

**Elektrochemische Potentiale während Hochfrequenz-  
Katheterablation von Herzrhythmusstörungen:  
In vitro und in vivo Experimente und erste klinische  
Erfahrungen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des  
Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von: Ali E. Erdogan

Aus: Emet, Türkei

Gießen, 2000

**Aus der**

**Kerckhoff-Klinik, Abteilung Kardiologie**

**- Leiter: Prof. Dr. med. C. W. Hamm**

**Benekestr. 2-8**

**D-61231 Bad Nauheim**

**und dem**

**Max-Planck-Institut für physiologische Forschung**

**- Prof. Dr. W. Schaper**

**Benekestr. 8**

**D-61231 Bad Nauheim**

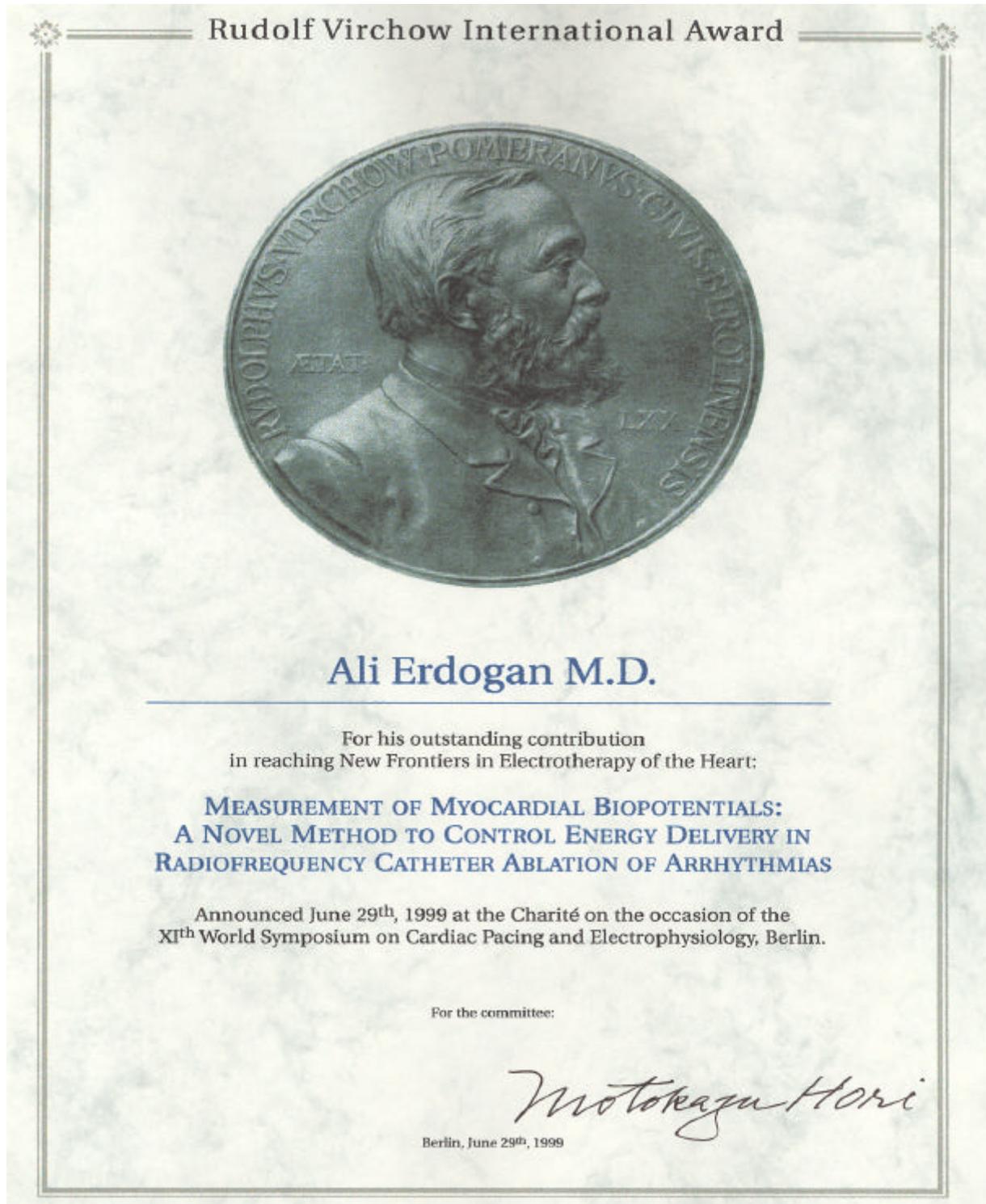
**Betreuer: Dr. med. Heinz F. Pitschner**

**Gutachter: PD Dr. med. J. Neuzner**

**Gutachter: Prof. Dr. med. H. Tillmanns**

Tag der Disputation: 20. Dezember 2001

## Rudolf-Virchow-Preis



Die vorgestellte Doktorarbeit bzw. Teile der Arbeit wurde im Rahmen des XI. Weltkongresses der Elektrophysiologie am 29. Juni 1999 mit dem Rudolf-Virchow-Preis geehrt

# Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS .....	4
ABSTRACT.....	6
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>7</b>
1.1 Katheterablation.....	7
1.2 Leistungsgesteuerte Hochfrequenz (HF)-Applikation.....	8
1.3 Temperaturgesteuerte Hochfrequenz (HF)-Applikation.....	9
1.4 Gekühlte Katheterablation.....	10
1.5 Ziel des Promotionsvorhabens .....	11
<b>2. MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>12</b>
2.1 Untersuchung und Meßbarkeit von Spannungsänderungen mit Ablationskathetern unter dem Einfluß verschiedener chemischer Substanzen.....	13
2.2 In vitro Nachweis von Potentialänderungen während der Ablation von myokardialem Gewebe im Tankmodell.....	14
2.3 Überprüfung der Closed-loop Steuerung.....	15
2.4 Tierexperimenteller Nachweis des elektrochemischen Potentials während Hochfrequenz(HF)- Katheterablation .....	17
2.5 Messung des elektrochemischen Potentials bei Patienten während Hochfrequenz- Katheterablation von supraventrikulären Tachykardien.....	18
2.6 Elektrochemische Potentialmessung während gekühlter Katheterablation.....	19
2.7 Statistische Analyse.....	20
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>21</b>
3.1 Untersuchung und Meßbarkeit von Spannungsänderungen mit Ablationskathetern unter dem Einfluß verschiedener chemischer Substanzen.....	21
3.2 In-vitro Messungen, Experimente im Tankmodell, closed-loop-Verfahren.....	21
3.3 Tierexperimenteller Nachweis des elektrochemischen Potentials .....	23
3.4 Messung des elektrochemischen Potentials während HF-Strom-Katheterablation bei Patienten	24
3.5 Potentialmessung während gekühlter Ablation.....	25

<b>5. DISKUSSION .....</b>	<b>27</b>
<i>4.1 Klinische Anwendungsmöglichkeiten des elektrochemischen Potentials als neuer Parameter ...</i>	<i>30</i>
<i>4.2 Zusammenfassung.....</i>	<i>31</i>
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>33</b>
<b>6. ABBILDUNGEN UND TABELLEN.....</b>	<b>36</b>
<b>7. LEBENSLAUF.....</b>	<b>49</b>
<b>8. DANKSAGUNG.....</b>	<b>50</b>

## **Abstract**

**Introduction:** Temperature controlled radiofrequency catheter ablation (TRF) is widely introduced in current clinical practice with several limitations as the moderate correlation between catheter tip temperature (CTT) and lesion size (LS), and the increase in stiffness of multielectrode thermosensor catheters for the creation of linear lesions. Thermal injury of subendocardial tissue leads to a release of electrolytes and free radicals from the intracellular site creating a change in potential (dP) between distal and proximal catheter tip electrode. The aim of the doctorate was to verify the detection of ablation-induced release of electrolytes and free radicals and the possibility to control energy delivery in ablation by measuring dP.

**Methods and Results:** In vitro tests at constant flow condition were performed in a 10 l bath of physiological saline solution and cattle blood. Endomyocardial preparations of fresh cattle hearts were used. Closed-loop temperature-controlled and closed-loop dP-controlled ablations were performed. In vivo animal investigations were performed in anesthetized and ventilated pigs. The existence of the dP was established in the tank model and was confirmed in the animal investigations. Good correlations were found between dP and CTT ( $r=0.87$ ) and between maximum dP and induced LS ( $r=0.85$ ). A high correlation ( $r=0.85$ ,  $p<0.001$ ) was found between dP and lesion volume. During routinely catheter ablation in 50 patients with supraventricular tachycardia dP-measurement was performed.

**Conclusions:** Control of energy delivery during RF-ablation by the measurement of dP is feasible. In comparison to TRF, ablation steered by dP-measurement revealed superior correlation to induced LS. During irrigated catheter ablation, dP measurement is the only tool for energy control. To our knowledge, this is the first report on this novel method of ablation control.

**Keywords:** radiofrequency catheter ablation, potential measurement

# 1. Einleitung

## *1.1 Katheterablation*

Die Katheterablation von Herzrhythmusstörungen hat sich im letzten Jahrzehnt von einer experimentellen Therapie zur Methode der Wahl bei bestimmten Herzrhythmusstörungen wie der AV-Knoten-Reentrytachykardie (AVNRT) und dem Wolff-Parkinson-White-(WPW)-Syndrom entwickelt [1].

Die Entdeckung der Katheterablation beruht auf einem Zufall. Bei einer tierexperimentellen elektrophysiologischen Untersuchung mit externer Defibrillation wurde das Auftreten eines kompletten AV-Blockes beobachtet. Das Auftreten der Blockierung wurde auf eine Schädigung des AV-Überleitungssystems durch den über den Elektrodenkatheter unbeabsichtigt applizierten Gleichstrom (DC) zurückgeführt [2]. Das Prinzip der Katheterablation beruht darauf, durch intrakardiale Energieabgabe über einen Katheter das arrhythmogene myokardiale Substrat zu zerstören. Seit ihrer ersten klinischen Einführung 1982 durch Gallagher und Scheinman [3,4] hat sie eine sehr erfolgreiche Entwicklung durchfahren. Da die DC-Strom-Ablation mehrere Nachteile aufwies, wie die Notwendigkeit der Narkose und die schlechte Steuerbarkeit der Energieapplikationsmenge, wurde sehr bald nach alternativen Energiequellen gesucht. In der weiteren Entwicklung hat sich die Hochfrequenz-Energie im Bereich von 350–750 kHz (Hochfrequenz=HF oder Radiofrequenz=RF) als eine sichere, leicht zu steuernde Energieform herausgestellt. Bei der HF-Katheterablation fließt der Strom zwischen der Katheterspitzenelektrode und einer auf die Haut (meist Oberschenkel) geklebten breitflächigen (in der Regel 10 x 15 cm) Elektrode statt. Während Stromabgabe wird das myokardiale Gewebe direkt unterhalb der distalen Elektrode

erhitzt und denaturiert. Die physikalische Grundlage der Radiofrequenz-Energiewirkung beruht auf folgendem Prinzip: durch das Erhitzen von widerstandsbeständigem („resistive“) myokardialem Gewebe werden die Parameter Stromfluß ( $I$ ) und Widerstand ( $R$ ) über die Zeit nach der Gleichung beeinflusst (entwickelte Hitze  $Q$ ):

$$Q = I^2 R t$$

Die entwickelte Hitze führt zu einem Temperaturanstieg

$$\Delta T = \frac{\Delta Q}{m c_p}$$

wobei  $m$  die Masse und  $c_p$  die spezifische Hitze des Gewebes bezeichnet [5]. Somit ist der gemessene Temperaturanstieg proportional zur entwickelten Hitze und antiproportional zur Masse und spezifischer Hitze im Gewebe.

Für die „Routine-Ablation“ werden in der Regel 4-polare Katheter mit 7 French (F) Durchmesser und einer distalen Elektrode von 4 mm verwendet, welche auch in unseren Experimenten benutzt wurden. Diese Katheter produzieren in der Regel Läsionen im Bereich von 5 –6 mm Durchmesser und 2-3 mm Tiefe [6-7]. Tiefere Läsionen sind durch zusätzliche Kühlung des Ablationskatheters und der damit verbundenen höheren HF-Energieabgabe ins Gewebe möglich (s. gekühlte Katheterablation).

Zur Steuerung der HF-Energie gibt es zwei Möglichkeiten: die leistungs- oder die temperaturgesteuerte HF-Stromapplikation.

### ***1.2 Leistungsgesteuerte Hochfrequenz (HF)-Applikation.***

Bei der leistungsgesteuerten Energieapplikation wird eine festdefinierte Energiemenge der distalen Katheterspitze zugeführt. Dabei können an der Kontaktstelle zwischen Katheter und Endokard Temperaturen bis zu 100 °C erreicht werden, was zu Verkohlung des Gewebes

(Karbonisation) und einem Aufplatzen des Endokards („Popping“) aufgrund von subendokardialer Dampfbildung [5] führen kann.

Die entwickelten Temperaturen hängen prinzipiell von folgenden Faktoren ab: zum einen von den Ablationsvorgaben wie Energievorwahl in Watt und Katheterspitzendiameter, zum anderen vom kühlenden Effekt des fließenden Blutes und vom Kontakt zwischen Katheterspitze und Gewebe [8].

### ***1.3 Temperaturgesteuerte Hochfrequenz (HF)-Applikation***

Bei der heute weit verbreiteten temperaturgesteuerten HF-Energie-Applikation kommen Thermosensoren (Thermistor, Thermocouple) in der Katheterspitze zum Einsatz, die mit unterschiedlicher Meßtechnologie und Meßreaktionsgeschwindigkeit die Temperatur an der stromführenden Elektrode und der Grenzschicht zwischen Elektrode und Gewebe messen sollen. Diese Art der Ablationssteuerung hat jedoch folgende bedeutende Einschränkungen:

- 1) Die Lage des Thermosensors an der Elektrode hat einen entscheidenden Einfluß auf die Temperaturregistrierung und damit auf die Leistungsabgabe des Generators. So können z.B. exzentrisch innerhalb der Elektrode angebrachte Thermosensoren bei identischen Gewebetemperaturen um bis zu 18° C unterschiedliche Elektrodentemperaturen anzeigen, abhängig von dem Abstand und von der Orientierung des in der Katheterelektrode befindlichen Thermosensors zum Gewebe [6]. Innerhalb der Elektrode zentrierte Thermosensoren werden stets eine zu niedrige Grenzschicht-Temperatur (Elektrode-Gewebe-Grenzschicht) anzeigen [8-12], da sie sowohl durch die Temperatur an der aufgeheizten Grenzschicht als auch durch die Temperatur an der dem Blut zugewandten Elektrodenseite beeinflußt werden und somit einen Mittelwert zwischen beiden realen Werten wiedergeben.

- 2) Jeder Thermosensor muß über eine separate Meßleitung innerhalb des Katheters angesteuert werden, um Interferenzen durch den Hochfrequenz-Strom zu vermeiden. Folglich wird der Katheterdurchmesser proportional der Anzahl der eingebauten Thermosensoren (höhere Verdrahtung) ansteigen. Damit wird zum einen die Komplikationsrate an der Punktionsstelle durch Schleusen größerer Diameter gesteigert, und zum anderen nimmt die Steuerbarkeit des Katheters durch zunehmende Steifheit ab. Dies ist insbesondere für mehrpolige Ablationskatheter mit gewünschter separater Temperatursteuerung jeder einzelnen Elektrode von Bedeutung.
- 3) Für jeden Thermosensor gilt, daß er auch bei optimaler Positionierung innerhalb der Elektrode lediglich die Temperatur der Grenzschicht zwischen stromführender Elektrode und Gewebe wiedergeben kann. Die Temperaturentwicklung innerhalb des Myokards und die davon abhängige Läsionstiefe korrelieren jedoch hiermit nur in begrenztem Maße [12].

#### ***1.4 Gekühlte Katheterablation***

Mit der gekühlten Katheterablation ist die Abgabe einer höheren Energiemenge ins Gewebe möglich, ohne die bereits erwähnte kritische Temperaturgrenze ( $>90^{\circ}\text{C}$ ) für Koagulation oder Karbonisation („Popping“-Phänomene) zu überschreiten [11]. Bei bestimmten Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei epikardial lokalisierten arrhythmogenen Substraten sowie bei Ablation von idiopathischen ventrikulären Tachykardien, ist mit der gekühlten Katheterablation eine tiefere, transmurale Läsion möglich [10,11]. Damit ist bei diesen Herzrhythmusstörungen möglicherweise eine höhere Erfolgsrate zu erzielen. Bei der gekühlten Ablation wird über ein im Katheter inkorporiertes Spülsystem die Katheterspitze mittels Zirkulation von physiologischer Kochsalzlösung auf einer konstanten Temperatur um  $30^{\circ}\text{C}$  gehalten. Als Regelgröße zur Steuerung der HF-Energieabgabe fällt bei dieser Methode

der HF-Energie-Applikation die Temperaturkontrolle weg. Als potentielle Regelgröße wäre ein Meßparameter, der unabhängig von der Katheterspitzentemperatur ist, zur Steuerung der Energiemenge wünschenswert.

### ***1.5 Ziel des Promotionsvorhabens***

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit war es, einen Parameter zu finden, welcher eine qualitative und quantitative Aussage über das Ausmaß der Gewebeerstörung innerhalb des Myokards widerspiegelt. Dieser Parameter sollte sowohl eine Optimierung der temperaturgesteuerten HF-Ablation als auch die Möglichkeit der thermosensorfreien Steuerung der Energiezufuhr gestatten.

Als Grundlage hierfür diene folgende Überlegung: bei der HF-Stromablation entsteht unter der stromführenden Elektrode eine Koagulationsläsion. Durch diese Läsion und die resultierende Wärmeentwicklung werden intrazelluläre Elektrolyte freigesetzt sowie freie Radikale erzeugt, welche möglicherweise an der Geweboberfläche nachweisbar und meßbar sein könnten. Durch die Registrierung der Konzentrationsänderung dieser Stoffe könnte eine quantitative Aussage über das Ausmaß der Läsion getroffen werden. Dies würde durch eine elektrochemisch bedingte Spannungsänderung der Katheterspitzenelektrode gegenüber einer vom Ablationsort entfernten Referenzelektrode angezeigt werden. Ist dies der Fall, wäre ein nutzbarer Parameter im klinischen Einsatz zur Beurteilung der Läsionsentwicklung gegeben (s. Abb. 1).

## 2. Material und Methodik

Zur HF-Stromabgabe wurden drei verschiedene handelsübliche Ablationskatheter mit einer 4-mm Platin-Spitzelektrode und drei Platin-Ringelektroden (Cordis/Webster; Diamond Bar, CA, USA; Medtronic Inc., Minneapolis, USA und Bard Inc., Boston, USA) verwendet. Alle Katheter besaßen zur Temperaturmessung einen eingebauten Thermistor in der Spitzelektrode. Die Potentialmessung erfolgte analog der oben beschriebenen theoretischen Grundlage zwischen der stromführenden Katheterspitzelektrode und der vierten Ringelektrode als Referenzpunkt. Der Abstand zwischen der Spitzelektrode und der Referenz betrug in allen Experimenten jeweils 1 cm (s. Abb. 1). Hierbei wurde über einen low-pass Filter die Spannungsänderung zwischen der Spitzelektrode und der proximalen Ringelektrode an den zuführenden Leitungen kontinuierlich auf einem hochfrequenzfesten Multimeter (Flukeview®, Fluke Inc., Niederlande) registriert. Als Energiequelle dienten die handelsüblichen Generatoren (HAT 200S und HAT 300; Osypka, Deutschland), die sowohl im Leistungsmodus mit konstanter Leistungsvorgabe als auch im Temperaturmodus (Steuerung der Leistungsabgabe entsprechend der registrierten Spitzelektroden-Temperatur) betrieben werden können (Abb. 2).

Die Untersuchung gliedert sich in fünf separate Abschnitte, welche konsekutiv in vitro und im Tierexperiment den Nachweis der myokardialen, elektrochemischen Potentiale bei HF-Ablation erbrachte und die Möglichkeiten des klinischen Einsatzes prüfte:

1. Untersuchung und Meßbarkeit von Spannungsänderungen mit Ablationskathetern unter dem Einfluß verschiedener chemischer Substanzen
2. Nachweis von Potentialänderungen während Hochfrequenz-Katheterablation von myokardialem Gewebe im Tankmodell mit anschließender Überprüfung der Closed-loop Potentialsteuerung der Energie-Applikation.
3. Tierexperimenteller Nachweis von elektrochemischen Potentialen während Katheterablation.
4. Messung der Potentiale während Katheterablation im klinischen Einsatz bei Patienten.
5. Potentialmessung während gekühlter HF-Energieapplikation.

Im folgenden werden die o.g fünf Punkte in der Methodik konsekutiv beschrieben.

### ***2.1 Untersuchung und Meßbarkeit von Spannungsänderungen mit Ablationskathetern unter dem Einfluß verschiedener chemischer Substanzen***

Teil 1 der Studie diente dazu, mögliche Parameter und biochemisch relevante Stoffe, d.h. Verbindungen und Ionen, welche bei einer Koagulation von lebendem myokardialem Gewebe entstehen und freigesetzt werden könnten, daraufhin zu untersuchen, in wie weit der Kontakt einer Kathoderelektrode mit diesen Stoffen zu einer Spannungsänderung zwischen dieser Elektrode und einer Referenzelektrode führt. Hierzu wurden drei handelsübliche Ablationskatheter (4 mm Spitzenelektrode mit einer Platinlegierung mit insgesamt 4 Spitzenelektroden, Hersteller Cordis/Webster, Medtronic, Bard) in verschiedene mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllte Bechergläser gebracht (Meßgefäß [MG]: 100 ml,

Referenzgefäß [RG]: 1000 ml). Eine elektrisch leitende Verbindung wurde durch einen Stromschlüssel (mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllter Plastikschlauch von 50 cm Länge und 1 mm Durchmesser) gewährleistet. Ein diskretes physikalisches Gefälle (Höhenunterschied  $RG - MG = 1 \text{ cm}$ ) wurde erzeugt, um einen physikalischen Transport der später dem MG zugegebenen Stoffe in Richtung RG zu verhindern. Die Spannung bzw. das elektrische Potential zwischen der distalen und proximalen Spitzenelektrode wurde an den zuführenden Katheteranschlußkabeln mittels der zitierten hochohmigen ( $5 \text{ M}\Omega$ ) Multimeter-Meßeinheit (FlukeView®, Fluke, Niederlande) abgegriffen.

Anschließend wurde unter permanenter Durchmischung 1 ml eines bestimmten chemischen Stoffes einer bekannten Konzentration in das Meßgefäß titriert. Die resultierende Potentialänderung wurde registriert und zu einem definierten Zeitpunkt (30 Sekunden nach Titrationsende) gemessen und elektronisch gespeichert.

Dieser Versuch wurde mit unterschiedlichen Konzentrationen (0,1 mol – 1,3 mol) und verschiedenen chemischen Stoffen (Protonendonatoren und -akzeptoren) wiederholt. Nach jedem Versuch wurden beide Katheterspitzenelektroden, beide Gefäße und der Stromschlüssel mit destilliertem Wasser gespült und die Kochsalzlösung ersetzt. Bei Zugabe von Säuren und Basen wurde zusätzlich der resultierende pH-Wert mit einer Glaselektrode gemessen und ebenfalls elektronisch gespeichert.

## ***2.2 In vitro Nachweis von Potentialänderungen während der Ablation von myokardialem Gewebe im Tankmodell***

Endomyokardiale Präparationen frisch geschlachteter Rinder wurden in das in früheren Studien beschriebene Tankbad [9], gefüllt mit physiologischer Kochsalzlösung ( $37^\circ \text{ C}$ ),

gebracht. Der Katheter wurde auf dem Präparat mit einem Andruck von 40 g fixiert. Die Potentialableitung erfolgte kontinuierlich zwischen distaler und proximaler Spitzenelektrode desselben Katheters, wobei die Elektroden in der Längsachse dem Endokard anlagen (Abb. 2). Die HF-Energieabgabe erfolgte unipolar temperaturgesteuert (55°, 60°, 65°, 70°, 75° C) über 40 Sekunden. Nach jeder Ablation wurde der Katheter auf Verunreinigungen untersucht, das Präparat entnommen und die Kochsalzlösung ersetzt. Die Tiefe der Läsion wurde mit der Mikrometerschublehre bestimmt. Die registrierte Potentialänderung wurde gespeichert und zur Beurteilung des „Gesamtpotentials“ wurde das Integral des Potentials (zwischen 0 und 40 Sekunden) errechnet.

### ***2.3 Überprüfung der Closed-loop Steuerung***

Im Tankexperiment sollte untersucht werden, ob die Erzeugung einer Gewebiskoagulation möglich ist, wenn die Abgabe der HF-Energie durch den Generator anhand der gemessenen Potentialveränderung und nicht anhand der Elektrodentemperatur erfolgte (potentialgesteuerte Ablation). Hierfür wurde der experimentelle Aufbau von Teil 2.2 der Studie wie folgt modifiziert (Abb.3):

In das Tankbad wurden frisch entnommene endokardiale Schweineherzpräparate gebracht. Auf der endokardialen Seite wurde der Katheter (Medtronic RF Perform, Medtronic Inc., MN, USA) mit einem Andruck von 40 g fixiert, so daß sowohl die distale als auch die proximale Elektrode direkten Kontakt zum Endokard besaßen. Es wurde eine in Richtung Endokardoberfläche geleitete Strömung von 0,5 l/min eingestellt. Der Katheter wurde mit einem speziellen Controller (AD-Elektronik, Wetzlar, Deutschland) verbunden, welcher die vom Generator gelieferte HF-Energie direkt an die Spitzenelektrode weiterleitete. Über diesen Controller konnte die vom Katheter gemessene Temperatur angezeigt und auf einem externen

Rechner gespeichert werden. Unmittelbar an den Katheteranschlüssen wurde das Potential zwischen der Katheterspitzenelektrode und der distalen Elektrode abgegriffen und über einen Verstärker an einen zweiten selbstentwickelten Potentialcontroller geleitet. Dieser Controller konvertierte die Potentialveränderung über einen Algorithmus (nach dem Ohm'schen Gesetz) in Widerstandsveränderungen [ $\Omega$ ], welche in einem Bereich der Widerstandsänderung eines Thermistors bei einer Temperatur zwischen 0° - 100 °C lagen. Die so gewonnenen Widerstandswertänderungen wurden direkt an den Generator über die Thermosensorleitung (generatoreigene Anschlußbox) übertragen. Hierdurch war es möglich, den Generator im temperaturgesteuerten Modus zu betreiben, ohne daß eine direkte Verbindung zum Thermosensor des Katheters vorhanden war. Am Potentialcontroller konnte ein Zielpotential (50 - 500 mV) eingestellt werden, anhand dessen dieser die Leistungsabgabe des Generators regelte.

Die HF-Applikationen erfolgten für 60 s mit vier unterschiedlichen Zielpotentialen (150, 250, 350, 450 mV). Die Länge, Breite und Tiefe (*l, b und t*) der erzeugten Läsion wurde gemessen und das Läsionsvolumen (V) anhand der Formel für ellipsoide Körper

$$V = \frac{1}{6} \pi l b t$$

berechnet.

Zusätzlich wurde die Läsion auf Karbonisation oder Vaporisation untersucht. Nach jeder HF-Applikation wurde der Katheter mit destilliertem Wasser gespült und die Kochsalzlösung im Tankbad ersetzt.

## ***2.4 Tierexperimenteller Nachweis des elektrochemischen Potentials während Hochfrequenz(HF)-Katheterablation***

Die tierexperimentellen Untersuchungen bzw. das Protokoll wurden vom hessischen Amt für Wissenschaft und Forschung sowie vom Max-Planck-Institut für experimentelle Kardiologie (Hauptsitz München) genehmigt. Die Experimente wurden gemäß den Vorgaben von Helsinki für tierexperimentelle Laborversuche durchgeführt.

Insgesamt wurden die Messungen der myokardialen Potentiale bei acht Schweinen (Deutsche Landrasse) mit einem mittleren Körpergewicht von  $30,5 \pm 3,9$  kg durchgeführt. Die Schweine wurden primär mit einem kurzwirksamen Narkotikum (Xylazin) betäubt. Die weitere Narkose wurde mit Ketamin fortgesetzt. Zusätzlich wurden 5000 I.E. Heparin (entspricht 150 I.E./kgKG) intravenös zur Thromboembolieprophylaxe verabreicht. Direkt nach Betäubung wurde das Schwein in Rückenlage gebracht, mittels Elektrokauter tracheotomiert und über einen Tubus beatmet. Es wurden an allen Extremitäten zur Ableitung des Oberflächen-EKG Elektrodennadeln angebracht. Anschließend wurden drei der vier Halsgefäße (Aa. carotis et Vv. jugulares) freipräpariert. Ein venöser Zugang wurde zur Infusion von Heparin und Narkotikum verwandt. In die Arteria carotis und in die Vena jugularis wurden 7F-Schleusen gelegt.

Die intrakardiale Positionierung der Katheter erfolgte unter Röntgen-Durchleuchtung mittels eines C-Bogens (Siemens, München, Deutschland) sowie mittels Kontrolle der abgeleiteten intrakardialen Signale.

Die HF-Energiezufuhr wurde mit einem der bereits in den in vitro Experimenten beschriebenen Generatoren durchgeführt. Auch die Ableitung der myokardialen elektrochemischen Potentiale erfolgte vergleichbar den Tankexperimenten zwischen distaler und proximaler Katheterelektrode.

Bei Induktion von Kammerflimmern wurde die Ablation sofort abgebrochen, der Katheter aus der kardialen Position entfernt und mit einem externen Defibrillator (Physio-Control, Medtronic, Minneapolis, USA) defibriert. Diese intrakardiale Position/Ablation wurde für die Auswertung nicht einbezogen. Die nächste HF-Stromabgabe erfolgte gemäß Studienprotokoll an einer anderen intrakardialen Lokalisation.

Nach Beendigung der Ablationen wurde das Herz mit intravenöser Kaliuminfusion in Asystolie gebracht, und die Tiere wurden seziert. Nach Inspektion auf einen Perikarderguß wurde das Herz anatomisch präpariert und die Läsionen nach Ablationsprotokoll aufgesucht. Mittels Mikrometerschraube wurden die Dimensionen der Läsionen ausgemessen. Karbonisation, Transmuralität der Läsion oder Thromben auf der Katheterspitze wurden protokolliert.

### ***2.5 Messung des elektrochemischen Potentials bei Patienten während Hochfrequenz-Katheterablation von supraventrikulären Tachykardien***

Im vierten Teil der Studie wurden konsekutiv 50 Patienten (Alter  $49,7 \pm 9,8$  Jahre; 29 männlich, 21 weiblich) untersucht, welche regulär aufgrund von supraventrikulären Tachykardien einer HF-Katheterablation in unserer Klinik unterzogen wurden. Die supraventrikulären Tachykardien gliederten sich in folgende Rhythmusstörungen: 27 AV-Knotenreentrytachykardie (AVNRT), 23 Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW-Syndrom). Die Indikation zur Ablation ergab sich in allen Fällen aus symptomatischen Tachykardien mit EKG-Dokumentation. Elektrochemische Potentiale und Elektrodentemperaturen wurden aufgezeichnet und bei insgesamt 210 Energieabgaben ( $4,3 \pm 3,3$  / Patient) analysiert. Alle HF

-Strom-Katheterablationen wurden routinemäßig mit Solltemperaturen von 50° - 70° C durchgeführt.

Die Potentiale wurden analog den Vorexperimenten zwischen distaler und proximaler Elektrode des verwendeten Ablationskatheters kontinuierlich abgeleitet. Ebenfalls kontinuierlich wurden die an der distalen Elektrode gemessenen Temperaturwerte aufgezeichnet, anhand welcher der Generator die Leistungsabgabe steuerte (temperaturgesteuerte HF-Abgabe). Die so gewonnenen Daten der Spitzenelektroden-Temperatur und der elektrochemischen Potentiale wurden mit einer Auflösung von 100 Hz gemessen und auf ihre Korrelation geprüft. Neben der Anstiegssteilheit der Parameter wurden die Integrale der Kurven berechnet und auf ihre Korrelation geprüft.

### ***2.6 Elektrochemische Potentialmessung während gekühlter Katheterablation***

Die Versuchsbedingungen wurden im Vergleich zu 2.1 und 2.2 dahingehend verändert, daß ein Generatorsystem mit der Möglichkeit zur Kühlung der Katheterspitze verwandt wurde. Das verwendete Generator-Kühlsystem (Cardiac Pathways Pump System 8004, Sunnyvale, CA, USA) ist ein geschlossenes System, welches mit physiologischer Kochsalzlösung die Katheterspitze über das inkorporierte Schlauchsystem während HF-Energieabgabe kühlt. Bei der herkömmlichen HF-Applikation besteht bei höheren Temperaturen die potentielle Gefahr von Karbonisation und „Popping“-Phänomenen. Hingegen ist bei der Kühlung der Katheterspitze das Risiko für die Entstehung dieser negativen biophysikalischen Parameter vernachlässigbar niedrig (s. Einleitung).

Bei gekühlter Katheterablation wird die in der Katheterspitze gemessene Temperatur durch die Wärmeabfuhr durch das Kühlmittel und die Erhitzung des Gewebes durch den HF-Strom

beeinflusst. Die resultierende Temperatur spiegelt nur mit erheblichen Einschränkungen die Läsionsgrößen wieder.

Im zuvor beschriebenen Tankbad wurden mit dem Chili®-Katheter (Cardiac Pathways, Sunnyvale, CA, USA) fünf Meßreihen mit drei verschiedenen Energiestufen (10, 30 und 50 Watt) durchgeführt. Während HF-Energieabgabe wurden, vergleichbar den Messungen zuvor, elektrochemische Potentiale zwischen der distalen und proximalen Ringelektrode gemessen und aufgezeichnet.

### ***2.7 Statistische Analyse***

Kontinuierliche Variablen und Unterschiede in der Läsionsgeometrie wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung (SD) wiedergegeben. Der Wilcoxon-Test für abhängige und unabhängige Gruppenvergleiche und die Pearson-Standard-Korrelation zur Analyse der Korrelationen von linearen Regressionen wurden verwandt (dabei wurde das Software-Programm WinStat 3.0 (Kalmia Co. Inc., CA, USA) angewandt). Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.

## **3. Ergebnisse**

### ***3.1 Untersuchung und Meßbarkeit von Spannungsänderungen mit Ablationskathetern unter dem Einfluß verschiedener chemischer Substanzen***

Eine Übersicht über die in das Meßgefäß zugegebenen chemischen Substanzen und deren Konzentration ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Zwei der getesteten chemischen Substanzen riefen schon bei geringen Konzentrationen eine große Potentialänderung hervor: Wasserstoffperoxyd und Natriumhydroxyd. Die Richtung der resultierenden Potentialveränderung war entsprechend der elektrischen Ladung der Substanzen positiv respektive negativ.

Eine Abhängigkeit des Potentials vom pH-Wert des umgebenden Milieus im Meßgefäß konnte gezeigt werden (s. Abb. 4). Diese Abhängigkeit war besonders im basischen Bereich gegeben, wohingegen im sauren Bereich schon frühzeitig eine Sättigung einzutreten schien. Innerhalb eines pH-Bereiches zwischen 5 und 8 wurden keine signifikanten Potentialveränderungen gemessen. Sowohl eine aktive Erwärmung der Elektrode im Meßgefäß durch HF-Abgabe als auch eine passive Erwärmung durch Erhitzen der umgebenden Kochsalzlösung führte zu keiner Veränderung des Potentials.

### ***3.2 In-vitro Messungen, Experimente im Tankmodell, Closed-loop-Verfahren***

Es wurden jeweils 25 HF-Abgaben an 25 Präparaten durchgeführt (5 Applikationen pro Temperaturstufe). Bei jeder HF-Applikation konnte eine Potentialänderung aufgezeichnet werden. Das Ruhepotential (Offset vor der Energieabgabe) lag bei allen Präparaten bei -10 bis

-50 mV. Während der Energieabgabe kam es in jedem Fall zu einem Potentialanstieg –in einem Bereich zwischen 90 und 120 mV (s. Abb. 5). Bei Energieabgabe über den frei in der Lösung schwimmenden Katheter (kein Gewebekontakt) wurden keine Potentialänderungen zwischen der Katheterspitzenelektrode und der distalen Elektrode gemessen.

Die Mittelwerte der einzelnen Meßdaten der HF-Applikationen sind nach Temperaturvorwahlstufen unterteilt in Tabelle 2 wiedergegeben. Es zeigte sich eine nicht lineare Zunahme der maximalen Potentialänderung in Abhängigkeit von der Zunahme der Solltemperatur an der Katheterspitze bis 70 °C. Bei einer Solltemperatur von 75 °C wurde nur eine maximale Potentialänderung vergleichbar dem Wert bei 65 °C gemessen. Einmalig ereignete sich eine Vaporisation, die an der konstant gebliebenen Katheterspitzentemperatur nicht zu erkennen war. Im Gegensatz zur Temperatur zeigte das abgeleitete elektrochemische Potential vor Eintritt der Vaporisation einen steilen Abfall mit Erreichen des Spannungsmaximums zum Zeitpunkt der Vaporisation. Die Spannung betrug bis zum Abschalten der Energiezufuhr nur noch 50% des maximalen Wertes vor Vaporisation (s. Abb. 6).

Bei 4/5 der bei 75 °C Solltemperatur erzeugten Gewebsläsionen waren beginnende Karbonisationen an der Präparatoberfläche erkennbar. Dies entspricht einer weitgehenden Dehydrierung der unmittelbar unter der Katheterspitze liegenden Gewebszone.

Parallel dazu wurde bei einem Anstieg der Temperatur um 70-75 °C eine Zunahme der Läsionstiefe verzeichnet. Stufenweise Steigerung der Solltemperatur um 5 °C von 50 auf 70 C führte bei jeder Steigerung um 5 °C zu einer signifikanten Läsionstiefenzunahme von im Mittel 41 % im Vergleich zum Vorwert. Entsprechend korrelierte die Läsionstiefenzunahme mit der Zunahme der Integrale der Potentialkurven ( $r=0,81$ ;  $p<0,001$ ).

Wiederum war bei Erhöhung der Katheterspitzentemperatur bei Austrocknung der Gewebeoberfläche (70 auf 75°C) nur eine Zunahme des Integrals der Potentialkurven um 5 % zu verzeichnen.

Das Ausmaß der Läsionen korrelierte mit der Höhe der Potentialänderung ( $r=0,71$  ;  $p<0,05$ ), d.h. je höher das Zielpotential gewählt wurde, um so größer waren die produzierten myokardialen Läsionen. Während im ersten Absatz die Potentialveränderungen als passive Meßparameter bei Temperatursteuerung gemessen wurden, ergaben die Messungen der Temperatur (passiver Meßparameter) unter Potentialsteuerung Korrelationen zwischen dem Zielpotential und der Temperatur einen Koeffizienten von  $r=0,71$ ;  $p < 0,05$ .

Mit der potentialgesteuerten Katheterablation konnten in in-vitro-Experimenten ebenfalls Läsionen vergleichbaren Ausmaßes wie bei dem temperaturgesteuerten Modus produziert werden (s. Tab. 3). Die Korrelation zwischen den parallel aufgezeichneten Temperaturmessungen und der Läsionstiefe betrug  $r=0,71$  ;  $p<0,05$ .

Die Potentialänderungen während der Ablation in den in-vitro Experimenten zeigten eine deutliche Strömungsabhängigkeit. Bei einer Strömung von 0.5 l/min waren die Mittelwerte der gemessenen Potentiale im Vergleich zu ruhender Kochsalzlösung um 14 % geringer ( $p<0,05$ ).

Die Erwärmung des Präparates von der Rückseite im Präparat selbst mit einer punktförmigen Heizquelle führte bei auf dem Präparat liegender Spitzenelektrode zu einem reproduzierbaren Potentialanstieg zwischen der Spitzenelektrode und der proximalen Elektrode des Ablationskatheters.

### ***3.3 Tierexperimenteller Nachweis des elektrochemischen Potentials***

Die Ergebnisse der Tierexperimente konnten zeigen, daß bei Ableitung der Potentiale nach oben beschriebener Methode ebenfalls Spannungsveränderungen ausschließlich bei HF-

Energieapplikation zu messen waren. Es wurden an acht Schweinen 32 Läsionen produziert. Zehn dieser Läsionen dienten dem qualitativen Nachweis der Potentialentstehung und -messung in vivo. Während jeder Ablation waren elektrochemische, myokardiale Potentiale meßbar. Ferner wurden 22 HF-Energieabgaben potentialgesteuert durchgeführt, d.h. es wurde ein Zielpotentialwert vorgegeben und die HF-Energiesteuerung anhand der Potentialwerte geregelt (Closed-loop-Verfahren); die Temperatur wurde parallel aufgezeichnet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der gemessenen Parameter sind in Tab. 4 wiedergegeben. Es konnte analog zu den in-vitro Ergebnissen wiederum eine Korrelation zwischen den Integralen der gemessenen Temperatur und den Potentialkurven festgestellt werden. In Abb. 7 ist die Korrelation zwischen den Integralen der Temperaturen und Potentiale von den Tankbad- und Tierexperimenten zusammengefaßt. Karbonisation oder „Popping“ trat in keinem der Fälle auf. Ein Schwein entwickelte einen Perikarderguß, der nach den Experimenten hämodynamisch relevant wurde.

### ***3.4 Messung des elektrochemischen Potentials während HF-Strom-Katheterablation bei Patienten***

Auch bei den Patienten blieb das Potential ohne HF-Energieabgabe – vergleichbar den tierexperimentellen Werten - zwischen Katheterspitzenelektrode und der proximalen Ringelektrode unverändert im negativen Bereich. Bei allen HF-Energieabgaben ließen sich Potentiale nachweisen. Die Differenz zwischen dem Potential-Offset vor Energieabgabe (Ruhepotential) und maximaler Spannungsänderung während Energieabgabe erreichten vergleichbare Werte mit  $\Delta P = 50 \pm 10$  mV. Es wurde ein mittlerer Potentialanstieg von  $x = 2,9 \pm 1,1$  mV / °C errechnet.

Bei der Differenzierung der beiden Rhythmusstörungen ergaben sowohl die Temperaturmessung als auch die Potentialmessung signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit AV-Knotenreentrytachykardie und den Patienten mit WPW-Syndrom. Während die maximale Potentialdifferenz (Temperaturdifferenz) bei den Patienten mit WPW  $70,1 \pm 28$  mV ( $24,8 \pm 11,0$  °C) betrug, lag sie bei Patienten mit AVNRT bei  $43,5 \pm 20,1$  mV ( $17,3 \pm 5,5$  °C). Die Differenzen sind in der unterschiedlichen Temperaturvorwahl (50 °C bei AVNRT und 60 °C bei WPW-Syndrom) begründet.

Der Vergleich der Integrale der Potentialkurven mit den integrierten Katheterspitzenelektrode-Temperaturkurven ergab eine signifikante Korrelation ( $r= 0,71$ ;  $p<0,0001$ ). Bei Kontaktverlust zwischen Katheterspitze und myokardialem Gewebe während HF-Energieabgabe angezeigt durch den Verlust von intrakardialen Signalen oszillierte das Potential. Bei gutem Kontakt zwischen Katheterspitze und myokardialem Gewebe war der Verlauf der Potentialkurve stabil.

### ***3.5 Potentialmessung während gekühlter Ablation***

Während gekühlter Katheterablation ließen sich im oben beschriebenen Tankbad Potentialänderungen messen. In Tab. 5 sind die Ergebnisse von jeweils 5 Ablationen pro Energiestufe dargestellt. Im Vergleich der 3 gewählten Energiestufen waren die Läsionen mit der höchsten Energiestufe (50 Watt) signifikant tiefer als die anderen beiden Energiestufen (s. Abb. 8). Während aller Energieabgaben erreichte die Temperatur einen maximalen Wert von 41.8 °C und einem Mittelwert von  $34,2 \pm 4,6$  °C. Es konnten keine signifikanten Impedanzveränderungen festgestellt werden, wobei tendenziell eine Steigerung der Impedanz

bei höheren Energieabgaben zu verzeichnen war. Ein Impedanzsprung von  $>10 \Omega$  fand in keinem der Fälle statt. Es wurden bei keiner der Energieapplikationen Karbonisationen oder „Popping“-Phänomene beobachtet.

## 5. Diskussion

Die temperaturkontrollierte Katheterablation ist eine etablierte Methode bei der Katheterablation von Herzrhythmusstörungen [1]. Die an der Katheterspitze gemessene Temperatur während der HF-Strom-Energieabgabe gibt die Temperatur an der Grenzschicht zwischen Elektrode und myokardialen Gewebe wieder [12]. Zusätzlich kommt der kühlende Effekt des umfließenden Blutes als beeinflussender Faktor bei der Temperaturmessung hinzu [13]. Somit sind die gemessenen Temperaturwerte eine indirekte Anzeige der tatsächlich vorherrschenden intramyokardialen Temperaturverhältnisse [9].

Um Komplikationen bei der HF-Strom-Katheterablation zu vermeiden, sind Kontrollparameter wie Impedanz- und Temperaturmessungen eingeführt worden [14-16]. Diese Parameter sind nicht quantitativ und sensitiv genug, um unerwünschte und für den Patienten potentiell gefährliche Effekte wie Karbonisation und „Popping“ voraussagen zu können [5]. Alle genannten Parameter inklusive der Temperaturmessung an der Katheterspitze erlauben lediglich einen indirekten Rückschluß auf die im Gewebe vorherrschenden Temperaturverhältnisse [9,12]. Der in der vorliegenden Arbeit vorgestellte Parameter *elektrochemisches Potential* gibt einen direkteren Rückschluß auf die im Gewebe tatsächlich vorhandenen Temperaturverhältnisse wieder. Diese elektrochemischen Potentialveränderungen resultieren hauptsächlich, wenn auch nicht ausschließlich, aus der Freisetzung von freien Radikalen, welche durch die Wärmeeinwirkung und die daraus resultierende Denaturierung des Gewebes entstehen. Diese Hypothese wird durch die Ergebnisse der vorgestellten Experimente unterstützt. Die Ergebnisse der in-vivo Untersuchungen sind stets im Hinblick darauf zu betrachten, daß die gemessenen

Elektrodentemperaturen aufgrund oben aufgeführter Einschränkungen nicht die tatsächlich im Gewebe vorherrschenden Temperaturen wiedergeben [12-15]. Die gefundene gute Korrelation zwischen den gemessenen elektrochemischen Potentialen und der Läsionstiefe einerseits (in-vitro) und den Spitzenelektroden-Temperaturen andererseits (in-vivo) gibt Anlaß dazu, dieses Potential in weiteren Studien auf seine klinische Brauchbarkeit zu prüfen.

Die Qualität des Katheter-Gewebekontaktes am arrhythmogenen Substrat ist der entscheidende Faktor für eine erfolgreiche HF-Strom-Katheterablation von Tachykardien [1]. Die Ergebnisse der Untersuchungen an den Patienten zeigen, daß bei schlechtem Kontakt zwischen Katheterspitze und Myokard trotz Erreichen vorgewählter Katheterspitzentemperaturen lediglich ein geringer Anstieg der elektrochemischen Potentiale zu messen ist. Durch die parallele Registrierung der Katheterspitzentemperatur und der elektrochemischen Potentiale könnte die temperaturgesteuerte HF-Katheterablation dahingehend verbessert werden, daß die elektrochemischen Potentiale als Indikator für den Gewebekontakt verwendet werden, um ineffektive HF-Applikationsversuche frühzeitig erkennen zu können.

Bei einer Überschreitung der Katheterspitzentemperatur  $>75^{\circ}\text{C}$  fällt die maximale Potentialänderung wieder ab. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich in einer erheblichen Dehydrierung des Gewebes zu sehen, erkenntlich an der beginnenden Schwarzfärbung der Koagulationsläsion, welche bei 4/5 der bei  $75^{\circ}\text{C}$  Solltemperatur erzeugten Gewebsläsionen vorhanden war. Dies könnte mit einem Permeabilitätsverlust für Radikale und Elektrolyte in größerer Läsionstiefe verbunden und hinweisend sein für eine nicht lineare Zunahme der Nekrosentiefe. So ist bei einer Steigerung der Solltemperatur von  $70^{\circ}\text{C}$  auf  $75^{\circ}\text{C}$  (Steigerung um 7 %) nur eine Zunahme der Nekrosentiefe um 6 % zu erreichen, wohingegen eine Steigerung um  $5^{\circ}\text{C}$  im Bereich einer Solltemperatur von  $55^{\circ}\text{C}$  auf  $60^{\circ}\text{C}$

(Temperatursteigerung um 9 %) zu einer Läsionstiefenzunahme von  $42 \pm 15$  % führte. Ein der Tiefenzunahme ähnliches Verhalten zeigten die errechneten Integrale der Potentialkurven: einer Integralzunahme um  $50 \pm 34$  % im Bereich einer Solltemperatur von  $55^\circ\text{C}$  bis stufenweise  $70^\circ\text{C}$  steht bei der Erhöhung der Katheterspitzenelektroden-Temperatur von  $70^\circ\text{C}$  auf  $75^\circ\text{C}$  eine Integralzunahme von nur 0,5 % gegenüber (s. Tab. 2).

Der Vergleich der Korrelationen zwischen Katheterspitzentemperatur - Läsionsformation bzw. elektrochemisches Potential – Läsionsformation zeigt, daß das elektrochemische Potential die Läsionsentwicklung besser voraussagen kann als die Katheterspitzentemperatur.

Die vorgestellte Arbeit ist die erste Untersuchung über myokardiale elektrochemische Potentiale während der HF-Katheterablation in-vitro, tierexperimentell und an Patienten. Publiziert wurden bis dato Ergebnisse über Potentialmessungen während HF-Energieabgabe von He et al. [16]. Die Autoren haben in-vitro-Messungen an myokardialem Gewebe während Katheterablation durchgeführt. Die Ableitung der Spannungsänderungen – von den Autoren als „bio-battery signal“ bezeichnet - erfolgte zwischen der Katheterspitzenelektrode und einer breitflächigen Kupferelektrode im vergleichbaren Tankbadmodell. Die gemessenen Potentialkurven haben einen sinusoiden Verlauf und sind somit anders als die von uns aufgezeichneten Potentialkurven. Dieser Effekt könnte mit der von den Autoren verwendeten breitflächigen Kupferelektrode als Referenz erklärt werden. Kupfer kann selbst im galvanischen Milieu mit Elektrolyten reagieren und folglich selbst aktiv Spannungsänderungen hervorrufen, welche wiederum die am Ablationsort entstehenden Potentialveränderungen überlagern. In unseren Experimenten wurde die Spannung zwischen zwei nahegelegenen Platinelektroden (1 cm) abgegriffen, hingegen beträgt die Strecke bei den Experimenten von He et al. [16] mehr als 20 cm, so daß zusätzliche Faktoren, wie z.B. lokale Ionenformationen unmittelbar an der Kupferelektrode eine Rolle spielen können, die den

unterschiedlichen Verlauf der Kurven erklären. In-vivo Experimente wurden von den Autoren nicht durchgeführt. Unsere Ergebnisse zeigen eine technisch einfache Durchführbarkeit der Messung von elektrochemischen Potentialen mit Platinelektroden und implizieren verschiedene Möglichkeiten der klinischen Anwendung dieser neuen Methode.

#### ***4.1 Klinische Anwendungsmöglichkeiten des elektrochemischen Potentials als neuer Parameter***

Bei bestimmten Herzrhythmusstörungen, insbesondere ventrikulären Ursprungs, ist es notwendig, tiefere Läsionen zu induzieren. Tiefere Läsionen können durch Kühlung der Katheterspitze erfolgen. Seit 1995 findet die gekühlte Katheterablation zunehmende klinische Anwendung [17-20]. Bei der gekühlten Ablation kann mehr HF-Energie ins Gewebe appliziert werden, ohne die kritische myokardiale Grenzwerttemperatur für Vaporisation oder Karbonisation an der Elektrode zu überschreiten [19]. Durch die in der Regel mit physiologischer Kochsalzlösung gekühlte Katheterspitze fällt die Temperatur als Kontrollparameter aus und die Sicherheit dieser Technik ist limitiert. Bei unkontrollierter Energiezufuhr ins Gewebe kann es zu sog. „miniatur explosions“ durch intramyokardiale Gasbildungen kommen [16]. Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, könnte die gleichzeitige Potentialmessung während gekühlter Katheterablation der Kontrollparameter für HF-Energiesteuerung werden und die Komplikationsrate von Katheterablationen [21-24] weiter minimieren. Weitere klinische Untersuchungen sind notwendig, um diesen Parameter zur Energiesteuerung im Closed-loop-Verfahren zu nutzen.

In unseren Experimenten wurde ein geschlossenes Kühlungsprinzip verwandt, d.h., die physiologische Kochsalzlösung floß über ein geschlossenes System im Ablationskatheter ohne Kontakt des Kühlmediums mit dem Blut. Bei dem sog. „offenen“ Kühlungsprinzip mit

Austritt des Kühlmittels ( in der Regel physiologische Kochsalzlösung) über feine Poren an der distalen Katheterspitze kann es zu Verdünnungseffekten der freigesetzten Elektrolyte und der freien Radikale kommen. Daraus resultierend kann die Aussagekraft der elektrochemischen Potentiale durch die niedrigeren Meßwerte reduziert sein.

Bei Erzeugung von linearen Läsionen mit multipolaren Elektroden, die bei der Katheterablation von Vorhofflimmern zur Ablationstherapie des arrhythmogenen Substrates notwendig sind, könnten die elektrochemischen Potentiale ebenfalls von Vorteil sein. Der Wegfall der Thermosensoren mit Verdrahtung jeder Elektrode kann für eine erhöhte Flexibilität dieser Katheter genutzt werden, die einen besseren Gewebekontakt ermöglicht. Damit wäre ein weitaus einfacheres und preiswerteres Konstruktionsprinzip für multipolare Ablationskatheter möglich.

Bei den sogenannten „Routine-Ablationen“ können die elektrochemischen Potentiale nützliche Informationen über das Läsionsausmaß geben.

#### ***4.2 Zusammenfassung***

Die Untersuchungen der vorliegenden Doktorarbeit repräsentieren Messungen des elektrochemischen Potentials in vitro, in Tierexperimenten und an Patienten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß

1. die elektrochemischen Potentiale ihren Ursprung in der Läsionsentwicklung durch Erhitzung des myokardialen Gewebes haben,
2. die Diffusion von freien Radikalen und intrazelluläre Elektrolyten aus der Koagulationsläsion die elektromotorische Kraftquelle für die gemessenen Spannungsänderungen sind,
3. die Größe der Läsionen bis 70°C mit der gemessenen Spannungsänderung korreliert,

4. die Steuerung der Hochfrequenz-Strom-Energieabgabe durch die elektrochemischen Potentiale möglich ist und den Einsatz thermosensorfreier Elektroden erlaubt.

## 5. Literaturverzeichnis

- [1]: Morady F. Radiofrequency ablation as treatment for cardiac arrhythmias. N Engl J Med 1999; 340: 34-44
- [2]: Vedel J, Frank R, Fontaine G, et al. Bloc auriculo-ventriculaire intrahisien définitif induit au cours d'une exploration endoventriculaire droite. Arch Mal Coeur 1979;72:107-112
- [3]: Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. N Engl J Med 1982;306:194-200
- [4]: Scheinman MM, Morady F, Hess DS, et al. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmias. JAMA 1982;248:851-855
- [5]: Eick O, Gerritse B, Schumacher B. Popping phenomena in temperature-controlled radiofrequency: when and why do they occur ? PACE 2000;23:253-258
- [6]: Wittkampf FH, Simmers TA, Hauer RNW, et al. Myocardial temperature response during radiofrequency catheter ablation. PACE 1995;18: 307-17
- [7]: Wittkampf FH, Nakagawa H., Yamanshi WS, et al. Thermal latency in radiofrequency ablation. Circulation 1996; 93:1083-6
- [8]: Simmers TA, de Bakker JM, Wittkampf FH, et al. Effects of heating with radiofrequency power on myocardial impulse conduction: is radiofrequency ablation exclusively thermally mediated ? J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7:243-7
- [9]: Dinerman JL, Berger RD, Calkins H. Temperature monitoring during radiofrequency ablation. J Cardiovasc Electrophysiol 1996; 7:163-73

- [10]: Konsgaard E, Steen T, Jensen O, et al. Temperature guided radiofrequency catheter ablation of myocardium: comparison of catheter tip and tissue temperatures in vitro. *PACE* 1997;20:1252-60
- [11]: Haines DE. Determinants of lesion size during radiofrequency catheter ablation: The role of electrode-tissue contact pressure and duration of energy delivery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1991;2:509-515
- [12]: Hoffmann E, Haberl R, Pulter R, et al. Biophysical parameters of radiofrequency catheter ablation. *Int J Cardiology* 1992; 37:213-22
- [13]: Grumbrecht S, Neuzner J, Pitschner HF. Interrelation of tissue temperature versus flow velocity in two different kinds of temperature controlled catheter radiofrequency energy applications. *J Interv Cardiac Electrophysiol*. 1998; 2:211-9
- [14]: Strickberger SA, Weiss R, Knight BP, et al. Randomized comparison of two techniques for titrating power during radiofrequency ablation of accessory pathways. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7:795-801
- [15]: Huang SKS, Ko WC, Li J et al. Usefulness of measuring the bioimpedance for predicting the efficiency of heating during radiofrequency catheter ablation. (Abstract) *Circulation* 1997; 96:I-143
- [16]: He DS, Sharma P, Wang XZ, et al. Bio-battery signal predicts myocardial lesion formation and depth in vitro. *J Intervent Cardiac Electrophysiol* 1999;3:69-77
- [17]: Satake S, Okishige K, Azegami K, et al. Transmural ablation of the atrial tissue using an irrigated tip electrode with monitoring the electrogram at the ablation site. *Circulation* 1997; 96:I-576
- [18]: Petersen HH, Chen X, Pietersen A, Svendsen JH et al. Tissue temperatures and lesion size during irrigated tip catheter radiofrequency ablation: an in vitro comparison of

temperature-controlled irrigated tip ablation, power-controlled irrigated tip ablation, and standard temperature-controlled ablation. *PACE* 2000; 23:8-17

[19]: Nakagawa H, Yamanashi WS, Pitha JV, et al. Comparison of in vivo tissue temperature profile and lesion geometry for radiofrequency with a saline-irrigated electrode versus temperature control in a canine thigh muscle preparation. *Circulation* 1995;91:2264-73

[20]: Jais P, Shah DC, Haissaguerre M, et al. Prospective randomized comparison of irrigated-tip versus conventional-tip catheters for ablation of common flutter. *Circulation* 2000; 101:772-6

[21]: Borggreffe M, Budde T, Podzeck A, et al: Application of transvenous radiofrequency alternating current ablation in humans. *Circulation* 1987;76:406

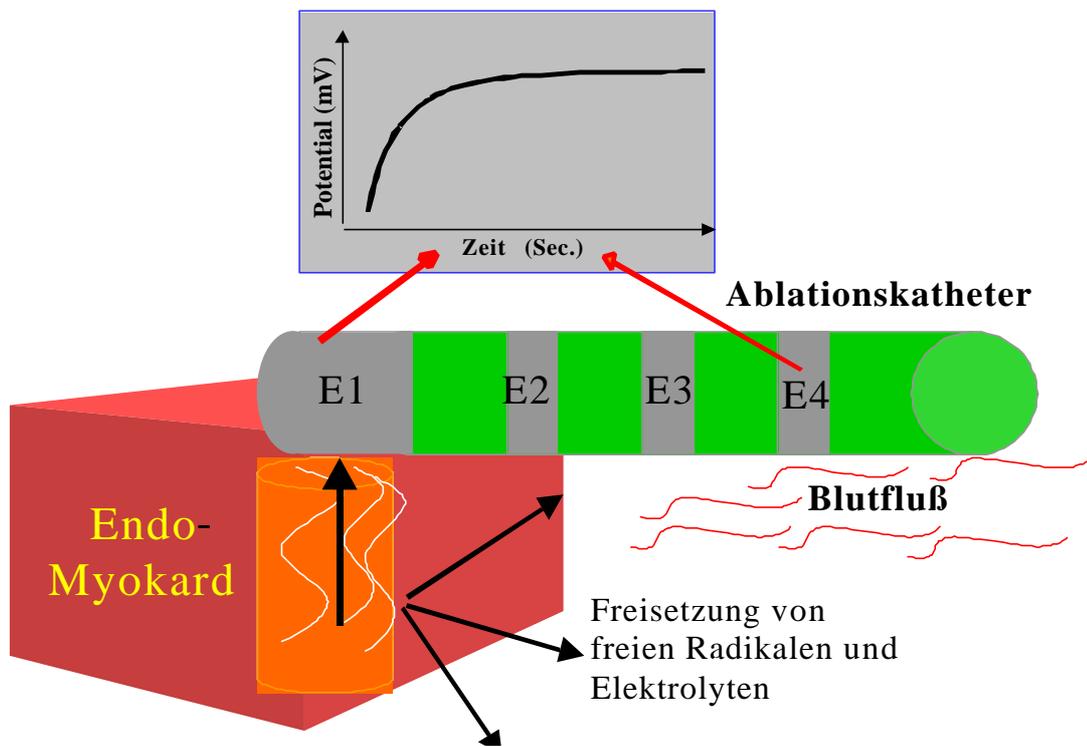
[22]: Geelen P, Brugada J, Andries E, et al. Ventricular fibrillation and sudden death after radiofrequency catheter ablation of atrioventricular junction. *PACE* 1997;20:343-48

[23]: Belhassen B, Viskin S, Fish R, et al. Catheter-induced mechanical trauma to accessory pathways during radiofrequency ablation: incidence, predictors and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:767-74

[24]: Wellens HJ. Catheter ablation of cardiac arrhythmias: usually cure, but complications may occur. *Circulation* 1999;99:195-7

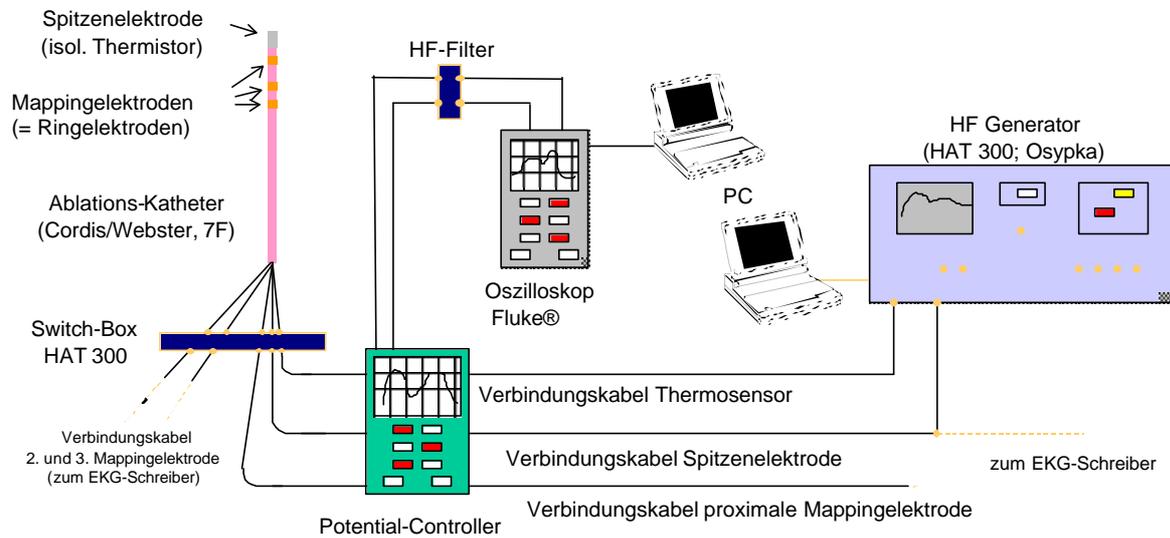
## 6. Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1:



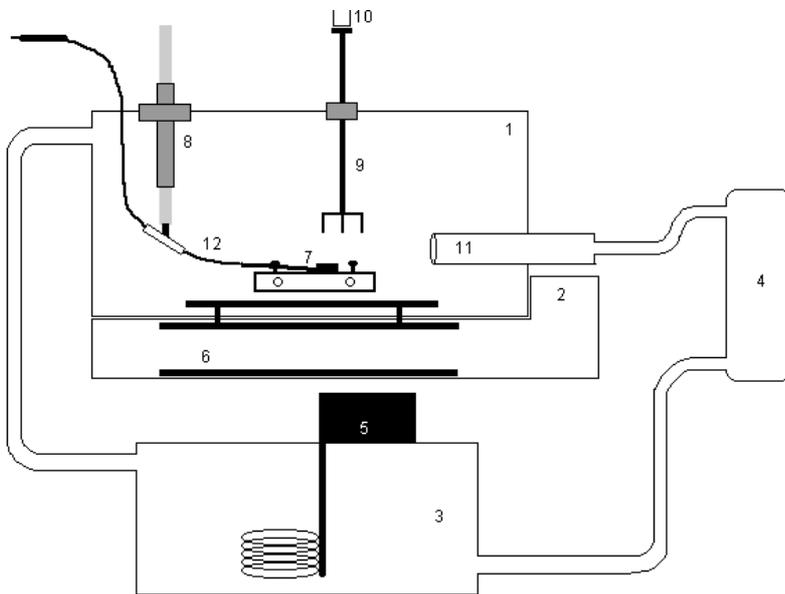
*Abb. 1: Schematisches Diagramm über die elektrochemischen Prozesse während Hochfrequenzstrom-Katheterablation. Die Erwärmung des myokardialen Gewebes über die distale Platinelektrode (E1) führt zu einer Freisetzung von freien Radikalen und Elektrolyten, die zu einer Änderung der zwischen der distalen Elektrode und der proximalen Referenzelektrode (E4) abgeleiteten Spannung (Potential, mV) führt. Der Abstand zwischen den beiden Platinelektroden E1 und E4 beträgt 1 cm.*

**Abbildung 2:**



**Abb. 2:** *Meßtechnischer Aufbau der Potentialmessung. Die Spannungsveränderungen zwischen distaler Spitzenelektrode und der proximalen Mappingelektrode (Ringelektrode) werden vom Oszilloskopen abgegriffen und im Rechner (PC) aufgezeichnet. Im Falle der potentialkontrollierten (Closed-loop-Verfahren) wird der „Potentialcontroller“ zwischen Oszilloskop und Hochfrequenz (HF)-Generator geschaltet.*

### Abbildung 3

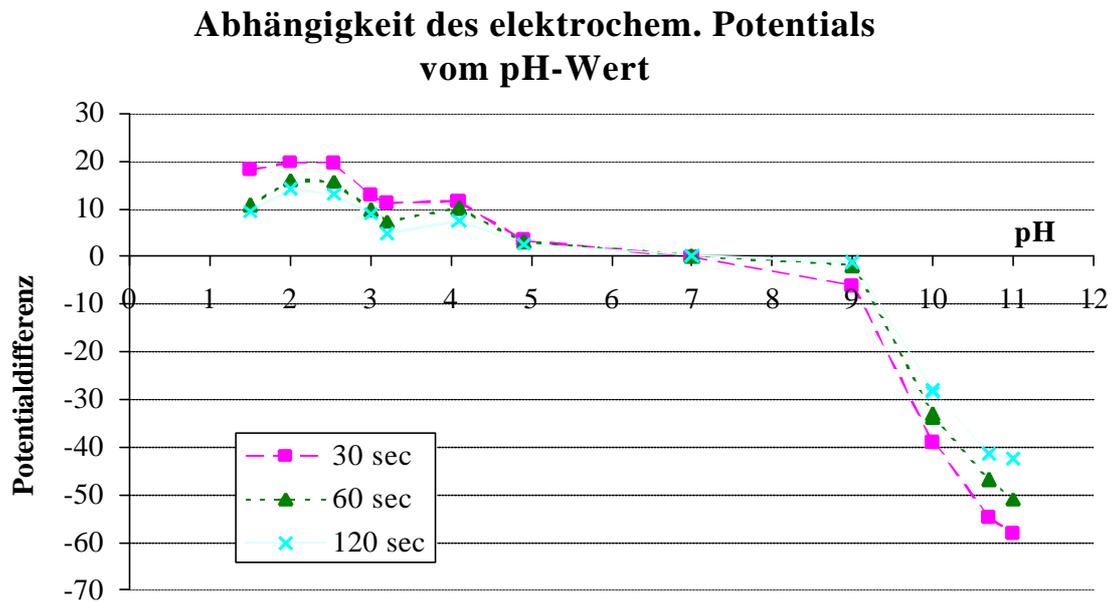


**Legende:**

- 1 = Ablationskammer
- 2 = Unterkammer
- 3 = Erhitzungskammer
- 4 = Wasserpumpe
- 5 = Heizstab
- 6 = indifferente Elektrode
- 7= Ablationsbereich
- 8=Katheterplatzierungsschiene
- 9 = Druckeinrichtung
- 10 = Gewicht 40 g
- 11 = Flußrohr
- 12 = Ablationskatheter

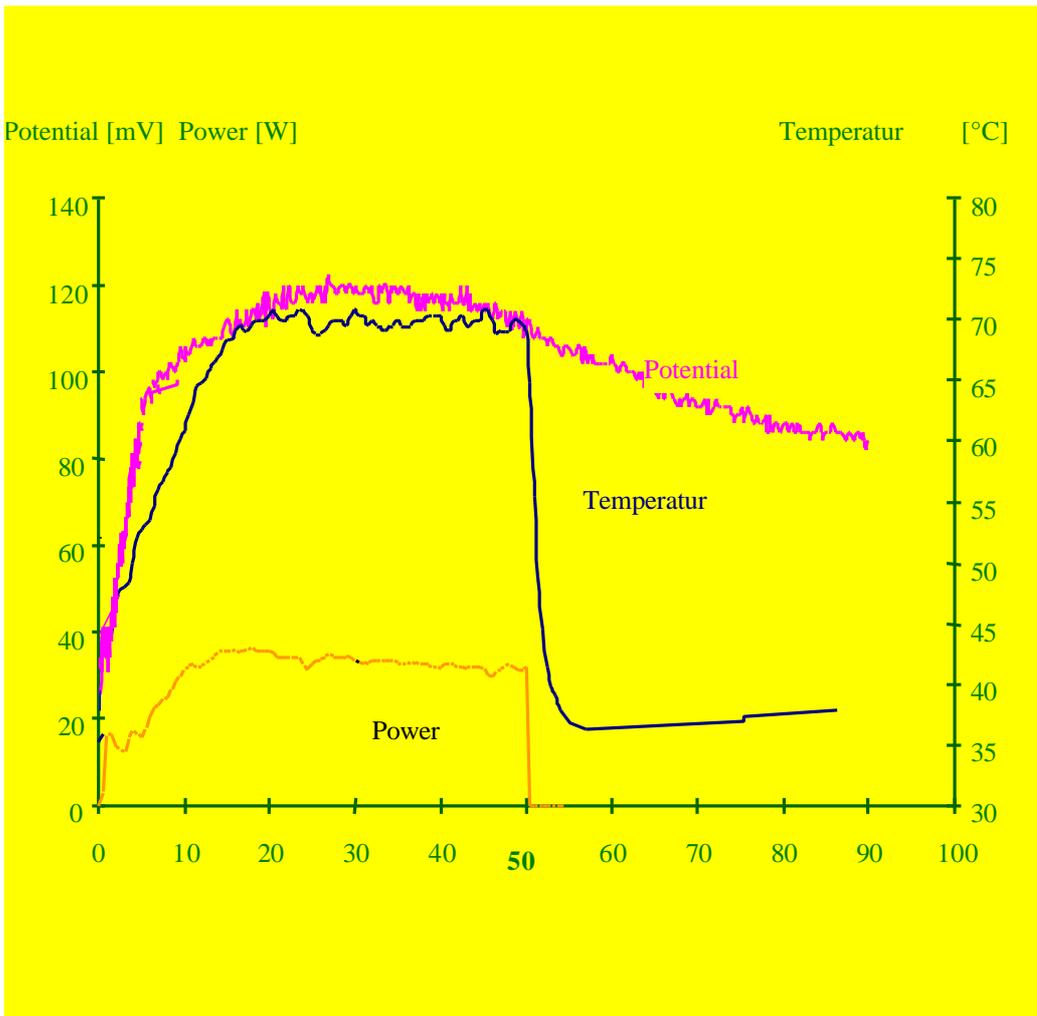
**Abb. 3:** Tankmodell. Die Myokardpräparate wurden in Position 7 in der Ablationskammer (1) gebracht, die mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt war. Der Katheter (12) wurde über die Führungsschiene (8) in die Kammer eingeführt und mit einem Gewicht (10) fixiert. Die Temperatur in den beiden Behältern (1 und 2) wurde über einen Heizstab (5) in einer weiteren Kammer (3) über eine Umwälzpumpe (4) konstant gehalten. Der Stromfluß fand zwischen der Katheterspitze (7) und der indifferenten Elektrode (6) statt.

**Abbildung 4:**



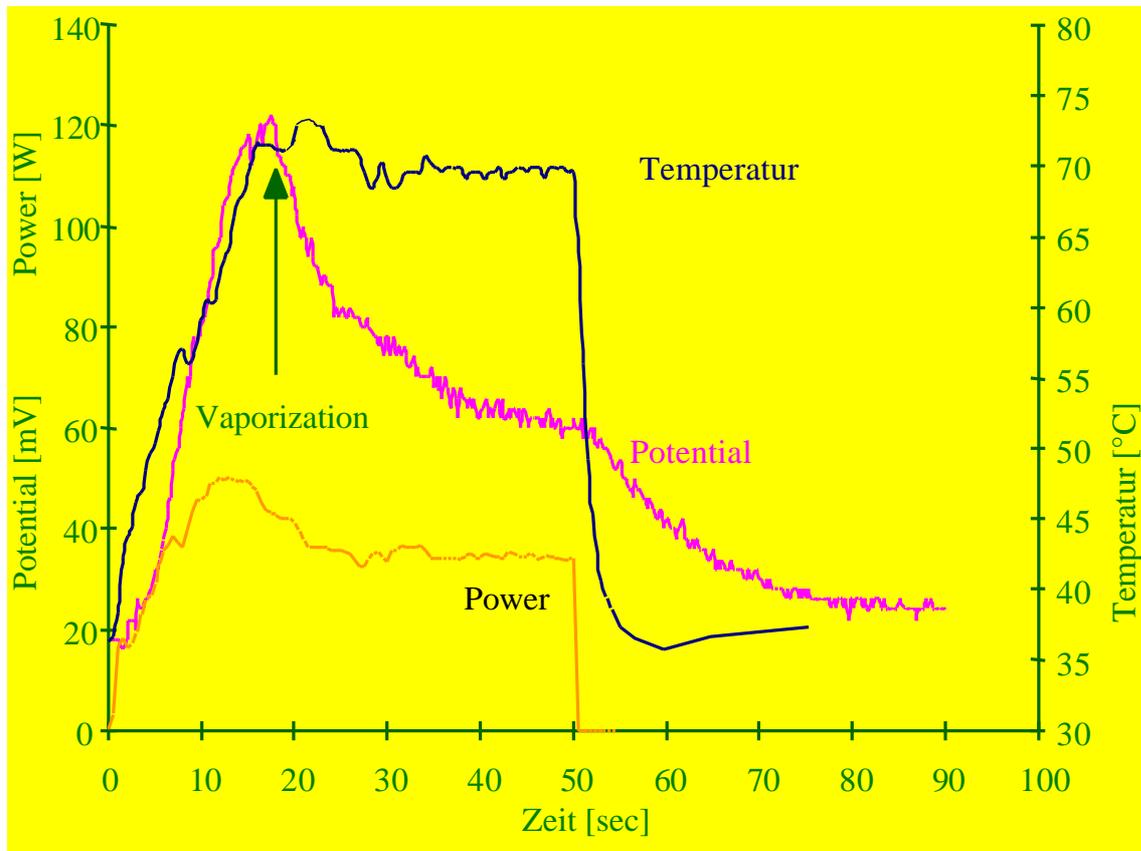
*Abb. 4: Abhängigkeit des elektrochemischen Potentials vom pH-Wert und der Zeit (30, 60 und 120 Sekunden). Im pH-Bereich zwischen 5 bis 8 sind die niedrigsten Potentiale zu messen.*

**Abbildung 5:**



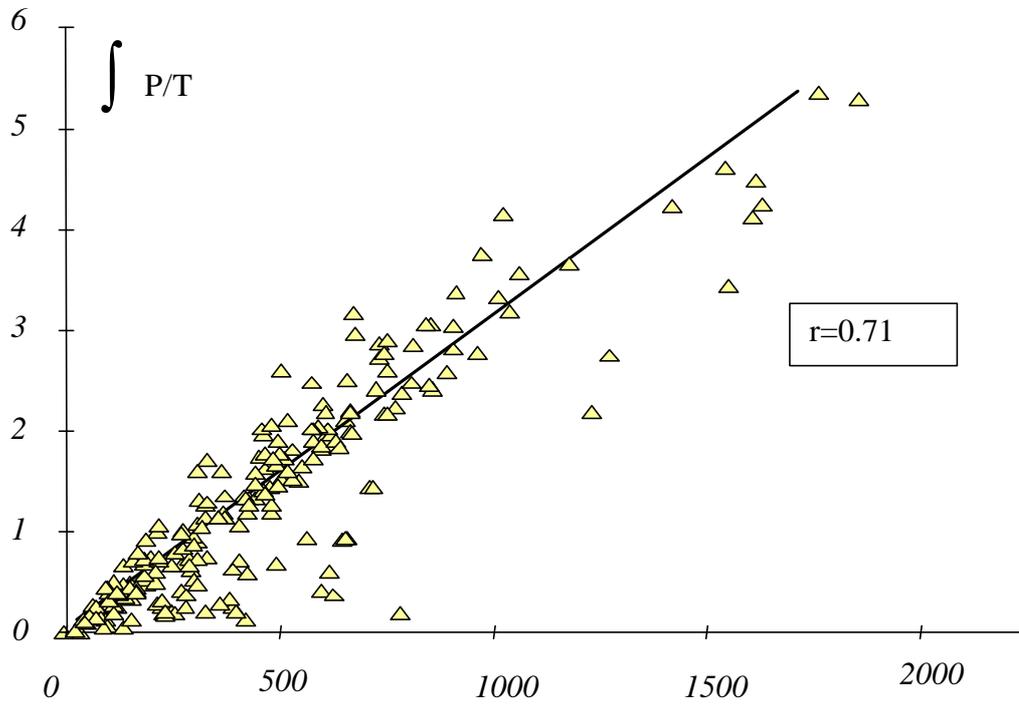
*Abb. 5: Auf der Abszisse ist die Zeit in Sekunden aufgetragen. Beziehung zwischen der Katheterspitzen-Temperatur ( $^{\circ}\text{C}$ ), gemessenem Potential (mV) und Hochfrequenzenergie(HF)-Abgabe über 50 Sekunden. Keine Vaporisation.*

**Abbildung 6:**



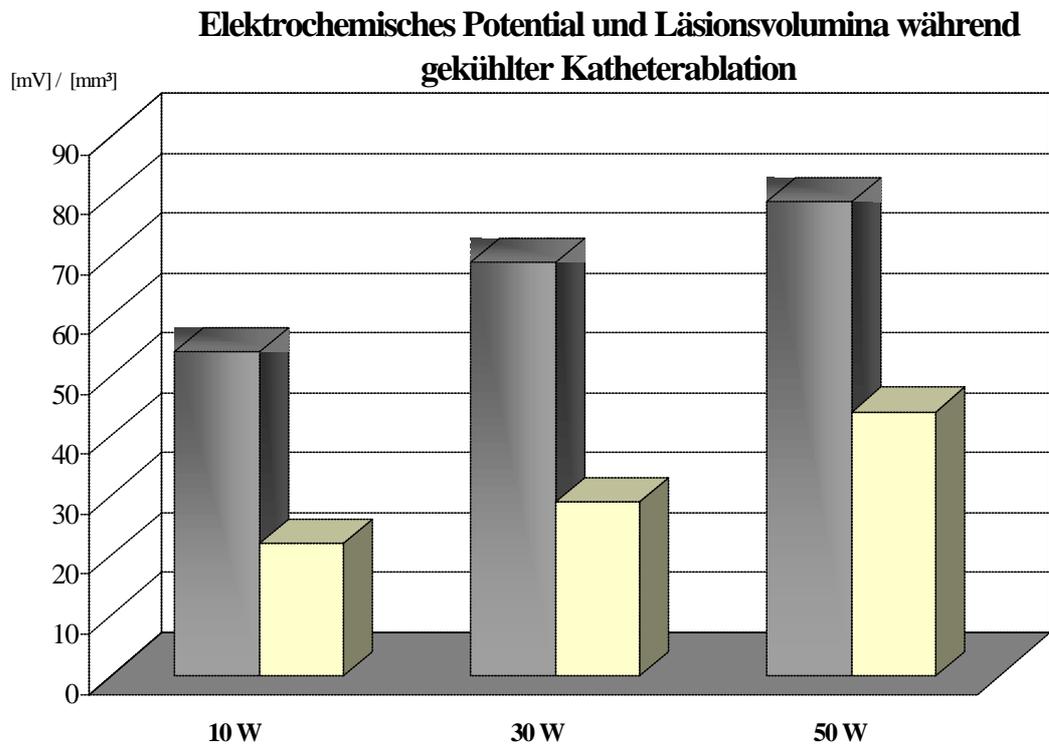
*Abb. 6: Ähnliche Konstellation wie in Abbildung 5; diesmal wurde allerdings eine Vaporisation (s. Text) beobachtet. Man beachte dabei den Verlauf der Potentialkurve, die direkt nach Vaporisation stark abfällt, während die Temperatur keine Veränderungen aufzeigt.*

**Abbildung 7:**



**Abb. 7:** Vergleich der Integrale des Potentials ( $P$ ) und der Katheterspitzentemperatur ( $T$ ).  
Mittelwerte aus allen Experimenten in vivo (Tierexperimente und Patienten).

**Abbildung 8:**



*Abb. 8 : Elektrochemisches Potential [mV, dunkle Balken] und erzeugte Läsionsvolumen [mm<sup>3</sup>, helle Balken] mit 3 verschiedenen Energiestufen 10, 30 und 50 Watt. Signifikante Unterschiede ( $p < 0.01$ ) wurden zwischen 10 und 50 Watt Energieabgabe festgestellt.*

**Tabelle 1:**

<b>Substanz</b>	<b>Konzentration</b>	<b>Potentialveränderung [mV]</b>
Salzsäure (HCl)	1,3 mol	$19,8 \pm 3,0$
Phosphorsäure (H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> )	1,2 mol	$18,2 \pm 0,5$
Natriumhydrogencarbonat (NaHCO <sub>3</sub> )	1 mol	$8 \pm 0,7$
Kaliumchlorid (KCl)	1 mol	$-4 \pm 0,2$
Natriumhydroxyd (NaOH)	0,1 mol	$-39,1 \pm 1,2$
Wasserstoffperoxyd (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	0,01 mol	$27,4 \pm 5,6$
Wasserstoffgas (H <sub>2</sub> )	bubbles	$> 100$

*Tab. 1: Art der dem Meßgefäß zugegebenen chemischen Substanz (1 ml) und deren Konzentration (soweit meßbar, siehe H<sub>2</sub>) sowie die resultierende Potentialveränderung, gemessen nach 30 Sekunden.*

**Tabelle 2:**

Temperatur [°C]	dP [mV]	Integral dP [mV x sec]	Läsionstiefe [mm]
55	17.9 ± 2.4	389 ± 61	1.3 ± 0.5
60	32.4 ± 2.9	762 ± 82	2.1 ± 0.4
65	42.1 ± 5.4	1084 ± 168	2.9 ± 0.6
70	48.3 ± 5.3	1220 ± 148	3.6 ± 0.4
75	43.2 ± 8.7 •	1227 ± 244 •	3.8 ± 0.3 •

**Tab. 2:** *Spannungsänderungen (dP) während Hochfrequenzenergie-Abgabe in temperaturgesteuertem Modus in physiologischer Kochsalzlösung. Elektrodentemperatur mit vorgewählten Werten zwischen 55-75 °C. • = leichte Karbonisation auf der Oberfläche trat bei der höchsten Stufe (75°C) bei 4/5 der Fälle auf. Potential (dP), Integral des dP und Läsionstiefen bei unterschiedlichen Katheterspitzen-Temperaturen.*

**Tabelle 3:**

<b>ZP</b>	<b>Potential</b>		<b>Temperatur</b>		<b>Läsion</b>	
<b>[mV]</b>	<b>[mV]</b>	<b>Integral</b>	<b>[C°]</b>	<b>Integral</b>	<b>Tiefe</b>	<b>Volumen</b>
		<b>[mV x s]</b>		<b>[C° x s]</b>	<b>[mm]</b>	<b>[mm<sup>3</sup>]</b>
<b>150</b>	144,4	8 700	58	1 300	1,8	25,8
	± 5,9	± 300	± 2,8	± 200	± 0,3	± 5,1
<b>250</b>	218,6	13 300	64,4	1 700	2,5	35,2
	± 19,1	± 1300	± 6,4	± 300	± 0,5	± 5,8
<b>350</b>	326,2	19 600	69,5	2 000	3,2	57,4
	± 8,3	± 900	± 3,4	± 200	± 0,3	± 9,1
<b>450</b>	400,8	24 500	75,1	2 300	4,1	77,4
	± 17,6	± 1500	± 5,0	± 300	± 0,6	± 14,0

*Tab. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen aus 20 Läsionen, ZP = Zielpotential, Potential = elektrochemisches Potential, Temp. = Elektrodentemperatur, dargestellt das Integral und in der Maßeinheit °C. Läsionsdimensionen in Tiefe und Volumen.*

**Tabelle 4 :**

<b>ZP</b> <b>[mV]</b>	<b>dP</b> <b>[mV]</b>	<b>Temp</b> <b>[C°]</b>	<b>LV</b> <b>[mm<sup>3</sup>]</b>	<b>Energie</b> <b>[Watt]</b>
50	48,1 ± 3,7	38,4 ± 2,8	20,8 ± 3,5	20,7 ± 3,9
100	88,2 ± 5,1	41,4 ± 3,9	31,2 ± 4,5	25,4 ± 5,1
150	135,1 ± 6,9	51,5 ± 3,8	37,1 ± 5,1	34,5 ± 5,9
200	145,2 ± 9,1	57,1 ± 3,1	42,4 ± 3,8	45,5 ± 4,5

**Tab. 4 :** Mittelwerte der Experimente *in vivo* mit vorgegebenen Zielpotentialwerten;

ZP (Zielpotential), dP (gemessenes elektrochemisches Potential), Temp (Katheterspitzen-Temperatur), LV (Läsionsvolumen).

**Tabelle 5 :**

<b>Energy [Watt]</b>	<b>Potential [mV]</b>	<b>Impedanz [W]</b>	<b>Temp. [°C]</b>	<b>LV [mm<sup>3</sup>]</b>
10	54.8 ± 12.1	112 ± 3.6	37.9 ± 1.3	22.8 ± 5.6
30	69.1 ± 18.1	117 ± 2.1	38.8 ± 1.8	29.2 ± 6.4
50	79.2 ± 28.1 *	127 ± 4.9	39.4 ± 1.3	44.4 ± 10.1 *

**Tab. 5:** *In-vitro* Ergebnisse (Tankbad) von jeweils 5 Experimenten pro Energiestufe (10, 30 und 50 Watt) mit Potential-, Impedanz- und Katheterspitzentemperaturmessungen.

Signifikante (\* $p < 0,05$ ) Läsionsausmaße konnten bei der höchsten Energiestufe (50 Watt) festgestellt werden.

## 7. Lebenslauf

### **Ali E. Erdogan**

Geburtsdatum: 1.5.1970

Geburtsort: Emet, Türkei

Eltern: Ismail und Döne Erdogan, geb. Türk

Schulischer Werdegang: 1976-80 Grundschule Hermannstein  
1980-86 Gesamtschule Aßlar  
1986-89 Gymnasiale Oberstufe Wetzlar  
1990-1996 Studium der Humanmedizin, Anglistik an der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

Beruflicher Werdegang: seit November 1996 zunächst AiP später Assistenzarzt in der  
Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Abt. Kardiologie;  
wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abt. Elektrophysiologie

Seit Januar 2001: wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abt. Kardiologie, Med. Klinik  
I, Justus-Liebig-Universität der Giessen

## 8. Danksagung

Alle Kollegen, die zur Entstehung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, möchte ich sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. med. Heinz F. Pitschner und Herrn Oberarzt PD Dr. med. Jörg Neuzner für die Bereitstellung des Themas und sehr gute Betreuung.

Ich danke auch Herrn Peter Reinisch für die optimale technische Unterstützung und Herrn Dipl. ing. Hassan Bahavar für die Layout-Gestaltung.

Herrn Dres. med. Jörg Carlsson, Stephan Grumbrecht und Norbert Güttler für die hilfreiche und anregende Diskussion.

Ich danke allen Mitarbeitern der Max-Planck-Gesellschaft für physiologische Forschung, die die Tierexperimente mit besonderem Engagement unterstützt haben.

Herrn Dr. hom. biol Alexander Berkowitsch danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Last but not least möchte ich Fräulein Kuzkaya für Ihren allgegenwärtigen Beistand danken.

Ali E. Erdogan

## **Bisher veröffentlichte Abstracts**

**1.**

**Erdogan A, Carlsson J, Schulte B, Sperzel J, Neuzner J, Pitschner HF**

**Myocardial Potentials During Irrigated Radiofrequency Catheter Ablation: A New Parameter For Control of Energy Delivery ? Europace (2000); 1 (suppl B): B6**

**2.**

**Erdogan A, Carlsson J, Reinisch P, Schulte B, Neuzner J, Pitschner HF**

**Irrigated radiofrequency catheter ablation: measurement of myocardial potentials during energy delivery. Europace 2000;1(suppl.D):D313**

## **Bisher veröffentlichtes Manuskript**

**A Erdogan, J Carlsson, S Grumbrecht, S Kostin, B Schulte, M Schlapp, J Neuzner, and**

**HF Pitschner. „Electrochemical Potentials During Radiofrequency Energy Delivery:**

**A New Method To Control Catheter Ablation of Arrhythmias“**

**Europace 2001 Jul;3(3):201-7.**