof aus. Die späteste Aktivierung findet sich an der Lateralwand des linken Vorhofs nahe den linken Pulmonalvenen (dunkelblau). Die einzelnen Mappingpunkte sind in grün dargestellt.

4.1.5. Ablation des AV-Knotens

Nach Abschluss der Mapping- und Stimulationsuntersuchungen wurde bei allen Tieren eine AV-Knoten-Ablation erfolgreich durchgeführt (Abb. 16). Hierzu wurde der Ablationskatheter MRT-gesteuert in den Bereich des His-Bündels navigiert und Hochfrequenzstromenergie (30-60 Watt) für 60 bis 90 Sekunden in unipolarer Elektrodenkonfiguration abgegeben. Die Abgabe von Hochfrequenzstrom führte nicht zu einer wesentlichen Störung der abgeleiteten Elektrogramme.

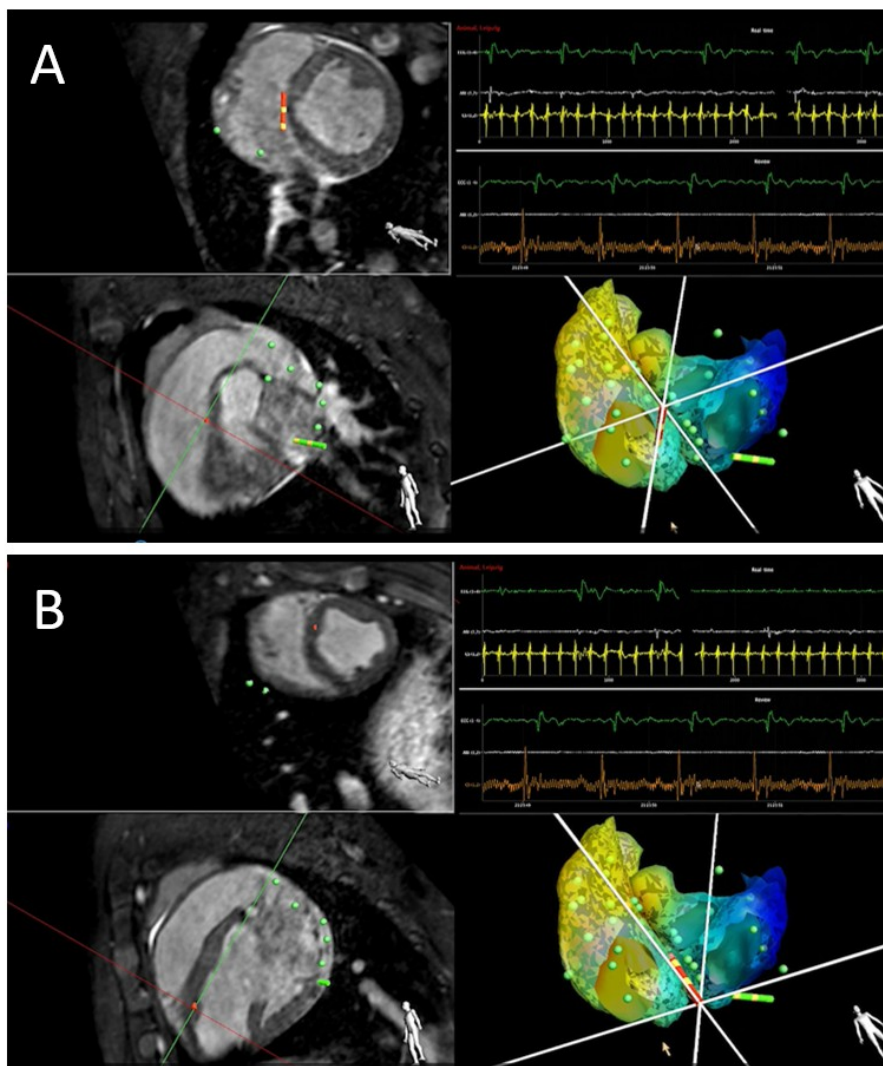


Abbildung 16: Erfolgreiche Ablation des AV-Knotens. Darstellung der Katheterposition mittels MRT (linke Abbildungsreihe) sowie intrakardiale Elektrogramme und atriale Segmentierungen vor (A) und nach (B) Ablation. Die intrakardialen Elektrogramme zeigen eine Vorhoftachykardie auf. Rechte obere Abbildungsanteile (gelb) mit regelmäßiger Überleitung auf die Ventrikel (A) und Induktion eines kompletten AV-Blocks (B). Es befindet sich jeweils ein Katheter im CS (grün) und am AV-Knoten bzw. Hischen Bündel (rot)

4.1.6. Postmortale Entnahme der Herzen und makroskopische Beurteilung der Ablationsläsionen

Nach Abschluss der Untersuchung wurden die Herzen entnommen und makroskopisch betrachtet (Abb. 17). Es zeigten sich keine Katheter-assoziierten Verletzungen der Herzwände oder der Herzklappen, es fanden sich keine Einblutungen in das Perikard. Bei fünf von acht Herzen konnten im Bereich des AV-Knotens diskrete Läsionen makroskopisch nachgewiesen werden, bei drei Tieren fanden sich trotz effektiver Ablation des AV-Knotens makroskopisch keine Läsionen.

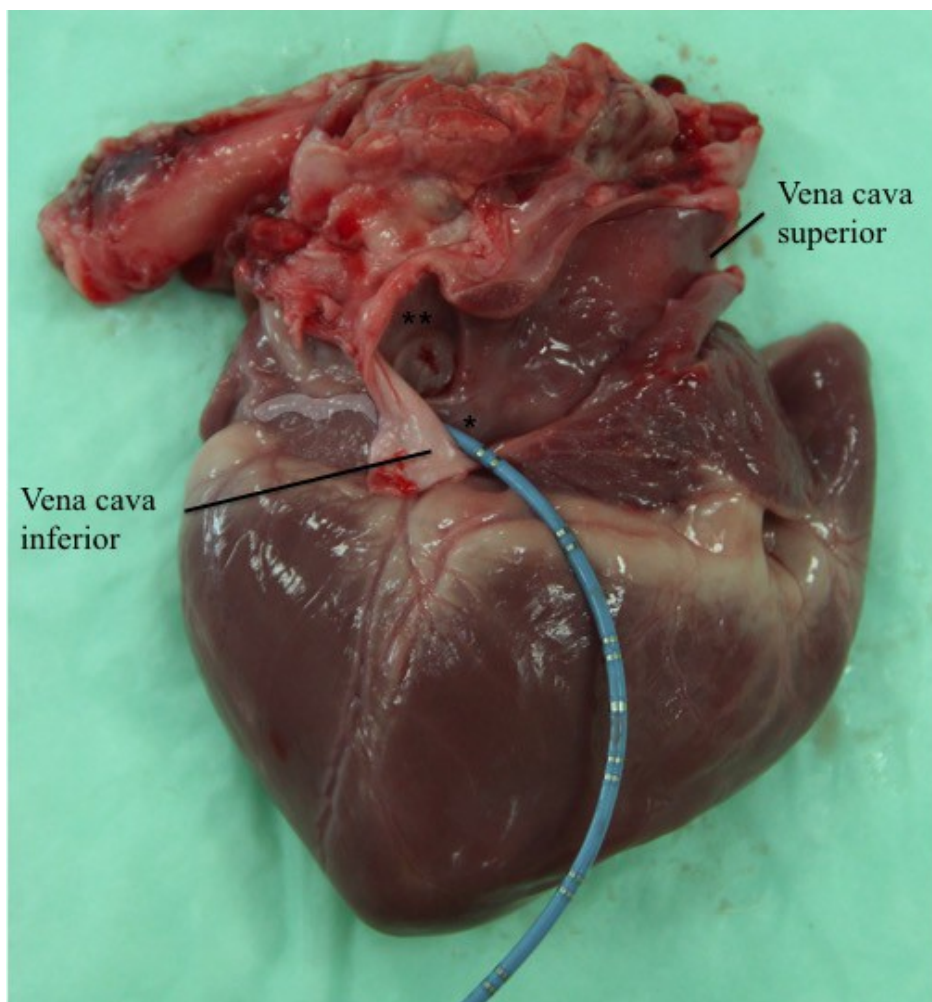


Abbildung 17: Explantat porcines Herz, posterior-anteriore Betrachtung. Intubation des Koronarvenensinus mit dem Referenzkatheter (*). Unterhalb der Fossa ovalis (**) ist der Verlauf des Koronarvenensinus angedeutet (hervorgehobene Fläche).

4.2. Teil 2: Klinische Untersuchung (Humanstudie)

Zusammenfassung der durchgeführten Arbeitsschritte und der wesentlichen Ergebnisse (Tab. 5). Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsabschnitte werden im Folgenden detailliert dargestellt.

Merkmal	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	m	m
Alter	69	71	51	69	47	41	52	43
Active Tracking/Passive Imaging	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Intubation CS innerhalb des Scanners in min	6	2	0,5	0,5	2	1	3	nicht durchführbar
bidirektionaler Block am Ende der Prozedur	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
bidirektionaler Block innerhalb der Scanners	nein	nein	ja	nein	ja	ja	nein	nein
Einsatz von Fluoroskopie	ja	ja	nein	ja	ja	nein	ja	ja
Fluoroskopie in mm:ss	07:30	07:07 (06:05)	00:00	02:08	03:42	00:00	01:20	55:20 (53:20)
Dosis Fluoroskopie in cGycm ²	1000	705,3 (615,9)	0	153,5	108,5	0	99,4	9477,1 (9074)
Prozedurzeit in min	305	193	131	164	228	78	270	230

Tabelle 5: Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse der klinischen Untersuchung.

4.2.1. Untersuchungsvorbereitungen

Nach Einleitung der tiefen Analgosedierung gemäß Protokoll wurden im Herzkatheterlabor die Punktionen der A. femoralis linksseitig (invasive Blutdruckmessung) sowie der V. femoralis linksseitig (CS-Katheter) und rechtsseitig (Ablationskatheter) durchgeführt. EKG, Blutdruck und Sauerstoffsättigung wurden kontinuierlich überwacht. Anschließend erfolgte die Verlegung der Patienten vom Herzkatheterlabor in den Scanner-Raum mit Anschluss an die dortigen Monitorsysteme.

4.2.2. Segmentierung der kardialen Anatomie und Rekonstruktion der 3D-Geometrie

Die Generierung der 3D-Shell mittels SSFP 3D-whole-heart-Sequenzen und iSuite konnte bei fünf von acht Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Bei zwei von acht Patienten war aufgrund einer ungenügenden Rekonstruktion (smartheart) die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel zur Unterstützung des Segmentierungsalgorithmus notwendig. Bei vier von acht Patienten konnte eine

sehr gute Rekonstruktion, bei zwei von acht Patienten eine gute und bei einem Patienten eine befriedigende 3D-Geometrie des Herzens und der großen Gefäße erreicht werden. In sieben von acht Fällen konnten die Herzhöhlen, die Klappenebene, die Einmündung der V. cava inferior und der Koronarvenensinus gut dargestellt werden (Abb. 18).

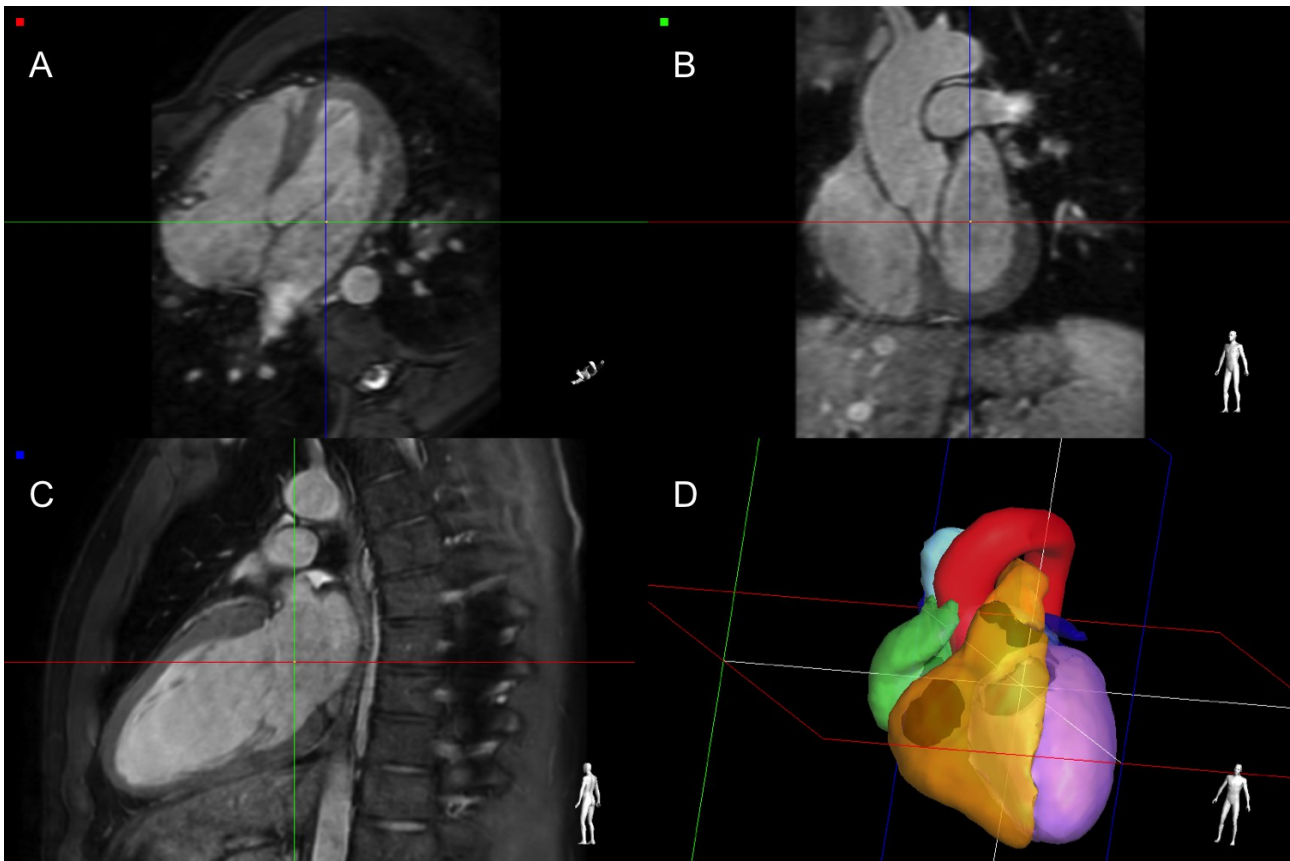


Abbildung 18: 3D-Geometrie des Herzens nach automatischer Segmentierung (D). Rechter Vorhof (grün), rechter Ventrikel (gelb), linker Ventrikel (violett) und linker Vorhof (Herzohr, blau). Die Aorta ist rot abgebildet, die V. cava superior hellblau.

4.2.3. Katheterplatzierung, intrakardiale Elektrogramme und Stimulation

Bei einem Patienten konnten die Katheter nicht, wie im Protokoll vorgesehen, platziert werden. Dieser Patient ist unten gesondert dargestellt.

Bei allen anderen Patienten wurde der CS-Katheter über die linke V. femoralis eingeführt und zum Herzen vorgeführt. Bei diesen Patienten konnte der Katheter MRT-navigiert rasch und sicher im Ostium des Koronarvenensinus platziert und von dort aus in den CS vorgeführt werden. Durch Passive Imaging wurde die Lage des Katheters verifiziert. In allen Fällen entsprach die Position der 3D-Geometrie exakt der online visualisierten Anatomie des Herzens. Der CS-Katheter wurde im Bereich des inferioren CS (etwa 3 - 4 cm distal des CS-Ostiums platziert) und blieb dort stabil während der gesamten Untersuchung (Abb. 19). Im Anschluss erfolgten die Ableitung von Elektrogrammen sowie die Durchführung der Stimulationsmanöver. Die Intubation des CS erfolgte innerhalb des MR-Tomographen und benötigte $2,1 \pm 1,9$ min. Die Position der Katheterspitze wurde mittels Passive Imaging sowie mittels Ableitung intrakardialer Elektrogramme validiert. Der Ablationskatheter wurde über die rechte V. femoralis eingeführt und konnte mittels Active Tracking in der V. cava inferior visualisiert werden. Anschließend wurde der Katheter in rechten Vorhof nahe der Trikuspidalklappe zunächst im Bereich des His-Bündels und dann im Bereich des inferioren rechtsatrialen Isthmus platziert (Abb. 19, B). Hier erfolgte eine erneute Ableitung von Elektrogrammen sowie die Durchführung von Stimulationsmanövern mit Bestimmung der Leitungszeiten durch den Isthmus vor Ablation. Die Leitungszeiten betragen 80 ms bis 120 ms.

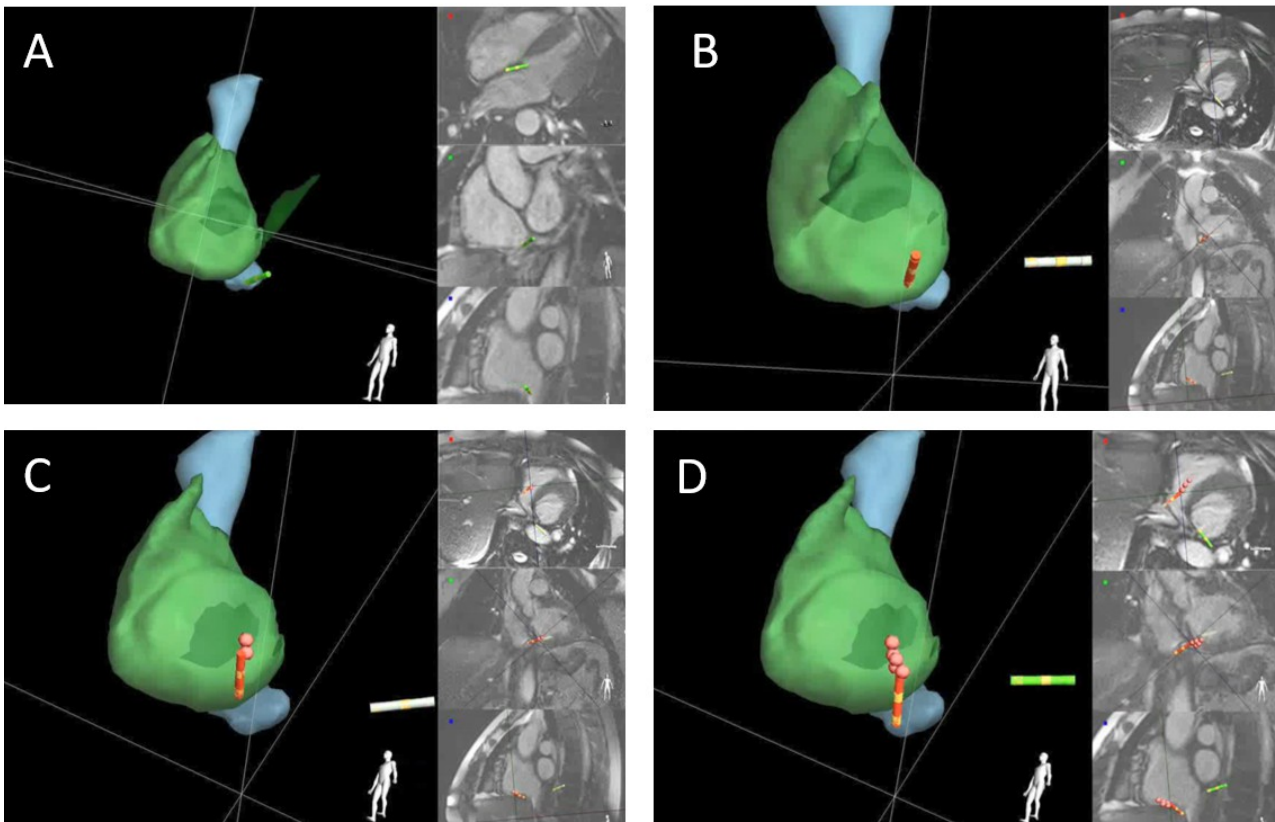


Abbildung 19: MRT-gesteuerte Navigation des CS-Katheters durch den rechten Vorhof zum CS-Ostium (A).(B) Positionierung des CS-Katheters (grau) im mittleren Koronarvenensinus und die Platzierung des Ablationskatheters im rechtsatrialen Isthmus. Die Ablationsimpulse wurden ausgehend von der inferioren Trikuspidalklappe (C) entlang des Isthmus zur V. cava inferior (D) abgegeben.

4.2.4. Ablation des rechtsatrialen Isthmus

Bei allen Patienten konnte eine komplette Blockierung des rechtsatrialen Isthmus erreicht werden. Der komplette Leitungsblock wurde durch Messung der Leitungszeiten bei CS-Stimulation und Analyse der Aktivierungssequenz um den Trikuspidalanulus verifiziert (Abb. 20). Die Leitungszeiten proximal und distal der Ablationslinie betragen bei allen Patienten mehr als 100 ms.

Bei drei von acht Patienten konnte der Leitungsblock allein im MR-Tomographen erzielt werden. Bei fünf von acht Patienten konnte die Ablation des CTI nicht oder nur teilweise innerhalb des MR-Tomographen durchgeführt werden da die im Protokoll vorgesehene maximale Verweildauer im Scanner überschritten wurde. In diesen Fällen wurde die Behandlung im Herzkatheterlabor abgeschlossen. Hier zeigte sich in der Regel eine nur sehr kleine Lücke im Isthmus und bei allen

verbleibenden Patienten konnte die Lücke erfolgreich geschlossen werden. Die Anzahl der zusätzlich im konventionellen EP-Labor benötigten RF Impulse betrug $1,8 \pm 2,1$ mit einer RF-Dauer von $52,5 \pm 199,8$ s (als Median angegeben, Tab. 6).

RF-Impuls	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Anzahl	5	1	0	2	0	0	1	5
Dauer in s	565	47	0	58	0	0	95	292

Tabelle 6: Anzahl und Dauer der zusätzlich im konventionellen EP-Labor durchgeführten RF-Impulse

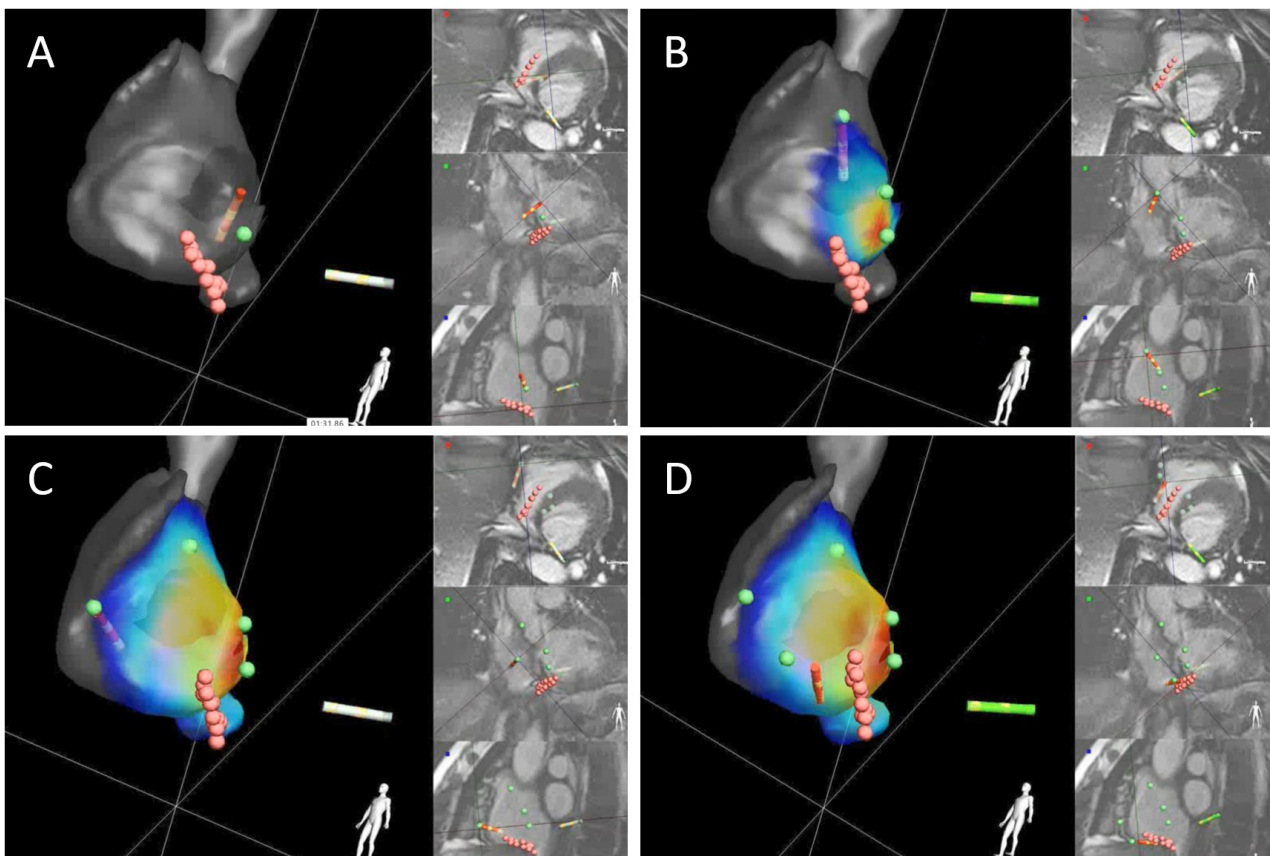


Abbildung 20: Farbkodierte rechtsatriale Map nach Isthmusablation mit Induktion eines partiellen Isthmusblocks. Die Läsionslinie ist durch rote Ablationspunkte dargestellt und zieht sich entlang des Isthmus. Die Leitungszeiten wurden während CS-Stimulation ermittelt. Erste Elektrogrammaufnahme knapp oberhalb des CS-Ostiums (A; plus 55 ms). Im Bereich des superioren Trikuspidalanulus (B) beträgt die Leitungszeit plus 95 ms. Im Bereich der freien anterioren Wand des rechten Vorhofs (C) beträgt die Leitungszeit plus 115 ms, inferior und anterior der Ablationslinie plus 110 ms. Dem entsprechend besteht eine „Restleitung“ bei inkomplettem Isthmusblock. Nach nach komplettem Isthmusblock betrug die Leitungszeit am Punkt D plus 165 ms (nicht dargestellt)

4.2.5. Visualisierung der Ablationsläsion

Die Visualisierung der Ablationsläsion und der Ödembildung wurde bei einem Patienten durchgeführt (Abb. 21). Für die Darstellung des Ödems wurde eine black blood T2-gewichtete short-tau inversion recovery (STIR)-Sequenz gewählt. Für die Darstellung der konsekutiven Ablationsnekrose(-n) war die intravenöse Gabe von Kontrastmittel (Gadovist) notwendig. 15 – 20 min nach Injektion (late Gadolinium enhancement) wurde eine Visualisierung mittels inversion recovery gradient echo (IR-GRE)-Sequenzen umgesetzt.

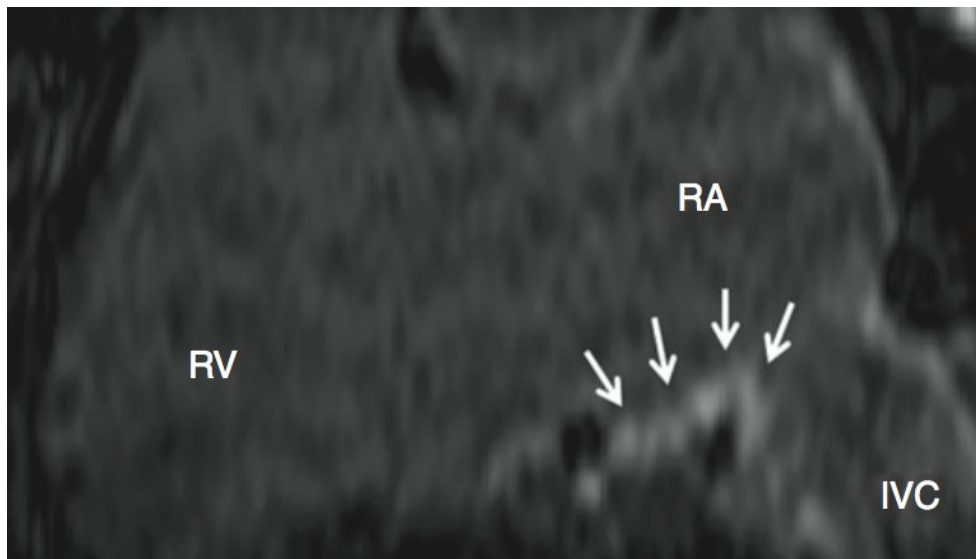


Abbildung 21: Kontrastmittel-gestützte Darstellung der Ablations-induzierten Nekrose im Bereich des CTI als hyperintenses Areal (Pfeile). RV=rechter Ventrikel, RA=rechter Vorhof, IVC=Vena cava inferior.

4.2.6. Prozedurale Daten und Komplikationen

Die Prozedurdauer betrug 200 ± 74 min und ergibt sich aus dem Zeitfenster beginnend mit der Vorbereitung der Patienten im konventionellen EP-Labor bis zum Entfernen aller Katheter innerhalb der MRT- bzw. der EP-Labor-Umgebung.

Die Strahlenexposition belief sich auf ein Dosisflächenprodukt von 131 (Median) ± 3267 cGycm² wobei die Patienten Fluoroskopiezeiten von $2,9$ (Median) $\pm 18,7$ min ausgesetzt waren (Tab. 5).

Bei Patient 1 war der Untersuchungsablauf im MRT aufgrund von Signalinterferenzen schwierig und die Ablationsbehandlung wurde wegen Überschreitung des MRT-Zeitfensters im Herzkatheterlabor beendet. Die Punktion der Leistengefäße gestaltete sich bei Patient 2 aufgrund einer alten und vorbestehenden Thrombose als schwierig. Die Platzierung der Schleusen und Katheter bis in die V. cava inferior musste deshalb im konventionellen Labor erfolgen. Dadurch verlängerte sich der Einsatz von Fluoroskopie um 06:05 min auf insgesamt 07:07 min. Patient 3 konnte ohne zusätzlichen Einsatz von Fluoroskopie erfolgreich innerhalb des MR-Tomographen abladiert und der erzeugte bidirektionale Leitungsblock wurde nachgewiesen. Bei Patient 4 setzte nach 85 min innerhalb des MR-Tomographen spontan Vorhofflimmern ein und es erfolgte eine Verlegung in das konventionelle EP-Labor. Hier konnte nach elektrischer Kardioversion die Ablation des CTI erfolgreich umgesetzt werden. Patient 5 konnte innerhalb des MR-Tomographen abladiert werden. Da die Prozedurdauer von 90 min innerhalb des Scanners überschritten wurde, erfolgte die Validierung des bidirektionalen Blocks im konventionellen Labor. Patient 6 konnte ohne zusätzlichen Einsatz von Fluoroskopie erfolgreich innerhalb der MRT abladiert und der erzeugte bidirektionale Leitungsblock nachgewiesen werden. Bei Patient 7 erfolgte, nach Induktion eines partiellen Blocks im MR-Scanner und Erreichen der vorgesehenen MRT-Verweildauer aufgrund technischer Schwierigkeiten zu Beginn der Intervention (defektes EKG), eine Komplettierung des Blocks im konventionellen EP-Labor.

Bei Patient 8 konnte nach Punktion der Femoralgefäße und anschließender Platzierung der Katheter während der Intervention innerhalb des Tomographen ein Katheter nicht mehr regelrecht manövriert werden. Das Herausziehen des Katheters gestaltete sich ebenfalls nicht als komplikationslos möglich. Daraufhin erfolgte eine Verlegung in das konventionelle EP-Labor, wo sich unter Einsatz von Fluoroskopie als Grund für die entstandene Komplikation eine Verknotung der Katheterspitze als ursächlich herausstellte. Diese konnte im Herzkatheterlabor gelöst werden. Hierdurch verlängerte sich der Einsatz von Fluoroskopie um 53:20 min auf insgesamt 55:20 min. Auch die Strahlenexposition vermehrte sich dadurch um 9074 cGycm² auf insgesamt 9477,1 cGycm². Nach erfolgreichem Entfernen des Katheters konnte die Ablation des CTI innerhalb des EP-Labors erfolgen.

Postinterventionell zeigte sich bei Patient 2 und Patient 4 das Vorliegen eines Pseudoaneurysmas der Femoralgefäße, das durch manuelle Kompression mit anschließender Anlage eines Druckverbandes behandelt werden konnte.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung und kritische Würdigung der wesentlichen Untersuchungsergebnisse

Im Rahmen der vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungen wurden die Möglichkeiten zur Durchführung invasiver elektrophysiologischer Interventionen in einem MR-Tomographen evaluiert. Hierzu wurde experimentell und erstmalig klinisch eine Vielzahl neuer Technologien eingesetzt und geprüft. Neben einem MRT-sicheren Ablationskatheter wurden auch speziell entwickelte Verstärker- und Stimulationstechnologien erstmalig klinisch eingesetzt. Darüber hinaus wurden im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen erstmalig die Machbarkeit sowie die Sicherheit der Verbindung unterschiedlicher Technologiebausteine und Software-Applikationen geprüft.

Die experimentellen Ergebnisse zeigen, dass speziell gefertigte Elektrodenkatheter mithilfe von Active-Tracking-Technologien innerhalb eines MR-Tomographen zuverlässig und exakt dargestellt und navigiert werden können. Das wesentliche Probleme bei der Durchführung der experimentellen Untersuchung war dem Umstand geschuldet, dass die iSuite-Software für Anwendungen am Menschen konzipiert und damit nicht für die abweichende Anatomie des Schweins („Valentine heart“) ausgelegt war (49). Dem entsprechend resultierten Probleme bei der Segmentierung der MRT-basierten Herzmodelle im Tiermodell. Diese Schwierigkeiten konnten durch manuelle Segmentierung und zusätzliche Kontrastmittelgabe für die experimentelle Untersuchung befriedigend gelöst werden. Die automatisch registrierten Herzmodelle zeigten sich schon bei der experimentellen Untersuchung als ausgesprochen präzise und in der Registrierung stabil. Des Weiteren konnte Elektrogramme sicher und zuverlässig abgeleitet und Stimulationsmanöver durchgeführt werden.

Besonderer Stellenwert besteht zudem in der Möglichkeit mithilfe der MRT farbkodierte Aktivierungsmaps erstellen zu können. Dieses gelang auch parallel in mehreren Herzhöhlen. Die Tatsache, dass während der experimentellen Untersuchung keine wesentlichen Komplikationen auftraten, eröffnete die Möglichkeit zur Durchführung der klinischen Studien.

Da die Katheterintervention bei typischem Vorhofflattern im konventionellen Herzkatheterlabor

aktuell mit sehr guten Ergebnissen und geringen Komplikationen durchgeführt werden kann, wurden dementsprechend hohe Sicherheitsanforderungen an die Durchführung dieser Eingriffe innerhalb eines MR-Tomographen gestellt. Aus diesem Grund wurde auch eine Begrenzung der Untersuchungszeit innerhalb des Scanners festgelegt.

Der wesentliche Fortschritt im Bereich der klinischen Untersuchung und damit das zentrale Ergebnis dieser Arbeit besteht sicherlich in der Tatsache, dass durch die ausschließlich MRT-gestützte Ablationsbehandlung ein kompletter Isthmusblock erfolgreich induziert und somit das Behandlungsprinzip als gelungen abgebildet werden kann. Der Umstand, dass nur drei von acht Patienten allein innerhalb der MRT-Umgebung erfolgreich behandelt werden konnten, ist daher als zweitrangig einzustufen. Der Sachverhalt, dass bei vier Patienten wenige Applikationsimpulse im Herzkatheterlabor abgegeben werden mussten, um die Behandlung erfolgreich abzuschließen, ist im Wesentlichen der laut Studienprotokoll begrenzten Behandlungszeit im MR-Tomographen geschuldet. Wie schon bei der experimentellen Untersuchung zeigte sich das gesamte Technologie-Paket auch im Rahmen der klinischen Untersuchung als exakt und stabil. Von besonderer Bedeutung ist aber auch die bei einem Patienten beobachtete prozedurbedingte schwere Komplikation durch die Knotenbildung des Katheters. Diese Komplikation wäre bei einer alleinigen Behandlung im Herzkatheterlabor so sicher nicht aufgetreten. Dieser Befund zeigt, dass weitere methodische Verbesserungen notwendig sind, um vergleichbare Schwierigkeiten und Komplikationen in Zukunft zu vermeiden. Abschließend sei noch darauf hingewiesen, dass alle Patienten mittlerweile zur Nachbearbeitung vorstellig waren und keine weiteren Komplikationen aufgetreten sind.

Bei der Bewertung der erfolgreich durchgeführten experimentellen und klinischen Untersuchungen muss als wesentlichste Einschränkung berücksichtigt werden, dass in beiden Untersuchungsteilen mit sehr geringen Fallzahlen gearbeitet wurde. Hierdurch können Aussagen zur Behandlungssicherheit nur unter wesentlichen Einschränkungen getroffen werden und weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Sicherheitsaspekte der MRT-gestützten Katheterintervention genauer zu bewerten. Kleine Fallzahlen in beiden Studienteilen limitieren auch die statistische Betrachtung und Auswertung der Untersuchungsergebnisse. Dementsprechend wurden die Ergebnisse im Wesentlichen deskriptiv aufgearbeitet und dargestellt, da ein statistischer Vergleich nicht normalverteilter kleiner Studienpopulation methodisch problematisch und leicht irreführend sein kann.

5.2. Experimentelle und klinische Befunde zum Einsatz von MRT-Technologie in der Elektrophysiologie

Innerhalb der letzten Jahre wurden bedeutende Erkenntnisse in Bezug auf den diagnostischen Einsatz der MRT-Technologie für Patienten mit Herzrhythmusstörungen gewonnen. Dieses gilt sowohl für den Bereich des Vorhofflimmerns wie auch für den Bereich der ventrikulären Herzrhythmusstörungen. Der substantielle Vorteil der MRT-Technologie gegenüber allen anderen bildgebenden Verfahren liegt in der einzigartigen Möglichkeit, Veränderungen der Gewebestruktur detailliert darzustellen. In der Rhythmologie ist dies im Besonderen gerade für die Darstellung von Fibrose- und Narbengewebe von großer Bedeutung. So konnten Marrouche und Mitarbeiter in einer Serie von herausragenden Publikationen die Möglichkeiten der Fibrosevisualisierung bei Patienten mit Vorhofflimmern eindrucksvoll belegen (s. u.). Marrouche et al. konnten auch zeigen, dass das Ausmaß atrialer Fibrose wesentlichen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse durch eine Katheterablation hat (50–53). Darüber hinaus konnten die Autoren erstmalig Befunde zur zeitabhängigen Entwicklung atrialer Fibrose bei Patienten mit Vorhofflimmern vorlegen (54–56). Außerdem wurden von der gleichen Arbeitsgruppe erste interessante klinischen Befunde zur Darstellung von Ablationsläsionen mittels MRT vorgelegt (54,57,58).

Für den Bereich der ventrikulären Rhythmusstörungen konnten Bogun und Mitarbeiter 2009 die Bedeutung von Fibrose für das Auftreten von Rhythmusstörungen bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie belegen (59). In weiteren Untersuchungen konnten Dickfeld und Mitarbeiter sowie Zeppenfeld und Mitarbeiter in klinischen Untersuchungen zeigen, dass der morphologische Nachweis von Fibrosearealen beziehungsweise Narben mittels MRT eine wesentliche Bedeutung für die Planung und erfolgreiche Durchführung der Katheterablation von Kammertachykardien haben kann (60–63). Außerdem liegen Studienergebnisse vor, die eine Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod für Risikopatienten mit schwerer struktureller Herzerkrankung andeuten (64).

Insgesamt ist heute unstrittig, dass die Visualisierung von Fibrose für die Behandlungsplanung und möglicherweise auch -durchführung von Patienten mit Substrat-basierten Herzrhythmusstörungen von besonderer Bedeutung ist.

Die Möglichkeiten und der potentielle Nutzen der MRT-Technologie in der interventionellen

Rhythmologie wurde insbesondere in den letzten zehn Jahren untersucht. Dukkipati und Mitarbeiter publizierten 2008 erste diagnostische Untersuchungen und führten die Möglichkeiten passiver und aktiver Katheterdarstellung in der MRT in experimentellen Studien ein (65). Nachfolgend wurde eine ganze Reihe kleinerer experimenteller Untersuchungen zur Anwendung von MRT-Technologie in der Interventionsrhythmologie publiziert (66–69). Diese Untersuchungen zeigen im Wesentlichen, dass die diagnostische Elektrophysiologie und auch die Katheterablation bei Einsatz von passiver Katheterdarstellung im MR-Tomographen prinzipiell möglich, aber methodisch ausgesprochen aufwendig und daher klinisch kaum anwendbar ist. Erst die Verfügbarkeit von aktiver Kathetervisualisierung die im Wesentlichen von Dukkipati 2008 vorgestellt wurde, ermöglichte eine zielgerichtetere klinische Weiterentwicklung (65). Die eigene Arbeitsgruppe hat ebenfalls wesentliche Beiträge durch experimentelle und klinische Untersuchungen geleistet. Sommer und Mitarbeiter berichteten im Jahr 2013 von fünf Patienten, bei denen diagnostische elektrophysiologische Eingriffe innerhalb eines MR-Tomographen durchgeführt wurden (44). Eitel und Mitarbeiter haben im Jahr 2012 zeitgleich mit Nordbeck und Mitarbeitern die ersten klinischen Anwendung zur MRT-gestützten Ablation veröffentlicht (67,70). Das bislang größte Patientenkollektiv, bei dem diagnostische elektrophysiologische Eingriffe und auch Ablationseingriffe mit passiver Katheterdarstellung durchgeführt wurden, wurde kürzlich von Grothoff und Mitarbeitern publiziert (71).

Auch unter Berücksichtigung der gesamten international publizierten Literatur zum Thema MRT-Interventionen sind die im Rahmen der vorliegenden Arbeit zusammengefassten Untersuchungsergebnisse zum Active Tracking bei MRT-gestützten elektrophysiologischen Intervention die zurzeit für diesen Bereich umfangreichsten Studien. Die Untersuchungen zeigen erstmalig, wie unterschiedliche Technologiebausteine sinnvoll zusammengefügt werden können, um effektivere und wahrscheinlich auch sicherere Behandlungsabläufe innerhalb der MRT-Umgebung möglich zu machen. Dem entsprechend stellen die hier vorgestellten Ergebnisse einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der MRT-basierten Interventionstechnologien dar.

5.3. 3D-Rekonstruktion und Katheternavigation

Die automatische 3D-Rekonstruktion der Herzhöhlen mit automatischer Registrierung der Katheternavigation, gepaart mit simultaner Therapierbarkeit stellt einen enormen Fortschritt dar, da hierdurch die exakte Platzierung der 3D-Geometrie ohne die ansonsten notwendigen und vielfach ungenauen Registrieralgorithmen und somit eine genaue und sichere Arbeitsbasis für Katheternavigation und Intervention innerhalb der MRT-Umgebung verfügbar ist. Dabei war die Präzision der Geometrien bei Anwendung an Menschen deutlich einfacher und präziser als in den experimentellen Studien. Diese bereits oben diskutierten Unterschiede sind im Wesentlichen auf die vorgegebenen Algorithmen und Templates zurückzuführen. Die Katheternavigation und Platzierung der mittels Active Tracking erfassten Elektrodenkatheter waren akkurat und stabil. Bester Beleg für die Genauigkeit der Katheternavigation ist die rasche und stabile Platzierung der Elektronenkatheter im CS sowohl im Rahmen der experimentellen wie auch bei den klinischen Studien. Darüber hinaus demonstrieren die effektiven Ablationen (im experimentellen Teil die AV-Knoten-Ablation und klinischen Teil die erfolgreiche Ablation des rechtsatrialen Isthmus) die Genauigkeit der Katheternavigation. Des Weiteren kann durch die Entwicklung farbcodierter Maps des rechten Vorhofs (sowie des linken Vorhofs im Rahmen der experimentellen Untersuchung) gezeigt werden, dass prinzipiell auch eine detaillierte Untersuchung ganzer Herzhöhlen mittels MRT möglich ist. Dabei ist hervorzuheben, dass weder im Rahmen der experimentellen noch im Rahmen der klinischen Untersuchungen Verletzungen der großen Gefäße oder des Herzens beobachtet wurden.

5.4. Katheterablation im MR-Tomographen

Bei der Bewertung der klinischen Ablationsergebnisse ist insbesondere zu berücksichtigen, dass die Untersucher per Protokoll sehr strenge Zeitvorgaben für die Behandlung des Scanners vorgesehen hatten. Unter Berücksichtigung des erheblichen methodischen Aufwands ist es daher nicht verwunderlich, dass bei fünf von acht Patienten kein kompletter Leitungsblock innerhalb der MRT-Umgebung erreicht werden konnte. Bei Überschreiten der vorgesehenen Zeitfenster wurden die Patienten konsequent im konventionellen Herzkatheterlabor behandelt. Dabei zeigte sich, dass in einigen Fällen eine nur minimale Leitungslücke am Ende der MRT-Intervention bestand und dass diese problemlos im Herzkatheterlabor geschlossen werden konnte. Im Rahmen weiterer

Untersuchungen muss noch gezeigt werden, dass auch die komplette Behandlung innerhalb der MRT-Umgebung in kurzen Zeitfenstern möglich ist. Hier ist eine weitere Verbesserung von Techniken, Technologien sowie dem Arbeitsfluss in den Mittelpunkt zu stellen. Letztlich sollte dafür jedoch bei der Beurteilung der Behandlungsergebnisse nicht übersehen werden, dass es sich um absolute Neulandmedizin mit Erstanwendung beim Menschen handelt.

5.5. Interventions-MRT in der Elektrophysiologie: ein Ausblick

Die potentiellen Vorteile der MRT-Technologie gegenüber der konventionellen Fluoroskopie sind in der Elektrophysiologie vielschichtig und bedeutend. Einerseits besteht in der Tatsache, dass die MRT in einem strahlungsfreien Umfeld operiert, ein wesentlicher Vorteil für den Patienten und das Personal. Die Gefahren der Röntgenstrahlung sind hinlänglich bekannt und auch, wenn in den letzten Jahrzehnten wesentliche Fortschritte im Bereich der Reduktion der Strahlenexposition gemacht worden sind, bestehen messbare Risiken weiter. Dieser Vorteil wäre alleine aber zu gering, um die Interventions-MRT voranzutreiben. Wie oben diskutiert, wird die interventionelle Rhythmologie in den kommenden Jahren zunehmend auf die Behandlung von Patienten mit Substrat-basierten Herzrhythmusstörung konzentriert werden. Hier sind zwei Patientengruppen vorrangig aufgestellt: einerseits die Patienten mit Vorhofflimmern, andererseits die Patienten mit ventrikulären Herzrhythmusstörungen sowie struktureller Herzerkrankung. Die Aussicht mittels MRT das Substrat individuell visualisieren und dementsprechend auch eine individualisierte, personalisierte Therapiestrategie anwenden zu können eröffnet mannigfaltige Möglichkeiten der interventionellen Behandlung von Herzrhythmusstörungen. Auch eine Verknüpfung mit anderen Technologien wie beispielsweise der MRT-Thermographie bietet neue Perspektiven zur Therapiekontrolle durch direkte Visualisierung des Ablationseffektes (72). Prinzipiell ließen sich durch die Möglichkeit der Visualisierung von Ablationsläsionen Therapiekonzepte sowie die konkrete Festlegung von Behandlungsendpunkten leichter generieren. Zweifellos ist es noch ein weiter Weg bis zur sicheren klinischen Anwendung der Interventionellen Rhythmologie innerhalb der MRT-Umgebung und viele technische sowie technologische Innovation und Verbesserungen sind notwendig. Letztlich sind die potentiellen Vorteile gegenüber den heute verfügbaren Standardtherapien so deutlich, dass es sicherlich sinnvoll ist, diese Innovationsstrategie weiter zu verfolgen und voranzutreiben.

6. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

Dr. med.

Magnetresonanztomographie-gestützte Ablation von Vorhofflattern

eingereicht von:

Christian Fleiter

angefertigt am:

Herzzentrum Leipzig, Universität Leipzig

Abteilung für Rhythmologie

Betreuer:

Prof. Dr. med. Gerhard Hindricks

Mitbetreuer:

PD Dr. med. Philipp Sommer

April 2017

Einführung

Die Katheterablation von Herzrhythmusstörungen stellt ein etabliertes kuratives Behandlungsverfahren innerhalb der interventionellen Elektrophysiologie dar. Heute wird die Ablationsbehandlung in der Routine in konventionellen Herzkatheterlaboren unter Einsatz von

Röntgendurchleuchtung durchgeführt. Die MRT erlaubt neben einer röntgenstrahlenfreien Bildgebung, auch aufgrund ihres hervorragenden Weichteilkontrastes, die detaillierte Darstellung von Gewebe- und Organbeschaffenheit sowie von interventionsbedingten Gewebeveränderungen. Eine Verlagerung von elektrophysiologischen Untersuchungen, insbesondere die der Katheterablationen, hinein in die MRT-Umgebung würde wahrscheinlich einen wesentlichen Behandlungsfortschritt darstellen.

Aufgabenstellung

Ziel dieser Arbeit war es, die Durchführbarkeit und Umsetzung von MRT-gestützten invasiven elektrophysiologischen Untersuchungen in einem MR-Tomographen zu evaluieren. Ein Schwerpunkt wurde hierbei auf die Darstellung der Katheter mittels Active Tracking gelegt.

Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung gliedert sich in einen experimentellen und einen klinischen Studienarm. Im Rahmen der experimentellen Untersuchung (Tiermodell) wurden neun Schweine in einem MR-Tomographen untersucht und behandelt. Im klinischen Teil der Untersuchung (Humanstudie) wurde bei acht Patienten eine Katheterablation bei typischem Vorhofflattern innerhalb der MRT-Umgebung durchgeführt. Alle Untersuchungen und Behandlungen wurden in einem für interventionelle elektrophysiologische Untersuchungen ausgestatteten 1,5 Tesla MR-Tomographen (Philips) durchgeführt. Für die elektrophysiologischen Untersuchungen und die Ablationsbehandlungen wurden speziell gefertigte, nicht-ferromagnetische Elektrodenkatheter sowie MRT-sichere Verstärker- und Filtertechnologie verwendet. Zur Visualisierung der Elektrodenkatheter wurde eine spezielle entwickelte Softwareapplikationen genutzt.

Ergebnisse

Im Rahmen der experimentellen Untersuchung konnte bei allen Tieren nach MRT-gestützter Rekonstruktion des Herzens eine korrekte Platzierung von Elektrodenkathetern mit Hilfe von Active Tracking erfolgreich durchgeführt werden. Auch die Ableitung von Elektrogrammen sowie die Ausführung von Stimulationsmanövern konnten erfolgreich absolviert werden. Zudem wurden

farbkodierte Aktivierungsmaps des rechten Vorhofs erstellt und die Untersuchung mit einer vollständigen Ablation des AV-Knotens abgeschlossen. Prozedurbedingte Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurden acht Patienten mit symptomatischem typischen rechtsatrialen Vorhofflattern in einem MR-Tomographen untersucht und behandelt. Hierzu wurden innerhalb des Scanners zwei Elektrodenkatheter im Koronarvenensinus und im rechten Vorhof nach der Rekonstruktion der Herzhöhlen platziert. Die Ablationsbehandlung erfolgte durch Induktion einer linearen Läsion zwischen dem inferioren Trikuspidalklappenannulus und der Vena cava inferior. Die Visualisierung sowie die exakte Navigation der Katheter im Herzen gelangen bei sieben von acht Patienten. Eine vollständige Isthmusablation konnte bei drei von acht Patienten innerhalb der MRT-Umgebung erreicht werden. Bei vier von acht Patienten war die Induktion eines partiellen Leitungsblocks im MR-Tomographen erfolgreich. Bei diesen Patienten ließ sich die Isthmusablation durch die zusätzliche Abgabe von Hochfrequenzimpulsen im Herzkatheterlabor komplementieren. Bei einem Patienten konnte aufgrund einer katheterassoziierten Komplikation im Scanner keine Ablationsbehandlung durchgeführt werden. Hier erfolgte die komplette und erfolgreiche Ablation ausschließlich im Herzkatheterlabor.

Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegenden experimentellen und klinischen Untersuchungen zur Durchführbarkeit invasiver elektrophysiologischer Untersuchungen in einem Magnetresonanztomographen zeigen, dass die exakte Visualisierung und MRT-gestützte Katheternavigation unter Einsatz der hier verwendeten speziellen Technologien zuverlässig genutzt werden kann. Sowohl in der experimentellen als auch in der klinischen Untersuchung ist eine erfolgreiche Durchführung der Ablationsbehandlung innerhalb der MRT-Umgebung möglich. Weitere Untersuchungen werden notwendig sein, um die Behandlung, die Sicherheit sowie die Effektivität MRT-gestützter invasiver elektrophysiologischer Diagnostik und Therapie weiter zu verbessern und in die Routine der interventionellen Elektrophysiologie zu integrieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Kuck KH, Hindricks G, Padeletti L, Raatikainen P, Arnar DO. The EHRA White Book 2015.
2. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA), Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Authors/Task Force Members, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010 Oct 1;31(19):2369–429.
3. Picano E, Vano E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2014 Mar 2;35(10):665–72.
4. Heidebuchel H, Wittkamp FHM, Vano E, Ernst S, Schilling R, Picano E, et al. Practical ways to reduce radiation dose for patients and staff during device implantations and electrophysiological procedures. *Europace*. 2014 Jul 1;16(7):946–64.
5. Lardo AC, McVeigh ER, Jumrussirikul P, Berger RD, Calkins H, Lima J, et al. Visualization and temporal/spatial characterization of cardiac radiofrequency ablation lesions using magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2000;102(6):698–705.
6. Peters DC, Wylie JV, Hauser TH, Nezafat R, Han Y, Woo JJ, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation Correlates With the Extent of Post-Procedural Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009 Mar;2(3):308–16.
7. Harrison JL, Jensen HK, Peel SA, Chiribiri A, Grøndal AK, Bloch LØ, et al. Cardiac magnetic resonance and electroanatomical mapping of acute and chronic atrial ablation injury: a histological validation study. *Eur Heart J*. 2014 Jan 11;eht560.
8. Bhagirath P, van der Graaf AWM, Karim R, van Driel VJHM, Ramanna H, Rhode KS, et al. Multimodality imaging for patient evaluation and guidance of catheter ablation for atrial fibrillation — Current status and future perspective. *Int J Cardiol*. 2014 Aug 20;175(3):400–8.
9. Saoudi N. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases. A Statement from a Joint Expert Group from the Working Group of Arrhythmias of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 2001 Jul 15;22(14):1162–82.
10. Olshansky B, Okumura K, Hess PG, Waldo AL. Demonstration of an area of slow conduction in atrial flutter. *J Am Coll Cardiol*. 1990;16(7):1639–48.
11. Wells JL, MacLean WA, James TN, Waldo AL. Characterization of atrial flutter. Studies in man after open heart surgery using fixed atrial electrodes. *Circulation*. 1979 Sep 1;60(3):665–73.

12. Arribas F, Auricchio A, Boriani G, Brugada J, Deharo JC, Hindriks G, et al. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in 55 ESC countries: 2013 report from the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace*. 2014 Apr 1;16(suppl 1):i1–78.
13. Granada J, Uribe W, Chyou P-H, Maassen K, Vierkant R, Smith PN, et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(7):2242–6.
14. Morady F. Catheter ablation of supraventricular arrhythmias: state of the art. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Jan;15(1):124–39.
15. Vidaillet H, Granada JF, Chyou P o-H, Maassen K, Ortiz M, Pulido JN, et al. A population-based study of mortality among patients with atrial fibrillation or flutter. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):365–70.
16. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L, Mortensen LS. Trends in incidence and mortality in the hospital diagnosis of atrial fibrillation or flutter in Denmark, 1980–1999. *Int J Cardiol*. 2005 Aug 3;103(1):78–84.
17. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol*. 1998 Sep 1;82(5):580–3.
18. Wood KA, Eisenberg SJ, Kalman JM, Drew BJ, Saxon LA, Lee RJ, et al. Risk of Thromboembolism in Chronic Atrial Flutter. *Am J Cardiol*. 1997 Apr;79(8):1043–7.
19. Gwechenberger M. Die Ablation ist die Therapie der Wahl bei typischem Vorhofflattern. *J Für Kardiologie-Austrian J Cardiol*. 2014;18(3):66–70.
20. Reisinger J, Siostrzonek P. Kardioversion von Vorhofflimmern und-flattern. *J Für Kardiologie-Austrian J Cardiol*. 2005;12(A-Forum Rhythmologie):3–11.
21. Ranjan R, Kato R, Zviman MM, Dickfeld TM, Roguin A, Berger RD, et al. Gaps in the ablation line as a potential cause of recovery from electrical isolation and their visualization using MRI. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):279–86.
22. Arujuna A, Karim R, Caulfield D, Knowles B, Rhode K, Schaeffter T, et al. Acute Pulmonary Vein Isolation Is Achieved by a Combination of Reversible and Irreversible Atrial Injury After Catheter Ablation: Evidence From Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Aug 1;5(4):691–700.
23. Shah DC, Haïssaguerre M, Jaïs P, Fischer B, Takahashi A, Hocini M, et al. Simplified Electrophysiologically Directed Catheter Ablation of Recurrent Common Atrial Flutter. *Circulation*. 1997 Oct 21;96(8):2505–8.
24. Sommer P, Rolf S, Gaspar T, Piorkowski C, Hindricks G. Non-fluoroscopic catheter tracking for interventional electrophysiology procedures: the MediGuide system. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2012;3:922–9.
25. Kottkamp H, Hügl B, Krauss B, Wetzel U, Fleck A, Schuler G, et al. Electromagnetic Versus

- Fluoroscopic Mapping of the Inferior Isthmus for Ablation of Typical Atrial Flutter A Prospective Randomized Study. *Circulation*. 2000 Oct 24;102(17):2082–6.
26. Sporton SC, Earley MJ, Nathan AW, Schilling RJ. Electroanatomic Versus Fluoroscopic Mapping for Catheter Ablation Procedures: *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Mar 1;15(3):310–5.
 27. Hindricks G, Willems S, Kautzner J, De Chillou C, Wiedemann M, Schepel S, et al. Effect of Electroanatomically Guided Versus Conventional Catheter Ablation of Typical Atrial Flutter on the Fluoroscopy Time and Resource Use: A Prospective Randomized Multicenter Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Jul;20(7):734–40.
 28. Kircher S, Rolf S, Hindricks G, Sommer P. Ablation of typical atrial flutter using a novel non-fluoroscopic electromagnetic catheter tracking system. *Interv Cardiol*. 2014 Apr 1;6(2):149–58.
 29. Bedetti G, Botto N, Andreassi MG, Traino C, Vano E, Picano E. Cumulative patient effective dose in cardiology. *Br J Radiol*. 2008 Sep 1;81(969):699–705.
 30. Parlamentsbericht. Umweltradioaktivität und Strahlenbelastung im Jahr 2012.
 31. Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, Niwa O, Kodama K, Takamura N, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *The Lancet*. 2015 Aug;386(9992):469–78.
 32. Picano E, Vano E. The Radiation Issue in Cardiology: the time for action is now. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011 Nov 21;9:35.
 33. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci*. 2003 Nov 25;100(24):13761–6.
 34. de González AB, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *The lancet*. 2004;363(9406):345–51.
 35. Patel MR, Spertus JA, Brindis RG, Hendel RC, Douglas PS, Peterson ED, et al. ACCF Proposed Method for Evaluating the Appropriateness of Cardiovascular Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Oct 18;46(8):1606–13.
 36. Leo CG, Carpeggiani C, Picano E. Cost and benefit in cardiovascular imaging: the quest for economic sustainability. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010 May 1;26(6):613–6.
 37. Handels H. Medizinische Bildverarbeitung Bildanalyse, Mustererkennung und Visualisierung für die computergestützte ärztliche Diagnostik und Therapie. Wiesbaden: Vieweg+Teubner; 2009.
 38. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J. *Duale Reihe Radiologie* [Internet]. Georg Thieme Verlag; 2011 [cited 2015 Apr 8].
 39. Constantine G, Shan K, Flamm SD, Sivananthan MU. Role of MRI in clinical cardiology. *The*

- Lancet. 2004 Jun;363(9427):2162–71.
40. Pennell DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation*. 2010 Feb 9;121(5):692–705.
 41. Al-Saadi N, Gross M, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Fleck E, et al. Dobutamine Induced Myocardial Perfusion Reserve Index with Cardiovascular MR in Patients with Coronary Artery Disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002 Jan 1;4(4):471–80.
 42. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a Very Early Marker for Acute Myocardial IschemiaA Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 7;53(14):1194–201.
 43. Piorkowski C, Grothoff M, Gaspar T, Eitel C, Sommer P, Huo Y, et al. Cavotricuspid Isthmus Ablation Guided by Real-Time Magnetic Resonance Imaging. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Feb 1;6(1):e7–10.
 44. Sommer P, Grothoff M, Eitel C, Gaspar T, Piorkowski C, Gutberlet M, et al. Feasibility of real-time magnetic resonance imaging-guided electrophysiology studies in humans. *Europace*. 2013 Jan 1;15(1):101–8.
 45. Tsai LL, Grant AK, Morteale KJ, Kung JW, Smith MP. A Practical Guide to MR Imaging Safety: What Radiologists Need to Know. *RadioGraphics*. 2015 Oct 1;35(6):1722–37.
 46. Sonmez M, Saikus CE, Bell JA, Franson DN, Halabi M, Faranesh AZ, et al. MRI active guidewire with an embedded temperature probe and providing a distinct tip signal to enhance clinical safety. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:38.
 47. Nazarian S, Kolandaivelu A, Zviman MM, Meininger GR, Kato R, Susil RC, et al. Feasibility of Real-Time Magnetic Resonance Imaging for Catheter Guidance in Electrophysiology Studies. *Circulation*. 2008 Jul 15;118(3):223–9.
 48. Kottkamp H, Hindricks G, Eitel C, Müller K, Siedziako A, Koch J, et al. Deep Sedation for Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Prospective Study in 650 Consecutive Patients. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Dec;22(12):1339–43.
 49. Hilbert S, Kosiuk J, John S, Hindricks G, Bollmann A. A Guide to the Porcine Anatomy for the Interventional Electrophysiologist. *Fluoroscopy and High Density Electroanatomical Mapping*. *J Cardiovasc Transl Res*. 2015 Feb;8(1):67–75.
 50. Akoum N, Daccarett M, MCGann C, Segerson N, Vergara G, Kuppahally S, et al. Atrial Fibrosis Helps Select the Appropriate Patient and Strategy in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A DE-MRI Guided Approach. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011 Jan;22(1):16–22.
 51. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG, Vijayakumar S, et al. Left Atrial Strain and Strain Rate in Patients With Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Relationship to Left Atrial Structural Remodeling Detected by Delayed-Enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May 1;3(3):231–9.
 52. Daccarett M, Badger TJ, Akoum N, Burgon NS, Mahnkopf C, Vergara G, et al. Association of

- Left Atrial Fibrosis Detected by Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging and the Risk of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb;57(7):831–8.
53. Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT, et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010 Oct;7(10):1475–81.
 54. Badger TJ, Daccarett M, Akoum NW, Adjei-Poku YA, Burgon NS, Haslam TS, et al. Evaluation of Left Atrial Lesions After Initial and Repeat Atrial Fibrillation Ablation: Lessons Learned From Delayed-Enhancement MRI in Repeat Ablation Procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Jun 1;3(3):249–59.
 55. Oakes RS, Badger TJ, Kholmovski EG, Akoum N, Burgon NS, Fish EN, et al. Detection and Quantification of Left Atrial Structural Remodeling With Delayed-Enhancement Magnetic Resonance Imaging in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2009 Apr 7;119(13):1758–67.
 56. Segerson NM, Daccarett M, Badger TJ, Shabaan A, Akoum N, Fish EN, et al. Magnetic Resonance Imaging-Confirmed Ablative Debulking of the Left Atrial Posterior Wall and Septum for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation: Rationale and Initial Experience. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2010 Feb;21(2):126–32.
 57. McGann CJ, Kholmovski EG, Oakes RS, Blauer JJE, Daccarett M, Segerson N, et al. New Magnetic Resonance Imaging-Based Method for Defining the Extent of Left Atrial Wall Injury After the Ablation of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Oct;52(15):1263–71.
 58. Ranjan R, Kholmovski EG, Blauer J, Vijayakumar S, Volland NA, Salama ME, et al. Identification and Acute Targeting of Gaps in Atrial Ablation Lesion Sets Using a Real-Time Magnetic Resonance Imaging System. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2012 Dec 1;5(6):1130–5.
 59. Bogun FM, Desjardins B, Good E, Gupta S, Crawford T, Oral H, et al. Delayed-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Mar;53(13):1138–45.
 60. Dickfeld T. Magnetic Resonance Imaging and radiofrequency ablations. *Herzschrittmachertherapie Elektrophysiologie*. 2007 Sep;18(3):147–56.
 61. Ashikaga H, Sasano T, Dong J, Zviman MM, Evers R, Hopenfeld B, et al. Magnetic Resonance Based Anatomical Analysis of Scar-Related Ventricular Tachycardia: Implications for Catheter Ablation. *Circ Res*. 2007 Oct 26;101(9):939–47.
 62. Dickfeld T, Kato R, Zviman M, Nazarian S, Dong J, Ashikaga H, et al. Characterization of acute and subacute radiofrequency ablation lesions with nonenhanced magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2007 Feb;4(2):208–14.
 63. Wijnmaalen AP, van der Geest RJ, van Huls van Taxis CFB, Siebelink H-MJ, Kroft LJM, Bax

- JJ, et al. Head-to-head comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and electroanatomical voltage mapping to assess post-infarct scar characteristics in patients with ventricular tachycardias: real-time image integration and reversed registration. *Eur Heart J*. 2011 Jan 1;32(1):104–14.
64. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 30;52(14):1179–99.
65. Dukkipati SR, Mallozzi R, Schmidt EJ, Holmvang G, d’Avila A, Guhde R, et al. Electroanatomic Mapping of the Left Ventricle in a Porcine Model of Chronic Myocardial Infarction With Magnetic Resonance-Based Catheter Tracking. *Circulation*. 2008 Aug 19;118(8):853–62.
66. Nordbeck P, Bauer WR, Fidler F, Warmuth M, Hiller K-H, Nahrendorf M, et al. Feasibility of Real-Time MRI With a Novel Carbon Catheter for Interventional Electrophysiology. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Jun 1;2(3):258–67.
67. Nordbeck P, Beer M, Köstler H, Ladd ME, Quick HH, Bauer WR, et al. Cardiac catheter ablation under real-time magnetic resonance guidance. *Eur Heart J*. 2012 Jun 7;ehs139.
68. Schmidt EJ, Mallozzi RP, Thiagalingam A, Holmvang G, d’Avila A, Guhde R, et al. Electroanatomic Mapping and Radiofrequency Ablation of Porcine Left Atria and Atrioventricular Nodes Using Magnetic Resonance Catheter Tracking. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Dec 1;2(6):695–704.
69. Hoffmann BA, Koops A, Rostock T, Müllerleile K, Steven D, Karst R, et al. Interactive real-time mapping and catheter ablation of the cavotricuspid isthmus guided by magnetic resonance imaging in a porcine model. *Eur Heart J*. 2010 Feb 1;31(4):450–6.
70. Eitel C, Piorkowski C, Hindricks G, Gutberlet M. Electrophysiology study guided by real-time magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2012 Aug 1;33(15):1975–1975.
71. Grothoff M, Piorkowski C, Eitel C, Gaspar T, Lehmkuhl L, Lücke C, et al. MR Imaging-guided Electrophysiological Ablation Studies in Humans with Passive Catheter Tracking: Initial Results. *Radiology*. 2014 Jan 27;271(3):695–702.
72. Kolandaivelu A, Zviman MM, Castro V, Lardo AC, Berger RD, Halperin HR. Noninvasive Assessment of Tissue Heating During Cardiac Radiofrequency Ablation Using MRI Thermography. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010 Oct 1;3(5):521–9.

8. Anlagen

Einschlusskriterien
Erstmalige Indikation für eine Ablation bei Vorliegen von Vorhofflattern (Typ I)
Alter: 18 Jahre bis inklusive 75 Jahre
Die Patienten müssen bereit und in der Lage sein, Wesen, Bedeutung, potenzielle Risiken und Nutzen der klinischen Prüfung zu verstehen und ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie abzugeben, und sich verpflichten, die Nachsorgetermine einzuhalten und an der Beurteilung teilzunehmen
Die Patienten müssen sich einer Antikoagulationstherapie unterziehen können, um eine angemessene Antikoagulation zu erzielen
Ausschlusskriterien
Kontraindikation für diagnostische MRT-Untersuchung
Herzablation oder Herzoperation innerhalb von 90 Tagen vor Aufnahme in die Studie
Dokumentierter intrakardialer Thrombus, Tumor, Blutung, Gerinnung oder andere Anomalie, die die Einführung und Platzierung eines Katheters verhindert
Myokardinfarkt innerhalb von 60 Tagen vor Aufnahme in die Studie
Aktuelle instabile Angina pectoris
Früheres zerebrovaskuläres Ereignis (innerhalb von 30 Tagen vor Aufnahme in die Studie)
Patienten mit einer Ejektionsfraktion von 30% oder weniger innerhalb von 90 Tagen vor Aufnahme in die Studie
Dauerelektroden im oder durch den rechten Vorhof
Klinisch signifikante strukturelle Herzerkrankung (einschließlich Trikuspidalklappeninsuffizienz, Trikuspidalklappenstenose oder sonstige angeborene Herzerkrankung), die nach Ansicht des Prüfarztes die Einführung und Platzierung eines Katheters verhindern würde
Dekompensierte Stauungs-Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III oder IV)
Arrhythmie ist sekundär zu Elektrolytungleichgewicht, Schilddrüsenerkrankung oder andere reversible oder nicht kardiovaskuläre Ursache
Bekannte Empfindlichkeit gegen Heparin oder Warfarin
Aktive oder systemische Infektion
Jede andere signifikante unkontrollierte oder instabile Erkrankung (z.B. Hypertonie und Diabetes)
Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die während des Verlaufs ihrer Teilnahme an der Studie schwanger werden möchten
Lebenserwartung von weniger als 12 Monaten
Aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Studie
Patienten mit künstlichen Herzklappen
Für transfemorale Zugang kontraindiziert
Älter als 75 Jahre

Tabelle 7: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

8.1. Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

Datum

Unterschrift

8.2. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Christian Fleiter
Geburtsdatum/-ort: 24.11.1986 in Frankfurt am Main

Schulischer Bildungsweg

1997 - 2006 Lessing-Gymnasium,
Humanistisches Gymnasium in Frankfurt am Main

Hochschulausbildung

10/2007 – 12/2014 Studium der Humanmedizin an der
Medizinischen Fakultät Leipzig, Universität Leipzig

02/2015 Erteilung der Approbation als Arzt

Beruflicher Werdegang

seit 01/2016 Assistenzarzt in Weiterbildung im Zentrum für Orthopädie und
Unfallchirurgie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch

8.3. Publikationen

„Magnetic resonance imaging guided transatrial electrophysiological studies in swine using active catheter tracking - experience with 14 cases.“

Grothoff M, Gutberlet M, Hindricks G, Fleiter C, Schnackenburg B, Weiss S, Krueger S, Piorkowski C, Gaspar T, Wedan S, Lloyd T, Sommer P, Hilbert S.
Eur Radiol. 2016 Aug 23.

„Real-time magnetic resonance-guided ablation of typical right atrial flutter using a combination of active catheter tracking and passive catheter visualization in man: initial results from a consecutive patient series.“

Hilbert S, Sommer P, Gutberlet M, Gaspar T, Foldyna B, Piorkowski C, Weiss S, Lloyd T, Schnackenburg B, Krueger S, Fleiter C, Paetsch I, Jahnke C, Hindricks G, Grothoff M.
Europace. 2016 Apr;18(4):572-7. doi: 10.1093/europace/euv249. Epub 2015 Aug 27.

8.4. Danksagung

Diese Dissertation entstand am Herzzentrum Leipzig, Abteilung für Rhythmologie.

Ohne die Unterstützung zahlreicher Menschen, die mir zuteil geworden ist, wäre es nicht möglich gewesen, diese Arbeit zu verfassen.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Hindricks für die Bereitstellung des Themas und seine aufmerksame Betreuung.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Philipp Sommer danke ich ebenso herzlich für die Betreuung sowie zahlreiche konstruktive und hilfreiche Anregungen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Sebastian Hilbert. Er stand mir bei Fragen zum wissenschaftlichen Arbeiten zur Seite und unterstützte mich auf allen Etappen mit Rat und Tat.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Eltern, Geschwistern und meiner Freundin Janka Danke sagen für das entgegengebrachte Vertrauen und den Rückhalt, der mir auf dem Weg zu dieser Dissertation vieles erleichtert hat.