

Fachinformationen für Ärzte, Kliniken und Interessierte über Forschungsprojekte der kinderherzen

## Einfluss einer modifizierten Form der Cryoenergieapplikation (Anfrier-Auftau-Anfrier-Auftau-Zyklus) auf die Formation von Ablationsläsionen und das koronararterielle Gefäßsystem am wachsenden Myokard.

### Wie sicher ist das Verfahren bei Anwendung im Kindesalter?

Neben der Verwendung von Hochfrequenzstromenergie zur Katheterablation von Tachykardiesubstraten im Kindes- und Jugendalter ist die Cryoenergie eine etablierte Energieform zur definitiven Behandlung von tachykarden Herzrhythmusstörungen. Bei vergleichbar hoher primärer Erfolgsrate ist die deutlich höhere Rezidivrate im Langzeitverlauf ein wesentlicher Nachteil der Katheterablation mit Cryoenergie. Auf der anderen Seite steht der höheren Rezidivrate aber eine geringere Zahl von bedeutsamen Nebenwirkungen nach Cryoablation gegenüber. Dies betrifft insbesondere irreversible Schädigungen des spezifischen Reizleitungssystems. So ist bis dato kein irreversibler AV-Block als Komplikation einer mit Cryoenergie durchgeführten Katheterablation beschrieben worden, welcher die Implantation eines Herzschrittmachers erforderlich machte.

Um die Effektivität der Cryoenergieablation zu erhöhen, wird ebenso wie bei erwachsenen Patienten im Kindes- und Jugendalter inzwischen das Konzept von „Bonusapplikationen“ erfolgreich angewandt. Hierbei werden konsekutiv mehrere Anfrier-Auftau-Zyklen an einer Stelle zur Optimierung des Therapieerfolgs angewandt. Allerdings gibt es aus der klinischen Anwendung nach der Applikation von Bonusläsionen keine Informationen über Läsionsvolumina und eventuelle Schädigungen von Koronararterien, wie sie nach der Verwendung von Hochfrequenzstromenergie beschrieben worden sind.

Durch eine vorausgegangene Studie der Arbeitsgruppe Pädiatrische Elektrophysiologie der Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum Göttingen konnte gezeigt werden, dass die Anwendung von zwei konsekutiven Anfrier-Auftau-Zyklen zu einer signifikanten Vergrößerung der Cryoenergie-Läsionen im Vergleich zu einem Anfrier-Auftau-Zyklus im sich entwickelnden Myokard führte. Zur Untersuchung der Effektivität von drei konsekutiven Anfrier-Auftau-Zyklen sowie zur Überprüfung der Sicherheit dieses Kon-

zepts – vor allem in Bezug auf die Koronararterien des wachsenden Herzens – wurde von der Arbeitsgruppe nun eine neue tierexperimentelle Studie durchgeführt. Vor allem die Ausdehnung der Läsionen und die Auswirkungen auf die nur wenige Millimeter von den Ablationsstellen entfernten Koronararterien waren hierbei von besonderem Interesse.

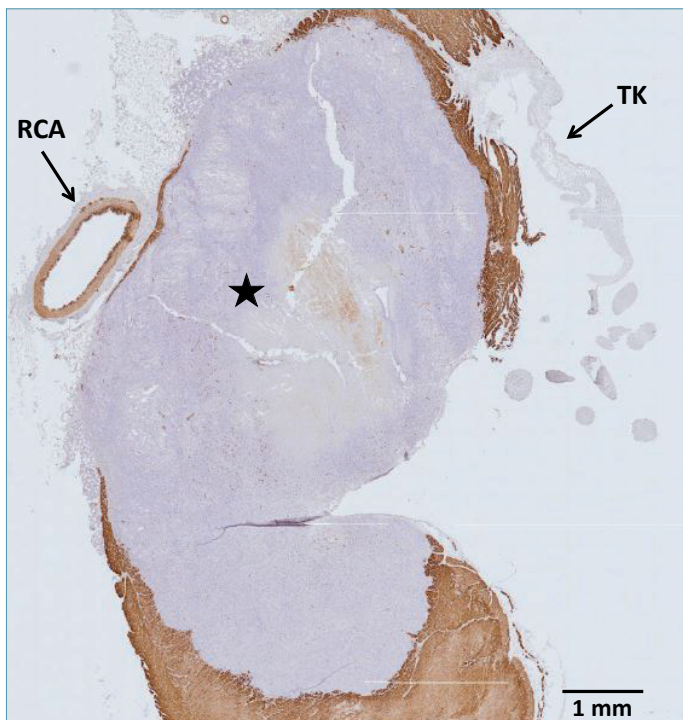
Für die Studie wurden bei jungen, ca. 15 Wochen alten Hausschweinen mit einem Körpergewicht von 15–20 kg Cryoenergie-Läsionen im Myokard induziert. Vor der Cryoenergieapplikation wurden selektive Angiographien beider Koronararterien durchgeführt. Sowohl am Trikuspidalklappenannulus als auch am Mitralklappenannulus wurden hier jeweils drei vorhofseitige und drei ventrikelseitige Cryoenergie-Läsionen nach dem Konzept der drei konsekutiven Anfrier-Auftau-Zyklen induziert. Diese Lokalisationen wurden gewählt, da sie der Lokalisation typischer Substrate supraventrikulärer Tachykardien im Kindes- und Jugendalter entsprechen. Unmittelbar anschließend wurde dann eine zweite Coronarangiographie durchgeführt.

Bei sieben der 13 Versuchstiere wurde 48 Stunden nach der Cryoenergieapplikation eine erneute Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Es erfolgte die erneute selektive Angiographie beider Koronararterien. Zur weiteren Beurteilung der Koronararterien erfolgte eine intracoronare Ultraschalluntersuchung (ICUS). Nach Durchführung der Coronarangiographie sowie der ICUS-Untersuchung wurden die Herzen zur histologischen Aufarbeitung der Cryoenergie-Läsionen entnommen. Die Läsionen wurden makroskopisch identifiziert und dann zur weiteren histologischen Untersuchung aufgearbeitet. Nach Anfertigung 5 µm dünner serieller Schnitte wurden die Anschnitte der Läsionen sequentiell vermessen und aus den Daten die exakten Volumina der Läsionen berechnet. Des Weiteren wurden die Koronararterienanschnitte bezüglich pathologischer Effekte untersucht. Die übrigen sechs Tiere wurden 6 Monate später in der gleichen Weise nachuntersucht.

Cryoenergie als  
Behandlungsalternative

Es ergaben sich zwei wesentliche Befunde:

1. Bei keiner der Cryoenergie-Läsionen waren die benachbart liegenden Koronararterien verändert; es waren weder Koronarstenosen noch Intimaveränderungen oder gar Thrombosen in den Koronararterien nachweisbar (siehe Abbildung). Auch die ICUS Untersuchungen zwei Tage und 6 Monate nach der Cryoenergie-Anwendung ergaben keine Hinweise für eine Läsion der Koronararterien.



Transmurale Cryoläsion (★) im Myokard des rechten Ventrikels unterhalb der Trikuspidalklappe (TK). In der verwendeten Desminfärbung kommt vitales Myokard braun zur Darstellung, Bindegewebe und Narbe werden weißgrau abgebildet. Die rechte Koronararterie (RCA) verläuft in unmittelbarer Nähe der Cryoläsion, eine Affektion des Gefäßes ist mikroskopisch nicht zu erkennen.

2. Die Volumina der Cryoenergie-Läsionen nach drei konsekutiven Anfrier-Auftau-Zyklen waren signifikant größer als nach zwei konsekutiven Cryoenergie-Applikationen; im Vorhofbereich um durchschnittlich 70 %, im Kammermyokard um 20 % (siehe Tabelle).

### Tabellarische volumetrische Werte nach zwei- bzw. dreifacher Cryoenergie-Applikation im Vorhof- und Kammerbereich

	Doppelte Cryoenergie-Applikation	Dreifache Cryoenergie-Applikation	p-Wert
Vorhofläsionen (mm <sup>3</sup> )	109.2 ± 39.6 (n=16)	190.7 ± 167.5 (n=18)	0.004
Ventrikuläre Läsionen (mm <sup>3</sup> )	150.5 ± 53.2 (n=15)	184.3 ± 107.4 (n=12)	0.034

Durch die Tierversuche konnte nachgewiesen werden, dass eine dreifache Cryoenergie-Applikation am wachsenden Myokard sowohl im Vorhof als auch im Ventrikel zu signifikant größeren Gewebeläsionen führt als nach zweimaligem Anfrieren. Dennoch kam es bei keinem der kurzfristig und auch nach einem halben Jahr nach der Cryoenergie-Applikation untersuchten Tierherzen zu einer Veränderung der benachbart liegenden Koronararterien im Sinne von Stenosen, Intimaläsionen oder Thrombosen.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass das Verfahren auch beim kindlichen Herzen mit nur geringem Risiko anwendbar ist. Allerdings sind zur sicheren Beurteilung dieser Fragestellung weitere Untersuchungen erforderlich.

**Durchführende Klinik:** Klinik für Pädiatrische Kardiologie und Intensivmedizin, Universitätsmedizin Göttingen

**Projektleitung:** Dr. Ulrich Krause

**Abteilungsleiter:** Prof. Dr. Thomas Paul

#### Im Rahmen der Studie wurden u.a. folgende Publikationen erstellt:

U. Krause, D. Backhoff, C. Jacobshagen, F. Abreu da Cunha, S. Klehs, H.E. Schneider, T. Paul: *Effect of triple cryoenergy application on lesion formation and coronary arteries in the developing myocardium*. Poster Abstract #8218, 36th Annual Scientific Sessions of the Heart Rhythm Society, May 13th-16th 2015, Boston, USA

U. Krause, F. Abreu da Cunha, D. Backhoff, C. Jakobshagen, S. Klehs, H.E. Schneider, T. Paul: *Effects of triple cryoenergy application on lesion formation and coronary arteries in the developing porcine myocardium*. Manuscript in preparation

kinderherzen e.V. forscht und fördert Forschungsvorhaben im Bereich der Kinderherzmedizin – mit Schwerpunkt Kinderkardiologie und Kinderherzchirurgie – und stellt in ihrem „kinderherzen Research Report“ Kliniken und Ärzten die Inhalte aktuell laufender sowie Ergebnisse abgeschlossener Projekte vor. Antragstellungen zu Forschungsvorhaben sind jeweils zum 31.03. und 30.09. eines Jahres einzureichen.

**Impressum:** V.i.S.d.P.: Jörg Gattenlöhner, Geschäftsführer der kinderherzen **Redaktionsleitung:** Prof. Dr. Hans-Carlo Kallfelz, Direktor emeritus der Kinderkardiologie an der Medizinischen Hochschule Hannover und Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der kinderherzen **Weitere Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats:** Prof. em. Dr. Hellmut Oelert (Sprecher), Prof. Dr. Dr. Christian Schlensak (stellv. Sprecher), Prof. Dr. Felix Berger, PD Dr. Oliver Dewald, Prof. em. Dr. John Hess, Prof. Dr. Thomas Paul, Prof. Dr. Brigitte Stiller

**Spendenkonto:** Bank für Sozialwirtschaft  
IBAN: DE47 3702 0500 0008 1242 00 | BIC: BFSWDE33XXX

**kinderherzen** – Fördergemeinschaft Deutsche Kinderherzzentren e.V.  
Elsa-Brändström-Straße 21 · 53225 Bonn  
Tel.: +49 (0) 228 | 42 28 0-0 · Fax: +49 (0) 228 | 35 57 22  
Ansprechpartnerin: Tanja Schmitz · tanja.schmitz@kinderherzen.de