

**Interpretation von intrakardialen
Mini-Elektroden-Signalen in
Abhängigkeit von Verschaltung, Spülrate und
Angulationswinkel**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Karen Bickel, geb. Büttner

aus Freital

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Thorsten Lewalter
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Jan Schrickel

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.09.2020

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II – Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Meinem Ehemann gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	7
1.	Einleitung	8
1.1	Signalableitung	9
1.2	Unipolare Ableitungen	10
1.3	Bipolare Ableitungen	10
1.4	Technik der kardialen Signalverarbeitung	11
1.5	Grundlagen der Signalinterpretation	11
1.6	Neuentwicklung von Mini-Elektroden	12
1.7	Anordnung der Mini-Elektroden	13
1.8	Fragestellung der Arbeit	14
2.	Material und Methoden	16
2.1	Tierexperiment / Prospektive Tierstudie	16
2.2	Beschreibung Tierversuch	16
2.3	Technischer Versuchsaufbau	18
2.4	Testprotokoll	19
2.5	Elektrodenverschaltung und Elektrodenfilterung	21
2.6	Signalauswahl und Signalweiterverarbeitung	22
3.	Ergebnisse	24
3.1	Effekt der Angulation mit vs. ohne Anpressdruck auf die Signalparameter in konventionellen vs. MiFi- Elektrodenableitungen	24
3.2	Effekt der Angulation auf die Signalparameter in konventionellen vs. MiFi-Elektrodenableitungen	25
3.3	Effekt der Spülrate der Katheterspitze auf die Signalparameter in konventionellen vs. MiFi-Elektroden- ableitungen	29

3.4	Stabilität von Mini-Elektroden-Ableitungen im Vergleich zu konventionellen Elektroden	31
3.5	Welche Mini-Elektroden-Ableitung bzw. Kombination mit einer anderen Elektrode ist die stabilste Ableitung in Bezug auf die Signalcharakteristik gemessen am Integral, der Dauer und der Kurtosis	32
4.	Diskussion	34
5.	Zusammenfassung	38
6.	Abbildungsverzeichnis	39
7.	Tabellenverzeichnis	40
8.	Diagrammverzeichnis	42
9.	Literaturverzeichnis	43
10.	Danksagung	46

Abkürzungsverzeichnis

CFAE	komplex-fraktionierte atriale Elektrogramme
MiFi	Micro-Fidelity Elektroden
ME	Mini – Elektroden
OI	Open Irrigated

1. Einleitung

Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern sind eine häufige Erkrankung in Deutschland und haben eine hohe volkswirtschaftliche Bedeutung (Bjorck et al., 2013; Haim et al., 2015). Neben der medikamentösen Therapie besteht die Möglichkeit einer interventionellen Kathethertherapie mittels Ablation und damit Ausschaltung des Substrats der Arrhythmie. Bei Herzrhythmusstörungen wie akzessorische Bahnen, AV-Knotenreentrytachykardien und typischem, rechtsatrialem Vorhofflattern, welches abhängig ist vom cavotrikuspidalen Isthmus, ist der Mechanismus der Arrhythmie und das zu veröden Substrat der Arrhythmie gut verstanden und bekannt. Bei Vorhofflimmern wurden im Jahr 1998 von Haissaguerre und Kollegen die Pulmonalvenen als Triggerfaktoren für Vorhofflimmern identifiziert (Haissaguerre et al., 1998). Bei paroxysmalem Vorhofflimmern scheint dies auch durchweg ein nachvollziehbares Konzept zu sein, bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, atypischem linksatrialem Vorhofflattern oder Rezidiven trotz isolierter Pulmonalvenen ist das Ablationskonzept nach wie vor offen (Verma et al., 2015). Hier werden verschiedene Konzepte angewendet wie eine Kompartimentalisierung mittels fester Linienkonzepten, elektrische Homogenisierung durch Ablation von komplex-fraktionierten atrialen Elektrogrammen (CFAE), Ablation von regularisierten Erregungen wie Rotoren, Ausschaltung von Isthmus zwischen vorhandenen fibrotischen Inseln oder neuerdings auch durch Analyse von Differenzen der Leitungsgeschwindigkeit und Homogenisierung dieser.

Grundlage einer jeden elektrophysiologischen Untersuchung bzw. Ablation ist die Analyse von Signalen, die von verschiedenen intrakardialen Kathetern abgeleitet werden. Daher muss der Signalanalyse und Signaldeutung eine zentrale Bedeutung beigemessen werden. Zum einen können Signale nach einem zeitlichem Kriterium, z.B. ihrer Vorzeitigkeit zu einem Referenzsignal oder einer starken Verspätung („late potentials“) und zum anderen nach morphologischen Kriterien wie z.B. Amplitudengröße, die ein Maß für die Vitalität des Gewebes darstellt, oder die Fraktionierung, die ein Maß für die Leitungsverzögerung ist, die wiederum als slow-

conduction - Zone als Substrat für vor allem Reentrytachykardien dienen kann, beurteilt werden (Mikhaylov et al., 2011).

1.1 Signalleitung

Elektrische Potentialdifferenzen können über Elektroden als Signalausschläge sichtbar gemacht werden. Grundsätzlich können Elektrogramme als ungefiltertes oder gefiltertes unipolares oder bipolares Signal aufgezeichnet werden. Bei unipolaren Signalen wird eine Elektrode, die in der Fläche klein ist mit einer großflächigen Elektrode verschaltet.

Bipolare Ableitungen werden durch Verschaltung zwei am Ort des Interesses lokalisierte Elektroden erzeugt. Zur intrakardialen Ableitung von elektrischen Signalen werden Katheter mit überwiegend Ringelektroden verwendet. Der Inter-Elektrodenabstand beträgt in der Regel 2 mm und bestimmt zusammen mit der Fläche die örtliche Auflösung, die mit dem entsprechenden Katheter erreicht werden kann. Dabei ist die Auflösung indirekt proportional zur Elektrodenfläche und zum Elektrodenabstand. Ein Beispiel für einen konventionellen Diagnostikkatheter ist in Abb. 1 dargestellt.



Abb. 1: Steuerbarer Diagnostikkatheter mit einer Spitzenelektrode und Ringelektroden (Beispielfoto eines EP XT Diagnostik Katheter, Copyright Boston Scientific Marlborough, USA)

Über Katheter können grundsätzlich auf zwei Arten Signale abgeleitet werden: unipolare Ableitung und bipolare Ableitung.

1.2 Unipolare Ableitungen

Unipolare Ableitungen werden von einer Elektrode am Katheter im Herzen gegen eine Neutralelektrode verschaltet, die sich nicht im Herz befindet. Unipolare Verschaltungen sind von der Amplitude proportional zu der Fläche des Dipols der kardialen Erregung und zum Reziprok des Wurzel der Abstand zur Erregung (Scher et al., 1957). Somit zeigen unipolare Ableitungen eine Mischung aus lokalem Signal und Signalen mit geringer Entfernung, wobei diese mit der Wurzel aus der Entfernung an Signalstärke abnehmen (Kupersmith et al., 1976). Die maximale Negativbewegung des Signals („downslope“) wird als Aktivierungszeit definiert, da hier auch das Membranpotential sinkt (Durrer et al., 1957; Spach et al., 1972). Unipolare Ableitungen sind gekennzeichnet, dass sie robust gegenüber Veränderungen im Kontakt sind und eine präzise Aktivierungs- und Richtungsinformation beinhalten (Ideker et al., 1989; Downar et al., 1977).

1.3 Bipolare Ableitungen

Bipolare Ableitungen werden zwischen zwei Elektroden mit geringem Abstand verschaltet, wobei sich beide Elektroden im Herz befinden. Rechnerisch entsprechen bipolare Signale der Differenz der beiden unipolaren Signale an den beiden Elektroden (Gallagher et al., 1982). Vorteil der bipolaren Ableitungen ist, dass Fernfeldsignale minimiert werden. Nachteil der bipolaren Ableitungen ist die Signalabhängigkeit von der Erregungsausbreitungsrichtung (Kimber et al., 1996). Bei Erregungsverlauf parallel zum Ableitungsvektor zeigt sich ein Signal mit maximaler Amplitude, bei einer Erregungsfront, die im 90-Gradwinkel auf den Ableitungsvektor trifft, zeigt sich kein Signal (Ideker et al., 1989).

1.4 Technik der kardialen Signalverarbeitung

Bipolare Ableitungen haben im Vergleich zu unipolaren Ableitungen den Vorteil, dass lokale niederamplitudige Signale bzw. fraktionierte Signale besser dargestellt werden können als in unipolaren Ableitungen, die Richtungsinformation jedoch geringer ist als in der unipolaren Ableitung (Bagwell et al., 1985).

Ein Grund liegt in einer geringeren Fernfeldwahrnehmung bipolarer Ableitungen im Vergleich zu unipolaren Ableitungen. Dies konnte beispielsweise bei atrialen Schrittmacherelektroden nachgewiesen werden, bei der im bipolaren Sensing die Signale eine größere Anstiegssteilheit und eine geringere Rate an ventrikulären Farfield aufwiesen als im unipolaren Sensing (Bagwell et al., 1985).

Bei den bipolaren und unipolaren Ableitungen werden Hoch- und Tiefpassfilter eingesetzt, um Artefakte zu eliminieren. Es hat sich eine Signalfilterung zwischen 30 oder 40 Hz (Hochpass - Filter) und 400 oder 500 Hz (Tiefpass - Filter) als sinnvoll erwiesen (Josephson et al., 2016), das bedeutet, dass beim Hochpass - Filter die tiefen Frequenzen gefiltert werden, um hohe Frequenzen passieren zu lassen und beim Tiefpass - Filter werden die hohen Frequenzen gefiltert, um tiefe passieren zu lassen.

1.5 Grundlagen der Signalinterpretation

Grundlage jeglicher Algorithmen zur Signalinterpretation stellen unipolare bzw. bipolare Signale dar, die mit Diagnostikkatheter am Endokard oder Epikard des Herzens abgegriffen werden. Die Signale stellen elektrische Potentialdifferenzen dar.

Die Morphologie und die Amplitude der abgeleiteten kardialen Signale hängen von folgenden Faktoren ab:

1. Art der Depolarisation und damit lokales elektrisches Signal im Myokard
2. Orientierung der Erregungsausbreitung im Vergleich zur Orientierung der Myokardfasern

3. Orientierung der Erregungsausbreitung im Verhältnis zur Elektrodenkonfiguration
4. Abstand zwischen der Elektrode und dem Ursprungsort der Potentialdifferenz
5. Charakteristika der Elektrode an sich wie Elektrodengröße und Elektrodenabstand.

1.6 Neuentwicklung von Mini-Elektroden

Eine neuere Entwicklung von Kathetern beinhaltet Elektroden mit deutlich kleinerer Oberfläche und geringerem Inter-Elektrodenabstand, so genannte Mini-Elektroden oder auch MiFi-Elektroden (Micro-Fidelity Elektroden) genannt. Diese Elektroden sind aktuell als 3 Elektroden ringförmig auf der Spitzenelektrode des Ablationskatheters angebracht und sollen die Ortauflösung erhöhen (siehe Abb. 2) Dieses Konzept scheint insbesondere bei Kathetern mit einer 8 mm langen Spitzenelektrode sinnvoll, da hier bei bipolarer Verschaltung mit der weiter proximal gelegenen Elektrode ein sehr großes Feld von Signalseite her abgegriffen wird. Die Anbringung der Mini-Elektroden könnte daher dazu beitragen, die Auflösung im Bereich der Katheterspitze zu erhöhen.

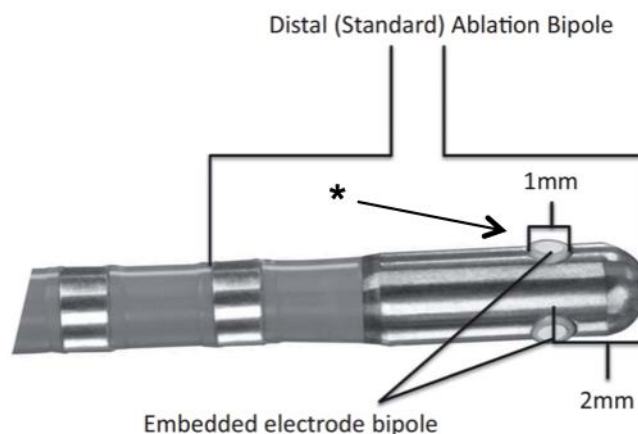


Abb. 2: Mini-Elektroden (*) auf einem Ablationskatheter Intellatip MiFi XP mit einer 8 mm Spitze (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA)

Die Elektrodenfläche von Mini-Elektroden beträgt $0,785 \text{ mm}^2$ im Vergleich zu konventionellen Elektrodenflächen mit mindestens 12 mm^2 (bei einem 6 F-Katheter mit einer 2 mm langen Ringelektrode als Berechnungsgrundlage). Bei Spitzen-Elektroden mit einer Länge von 8 mm würde die Elektrodenfläche 58 mm^2 betragen, bei einer Länge von 4 mm entsprechend 29 mm^2 (bei einem 7F-Katheter).

1.7 Anordnung der Mini-Elektroden

Die Mini-Elektroden sind zirkulär auf der Spitzenelektrode montiert. Daher ergibt sich bei Verschaltung der Mini-Elektroden gegeneinander ein Bipol-Vektor, der im 90 Grad - Winkel zu dem Vektor der konventionellen Elektroden verläuft. Dies mag von Vorteil bei typischem Vorhofflattern sein, das durch den cavotrikuspidalen Isthmus läuft. Ziel der interventionellen Behandlung ist das Ziehen einer Linie vom Trikuspidalklappenannulus zur Vena cava inferior mit Nachweis einer bidirektionalen Isthmusblockade. Der Ablationskatheter wird perpendicular (senkrecht) zur Erregungsausbreitung der Arrhythmie gezogen und kann daher im bipolaren Signal die wahre Amplitude der Erregung, wenn überhaupt nur mit großer Einschränkung und Variabilität abbilden. Hier könnten Mini-Elektroden von Vorteil sein, da sie tangential zur Erregungsausbreitung verschaltet werden können. In der Arbeit von Lazaro et al., 2019 konnte bestätigt werden, dass die Signale, die über die Mini-Elektroden unter Ablation am cavotrikuspidalen Isthmus abgeleitet wurden, deutlich schneller an Amplitude verloren als Signale, die über konventionelle Elektroden abgeleitet wurden. Die Reizschwelle stieg unter Ablation bei den Mini-Elektroden deutlich steiler an als bei konventionellen Elektroden, was Ausdruck des kleineren Areals ist, das von Mini-Elektroden abgegriffen werden kann und damit auch im Falle einer Stimulation direkt durch den Stimulus erregt werden kann. Takagi et al., 2017 schlossen aus einem nicht-randomisierten Kohortenvergleich, dass Mini-Elektroden im Vergleich zu konventionellen Elektroden womöglich unnötige Radiofrequenzablationen vermeiden können. Dies ist wiederum Ausdruck der höheren lokalen Auflösung durch die Mini-Elektroden.

1.8 Fragestellung der Arbeit

Trotz des klinischen Einsatzes von Kathetern mit Mini-Elektrodentchnik gibt es fundamentale Lücken in Basisuntersuchungen von Mini-Elektroden. Die vorliegende Doktorarbeit möchte diese Lücken schließen und untersucht den Einfluss von Anpressdruck, Anstellwinkel (Angulation), Verschaltung und Spülrate der Katheter auf die Signalqualität von Mini-Elektroden. Durch die kleine Elektrodenoberfläche und die Anordnung in der Zirkumferenz der Katheterspitze könnten Mini-Elektroden sensitiver auf den Anpressdruck reagieren, da womöglich ein Teil der Mini-Elektroden keinen oder wenig Kontakt zum Gewebe hat und damit fälschlicherweise kein Signal anzeigt. Ebenso verhält es sich mit dem Angulationswinkel der Katheterspitze. Liegt die Katheterspitze im Lot auf dem Gewebe, so haben im Idealfall alle 3 Mini-Elektroden Kontakt mit dem Gewebe und müssten bei gesundem Gewebe eine ähnliche Signalmorphologie anzeigen. Ändert sich der Winkel zu 45 Grad gegenüber dem Gewebe, so ist zumindest eine Mini-Elektrode nicht mehr am Gewebe und weiter zu tangential des Katheters erhöht sich der Abstand von zumindest einer Mini-Elektrode noch mehr vom Gewebe. Dies müsste hypothetisch einen Einfluss auf die Signalableitungen von Mini -Elektroden haben.

Katheter werden unter Ablation mit Kochsalzlösung an der Katheterspitze gekühlt. Die Spülflüssigkeit umgibt die Katheterspitze mit einer Wolke. Diese Wolke kann Auswirkungen auf die Signalqualität von Mini-Elektroden an der Katheterspitze haben, da die Mini-Elektroden im Gegensatz zu konventionellen Elektroden durch die Spülflüssigkeitswolke komplett umhüllt werden und es somit zu Turbulenzen und Signalalterationen kommen kann.

Daher wurden im herzgesunden Tiermodell folgenden Fragen bearbeitet:

1. Welchen Einfluss hat der Kontakt von Mini-Elektroden zum Gewebe auf die Signalqualität und kann bei Kontakt der konventionellen Tip - Elektrode davon ausgegangen werden, dass auch die Mini-Elektroden Kontakt haben?
2. Welchen Einfluss hat die Angulation der Katheterspitze auf die Morphe der Signale von Mini-Elektroden?

3. Welchen Einfluss hat die Katheterspülung an der Katheterspitze auf die Morphologie der Signale von Mini-Elektroden, wenn die Mini-Elektroden komplett von Spülflüssigkeit umgeben sind?
4. Welche Interkonnektion von Mini-Elektrode zu Mini-Elektrode oder von Mini-Elektrode zu konventioneller Elektrode ergibt ein stabiles und verlässliches Signal?

2. Material und Methoden

2.1 Tierexperiment / Prospektive Tierstudie

Die Tierhaltung und das Tierexperiment wurden mit Genehmigung des Landesamts für Gesundheit und Soziales München nach Abschnitt 8 des Tierschutzgesetzes durchgeführt. Dieses findet sich in Übereinstimmung mit dem "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", publiziert vom US National Institute of Health (NIH Publications No. 85-23, 1996). Der Tierversuchsantrag G0165/06 wurde am 13.02.2017 in München genehmigt (ROB-55.2-2532.Vet_02-1 7-174). Das Tierexperiment wurde an einem herzgesunden Schwein mit 90 kg Gewicht durchgeführt (Deutsche Landrasse).

2.2 Beschreibung Tierversuch

Tierhaltung:

Das Tier wurde in speziellen Tierhaltungsräumen (personenlimitierte Zutrittskontrolle, Pflege durch ausgebildete Versuchstierpfleger, Temperatur und Luftfeuchte reguliert Hell-Dunkel-Lichtprogrammierung mit Dämmerlichtphasen) unter konventionellen Hygienebedingungen gehalten. Die Bodenhaltung erfolgte auf rutschfestem Boden mit Einstreu (Lignocel® Premium Hygienic Animal Bedding, J. Rettenmaier & Söhne GmbH + Co.KG). Die Einstreu wurde 3mal wöchentlich komplett gewechselt. Dem Schwein wurde zusätzlich langhalmiges Heu als Beschäftigungsmaterial und Wühlsubstrat zur Verfügung gestellt. Die Fütterung erfolgt mit speziellem Schweinefutter ad libitum in pelletierter Form (Deuka Porfina U granuliert, Alleinfutter für Jungsauen ab 35 kg Lebendmasse). Beschäftigungsmöglichkeiten (Bälle, Beißketten, leere Kanister) standen zur Verfügung. Frisches Leitungswasser war über handelsübliche automatische Nippeltränken jederzeit verfügbar. Eine Scheuermöglichkeit für das Komfortverhalten (z.B. mit einer an der Wand befestigte Bürste) wurde dem Tier angeboten. Die Haltung der Tiere erfolgt in Umsetzung der in der EU-Richtlinie 2010/63/EU festgelegten Bedingungen.

Vorbereitung des Tiers auf den Versuch:

Das Tier wurde eine Woche vor der ersten Manipulation in den Tierräumen eingestallt, so dass es sich in der neuen Umgebung akklimatisieren und an die neuen Personen

(Pflegepersonal, Versuchsdurchführer) gewöhnen konnte und den Transportstress bis zum Start des Experimentes überwunden hatte. 1 Tag vor der Operation wurde das Tier nicht-invasiv, ohne Narkose durch einen Tierarzt des Institutes adspektorisch begutachtet und im Besonderen auf respiratorische, kardiale und gastrointestinale Besonderheiten untersucht und dabei für den Versuch geeignet empfunden. Vor dem Eingriff erfolgte ein prä-anästhetisches Fasten für maximal 12 Stunden bei freiem Zugang zu Wasser.

Das Tier wurde in der Box intramuskulär sediert mit 10 – 15 mg/kg Ketamin + 2 mg/kg Azaperon + 1 mg Atropin in der Mischspritze. Nach Wirkungseintritt der Sedation wurde ein venöser Zugang in eine Ohrtrandvene gelegt, über die dann die Narkose eingeleitet wird. Die Einleitung und Vertiefung erfolgte intravenös mit 1 %-igem Propofol i.v. (ca. 1,5 mg/kg, Narcofol® 10 mg/ml) nach Wirkung, wobei die Intubationsfähigkeit unter Einwirkung der verschiedenen Hypnotika beurteilt wurde (Schluckreflex, Kieferspannung). Zeitgleich wurde präemptiv 40 mg/kg Metamizol i.v. verabreicht, um eine analgetische Abdeckung über mind. 4h zu gewährleisten. Nach orotrachealer Intubation wurde die Narkose mit 2 %-igem Propofol (ca. 12,5 mg/kg/h; Propofol Lipuro 2 %) unter maschineller Beatmung mit einem Sauerstoff-Luftgemisch aufrecht erhalten. Die gewählten Beatmungsparameter orientieren sich am end-expiratorischen CO₂ Gehalt und wurden ständig angepasst. Narkosetiefe, Atem- und Herz-Kreislauf-Parameter wurden kontinuierlich überwacht mit Hilfe von Pulsoxymetrie, Kapnometrie, rektaler Temperatursonde, EKG und ggf. invasiver Blutdruckmessung. Das Tier erhielt während der gesamten Narkosedauer (Einleitung bis Euthanasie bzw. Aufwachphase) über die Ohrtrandvene eine Flüssigkeitssubstitution (10 ml/kg/h) mit einer Vollelektrolytlösung, die mit Hilfe eines Infusomaten verabreicht wurde.

Die intraoperative Analgesie wurde durch Fentanylboli (0,015 mg/kg, Fentadon) alle 20-30 min und Metamizol (40 mg/kg verdünnt langsam i.v., Vetalgin) gewährleistet.

Nach lateraler Thorakotomie wurde das Perikard eröffnet und der Zugang zum linken Atrium war frei. Das linke Atrium wurde an den beiden lateralen Enden mit Nähten umstochen und somit leicht in der Bewegung fixiert (siehe Abbildung 3).

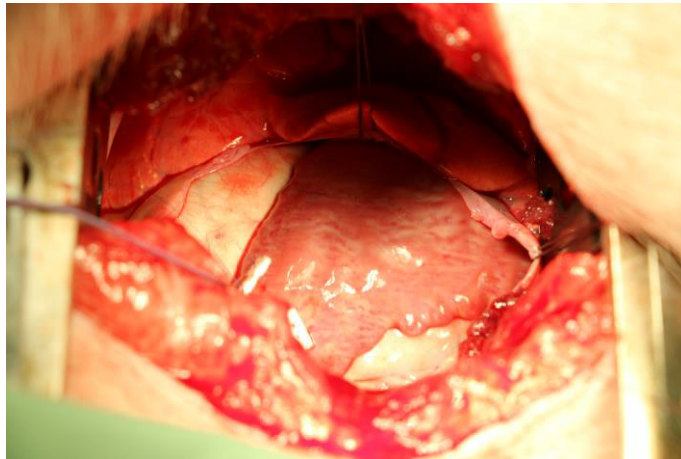


Abb. 3: Blick auf den mit Fäden stabilisierten linken Vorhof des Versuchstiers

Zum endokardialen Mapping wurde eine Schleuse in die V. jugularis interna gelegt. Zur intraoperativen Gerinnungshemmung wurde nach dem Legen der Schleuse Heparin i.v. (150 IE/kg) und 250 mg Aspirin (Aspirin i.v. 500 mg) i.v. verabreicht.

Nach Abschluss des unten aufgeführten Messprotokolls erfolgte die Euthanasie am narkotisierten Tier mit Pentobarbital i.v. (0,1 ml/kg, Euthadorm 400 mg/ml Injektionslösung für Schweine) und zur Sicherstellung des Todes unmittelbar darauf 40 ml Kaliumchlorid i.v.

2.3 Technischer Versuchsaufbau

Das Tier war mit Klebeelektroden mit dem EP-System LABSYSTEM PRO™ EP Recording System (Boston Scientific Marlborough, USA) verbunden. Über das EP-System erfolgte auch die Aufzeichnung der über die Katheter abgeleiteten Signale. Die Softwareversion war v2.8.

Folgende 4-poligen Katheter der Firma Boston Scientific (Marlborough, USA) wurden getestet:

- INTELLATIP MIFI™ XP Ablationskatheter, 8 French, 8 mm Katheterspitzen - elektrode (siehe Abb. 4)
- INTELLATIP MIFI™ OI Ablationskatheter, 7 French, 4 mm Katheterspitzen- elektrode

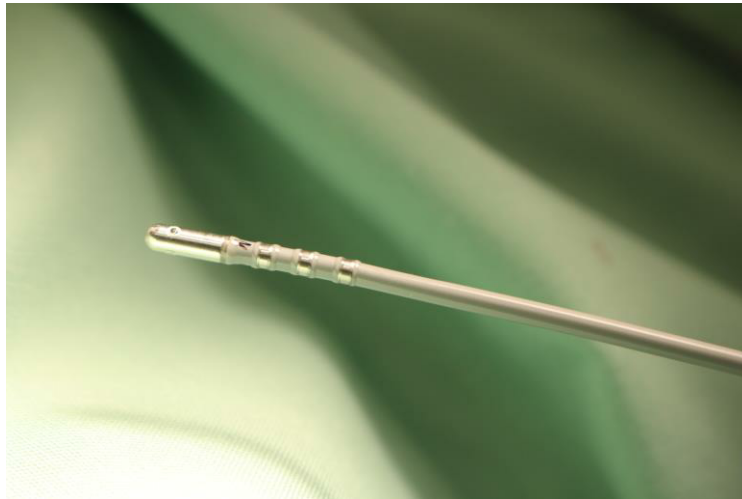


Abb. 4: INTELLATIP MIFI™ XP Ablationskatheter mit einer bei 12 Uhr an der Katheterspitze sichtbaren Mini-Elektrode

2.4 Testprotokoll

Zu Beginn wurde der INTELLATIP MIFI™ OI- Katheter endokardial und danach epikardial angelegt und die Signale miteinander verglichen um sicherzustellen, dass epikardiale Messungen mit der endokardialen Messung vergleichbar sind.

Der INTELLATIP MIFI™ XP und der INTELLATIP MIFI™ OI- Katheter wurde von epikardialer Seite in einer 90 Grad -, 45 Grad - und Tangential - Winkelung mit und ohne Anpressdruck angelegt (siehe Abb. 5). Die Kontrolle des Anpressdrucks erfolgte bei fehlender Möglichkeit der Messung des Anpressdrucks durch den Katheter durch visuelle Einschätzung des Kontakts der Mini-Elektroden.

Im Testmodus „ohne Anpressdruck“ wurde versucht, den Katheter so gering an das Gewebe zu drücken, dass lediglich die konventionelle Spitzenelektrode, aber nicht die Mini-Elektrode (MiFi-Elektroden) Kontakt zum Gewebe haben. Im Testmodus „mit Anpressdruck“ wurde der Katheter derart an das Gewebe angelegt, dass auch die MiFi-Elektroden sicheren Gewebekontakt zeigten.

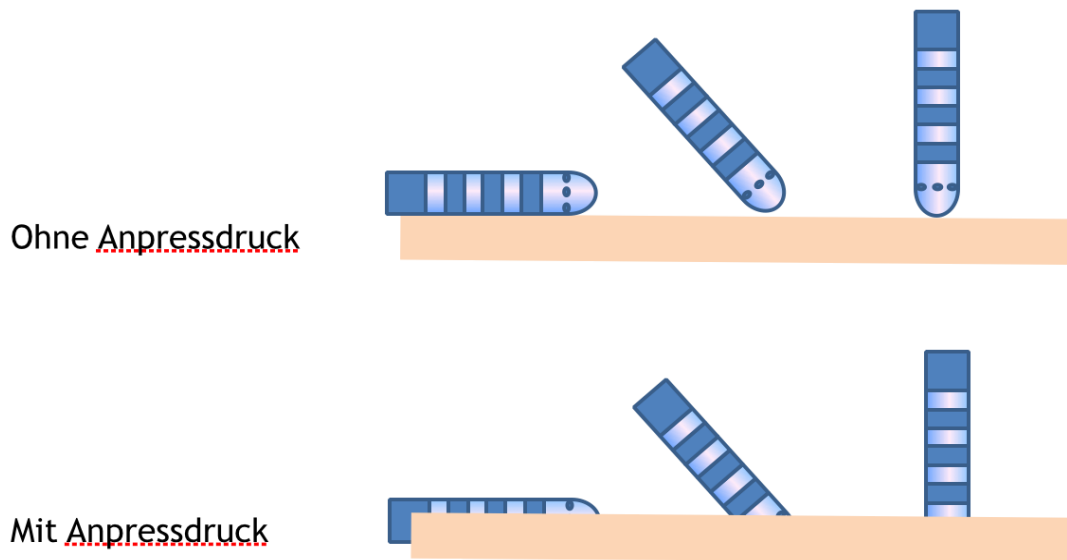


Abb. 5: Anstellwinkel der Katheterspitze an das Myokard: tangential, 45 Grad und 90 Grad (von links nach rechts) sowie ohne Anpressdruck (obere Reihe) und mit Anpressdruck (untere Reihe)

Zu allen Testzeitpunkten war der Katheter stabil am vitalen Gewebe ohne Änderung der Angulation oder der Lokalisation am atrialen Myokard. Jede Testentität wurde 3mal getestet und aufgezeichnet.

Bei dem INTELLATIP MIFI™ OI- Katheter erfolgte die Angulationsmessung doppelt, jeweils mit einer Spülrate von 2 ml/min und mit 10 ml/min.

2.5 Elektrodenverschaltung und Elektrodenfilterung

Für die Signal - Analyse wurden folgende Elektroden - Verschaltungen analysiert. Die Elektrodenzahl 1 bezeichnet die am weitesten distal gelegene Elektrode, die höchste Zahl die am weitesten proximal gelegene Elektrode (siehe Abb. 6).

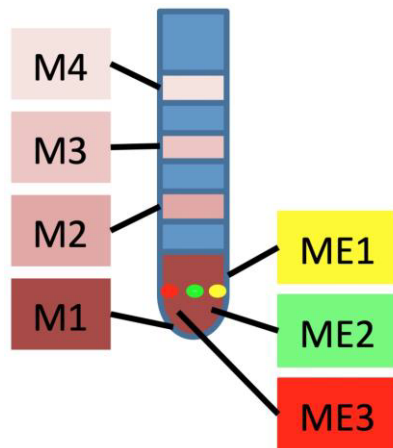


Abb. 6: Elektrodenbenennung am Testkatheter. Konventionelle Elektroden M1-M4, Mini-Elektroden ME1-ME3

Für die Analyse wurden folgende Verschaltungen am Elektrophysiologie - Messplatz aufgezeichnet:

- 1.) Ablationskatheter MAP 1/2, MAP 2/3, MAP 3/4,
- 2.) MiFi-Elektroden ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1
- 3.) MiFi-Elektrode gegen konventionelle Tip-Elektrode Nr. 1: M1 - ME1, M1 - ME2, M1 - ME3

4.) MiFi-Elektrode gegen konventionelle Elektrode Nr. 2: M2 - ME1, M2 - ME2, M2 - ME3

5.) MiFi-Elektrode gegen Elektrode von im Atrium platzierten Diagnostikkatheter: CS1 - ME1, CS1 - ME2, CS1 - ME3

6.) MiFi-Elektrode gegen Neutralelektrode: UNI - ME1, UNI - ME2, UNI - ME3

Für die bipolaren Ableitungen (1. und 2.) wurden folgende Filtereinstellungen verwendet: Aufnahmeempfindlichkeit 5 mV, Low Cutoff 30 Hz, High Cutoff 250 Hz. Für unipolare Ableitungen (3.-6.): Aufnahmeempfindlichkeit 5 mV / Low Cutoff 1 Hz / High Cutoff 25 Hz.

2.6 Signalauswahl und Signalweiterverarbeitung

Die Signale wurden zu den präspezifizierten Zeitpunkten der verschiedenen Angulationen bzw. Spülraten nach Rhythmusstabilität und Artefaktfreiheit untersucht. Es wurden Signalabschnitte zur Analyse verwendet, die im Sinusrhythmus frei von atrialen und ventrikulären Extrasystolen waren und keinen Nulllinien - Shift aufwiesen. Somit wurde pro Messzeitpunkt ein Intervall mit ca. 5 Schlägen (=Signalen) analysiert.

Die Signale wurden exportiert und mit Matlab Version 9.2 und nachfolgend in Microsoft Excel analysiert:

1. Für jedes Signal in allen exportierten Ableitungen wurde
 - die maximale Amplitude,
 - das Integral in positiver und negativer Ausrichtung,
 - die Gesamtfläche unter der Signalkurve (entspricht Summe aus positivem Integral und Betrag des negativen Integrals),
 - die Dauer des Signals sowie
 - die Steilheit ausgedrückt als Kurtosis berechnet.

2. Die Messwerte der 3 Messungen in gleicher Ausrichtung bzw. Spülrate wurden in einem Pool zusammengefasst und dann mit dem studentischen T-Test mit den Messwerten anderer Ausrichtung verglichen
3. Zur Messung der Homogenität der Proben und damit der Varianz wurde der Variationskoeffizient gebildet.

Die Amplitude wird in mV, die Dauer in msec und das Integral in $\text{mV}^2 \cdot \text{msec}$ angegeben. Der Variationskoeffizient wurde von der Dauer, der Amplitude und der Kurtosis berechnet als Parameter der Signalstabilität.

Alle Variablen werden sofern nicht anders notiert als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt, der Median wird gesondert bezeichnet, wenn keine Normalverteilung vorlag. Das Konfidenzintervall wird mit 95 % berechnet. Der Student's T-Test wurde als Vergleichstest für normalverteilte Parameter verwendet. Ein P-Wert ≤ 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Es wurden von 63 Elektroden - Verbindungen / - Paare (Proben) 21 in definierten, stabilen Einstellungen, die jeweils 30 Sekunden dauerten, analysiert.

3.1 Effekt der Angulation mit vs. ohne Anpressdruck auf die Signalparameter in konventionellen vs. MiFi-Elektrodenableitungen

Der Gewebekontakt der Mini-Elektroden wurde sofort erzeugt, sobald man mit der Spitzenelektrode eines herkömmlichen Katheters einen Gewebekontakt erzielt hatte. Es war bei der Untersuchung nicht möglich, am schlagenden Herzen einen Kontakt mit der konventionellen Spitzenelektrode und gleichzeitig keinen Gewebekontakt von Mini-Elektroden zu erzielen. Auch eine Fixation eines Teils der Wand des linken Atrium erlaubte es nicht, den Katheter so an die Wand des linken Atrium anzulegen, dass die Spitzenelektrode ein elektrisches Signal aufwies, die Mini-Elektroden jedoch keinen Kontakt zum linksatrialen Gewebe hatten. Wurde die Spitze des Katheters so gering der linken Atriumwand genähert, dass die Mini-Elektroden keinen Wandkontakt hatten, so hatte auch die Elektrode an der Katheterspitze so wenig Wandkontakt, dass kein Signal über die Elektrode an der Katheterspitze nachweisbar war. Als Konsequenz wurden die weiteren Tests ohne Kontrolle des Anpressdrucks bzw. des Kontakts der Mini-Elektroden mit der Herzwand durchgeführt. Ein stabiles elektrisches Signal auf der Elektrode an der Katheterspitze war Versicherung genug für einen adäquaten Gewebekontakt auch der Mini-Elektroden.

Zusammenfassung: Bei ausreichendem Signal auf der Elektrode an der Katheterspitze kann davon ausgegangen werden, dass auch Mini-Elektroden Kontakt zum Gewebe haben.

3.2 Effekt der Angulation auf die Signalparameter in konventionellen vs. MiFi-Elektrodenableitungen

Die Angulationen sind exemplarisch in Abb. 7 dargestellt. Der Anlagewinkel der Elektrode an der Katheterspitze zum Gewebe (90° , 45° oder tangential) hatte einen signifikanten Einfluss auf die Signalqualität der Mini-Elektrode, die zum einen auf einer 8 mm ungekühlten Katheterelektrode und auf einer 4 mm gekühlten Katheterelektrode angebracht waren. In Bezug auf die Signaldauer zeigte sich in der 90° Position eine kürzere Signaldauer und ein kleineres Integral als bei der tangentialen Position bei einer 8 mm Spitze, ebenso bei der 45° Position im Vergleich zur tangentialen Position. Die Signalkurtosis zeigte keine signifikante Beeinflussung durch die Angulation. Die Veränderungen der Signale der Mini-Elektroden durch Angulation konnten mit der 4 mm Spitze mit einer Spülung von 2 ml/min bestätigt werden. Die Signalparameter sind in Tabelle 1 aufgeführt und im Diagramm 1 für den ungespülten Katheter Intellatip MiFi XP und im Diagramm 2 für den gespülten Katheter Intellatip MiFi OI graphisch dargestellt.

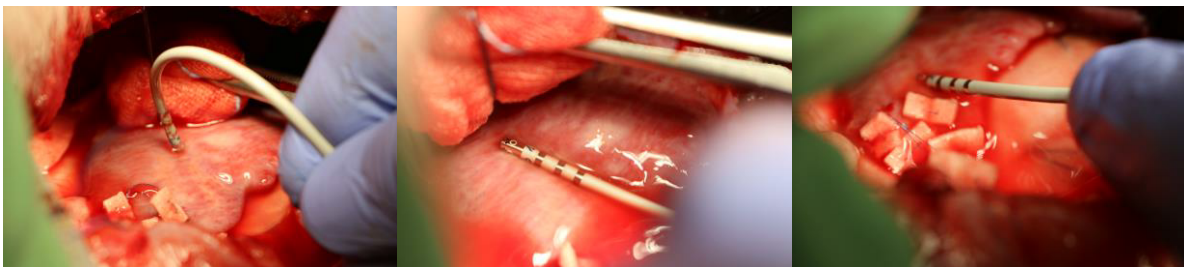


Abb. 7: Testung von drei Angulationen mit dem Ablationskatheter am epikardialen linken Vorhof: 90° Grad, tangential und 45° Grad (von links nach rechts).

Zusammenfassung:

Mini-Elektroden zeigen hinsichtlich der Signalqualität eine Abhängigkeit von der Angulation der Katheterspitze zum Gewebe.

Die Signalsteilheit (Kurtosis) zeigte lediglich eine signifikante Abhängigkeit beim Vergleich der 45° Position zur 90° Position sowohl beim gespülten als auch ungespülten Katheter, wobei sich die Signaldauer und damit auch das Integral signifikant verkürzten, wenn der Katheter von der tangentialen Position wegbewegt wurde.

Tab. 1: Vergleich gespülter 4 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI und ungespülter 8 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI XP mit Spülraten von 2 ml/min und 10 ml/min: Mittelwert (mean) und Standardabweichung (SD) von Elektrogrammen aus konventionellen bipolaren Elektrodenableitungen (MAP 1/2) und Mini-Elektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1). Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot \text{msec}$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV.

Kanal	Tangential		45 Grad		90 Grad		p tang vs. 45	p tang vs 90	p 45 vs 90
	Dauer Mean	Dauer SD	Dauer Mean	Dauer SD	Dauer Mean	Dauer SD			
MIFI XP									
MAP 1/2	23,47	24,62	34,27	32,45	71	43,59	0,313	0,001	0,014
ME 1/2	75,2	73,69	14,27	2,96	15,13	3,2	0,003	0,004	0,448
ME 2/3	59,87	55,93	24,07	25,29	16,67	2,89	0,032	0,006	0,27
ME 3/1	89	67,34	25,6	24,8	21,8	2,94	0,002	0,005	0,637
MIFI OI									
MAP 1/2	33,73	25,14	21,13	3,96	20,47	2,2	0,065	0,051	0,573
ME 1/2	70,8	76,54	15,87	5,46	26,53	18,61	0,01	0,038	0,042
ME 2/3	68,87	67,7	43,4	39,4	23,8	15,01	0,218	0,018	0,083
ME 3/1	63,07	55,31	28,2	25,07	22,4	15,42	0,034	0,01	0,452

Kanal	Tangential		45 Grad		90 Grad		p tang vs. 45	p tang vs 90	p 45 vs 90
	Kurtosis mean	Kurtosis SD	Kurtosis mean	Kurtosis SD	Kurtosis mean	Kurtosis SD			
MIFI XP									
MAP 1/2	22,72	2,58	28,12	10,4	25,47	7,35	0,061	0,183	0,427
ME 1/2	33,02	19,57	36,43	16,3	31,33	8,65	0,608	0,762	0,293
ME 2/3	39,76	25,71	43,96	16,7	30,13	6,48	0,6	0,171	0,006
ME 3/1	30,78	19,04	35,44	14,03	22,99	9,7	0,451	0,246	0,023
MIFI OI									
MAP 1/2	22,08	3,36	20,05	4,09	18,03	2,67	0,15	0,001	0,12
ME 1/2	19,19	9,07	33,14	11,85	21,46	7,19	0,001	0,454	0,003
ME 2/3	28,92	24,1	42,15	24,63	24,27	4,35	0,148	0,468	0,01
ME 3/1	42,22	20,44	30,06	10,08	43,89	10,59	0,048	0,782	0,001

Kanal	Tangential		45 Grad		90 Grad		p tang vs. 45	p tang vs 90	p 45 vs 90
	Integral mean	Integra SD	Integral mean	Integral SD	Integral mean	Integral SD			
MIFI XP									
MAP 1/2	32,97	20,54	16,68	10,63	8,6	2,63	0,011	<0,001	0,008
ME 1/2	2,34	2,64	7,38	5,32	12,15	4,44	0,003	<0,001	0,013
ME 2/3	3,81	6,22	10,52	8,31	5,68	4,53	0,018	0,353	0,058
ME 3/1	1,12	1,6	3,85	2,83	3,77	1,78	0,003	0,001	0,938
MIFI OI									
MAP 1/2	28,29	22,63	32,44	17,57	25,51	11,18	0,579	0,673	0,208
ME 1/2	4,86	4,69	3,48	2,71	2,26	0,98	0,33	0,045	0,113
ME 2/3	6,72	6,48	2,63	0,52	4,21	2,55	0,021	0,173	0,026
ME 3/1	7,66	9,7	4,27	2,67	5,24	1,92	0,203	0,351	0,267

Kanal	Tangential		45 Grad		90 Grad		p tang vs. 45	p tang vs 90	p 45 vs 90
	Amplitude mean	Amplitude SD	Amplitude mean	Amplitude SD	Amplitude mean	Amplitude SD			
MIFI XP									
MAP 1/2	4,32	1,89	3,03	1,06	2,24	0,3	0,028	<0,001	0,01
ME 1/2	1,08	0,9	2,05	0,83	2,65	0,54	0,005	<0,001	0,026
ME 2/3	1,29	1,27	2,74	1,38	1,9	0,8	0,006	0,126	0,053
ME 3/1	0,81	0,64	1,64	0,79	1,4	0,46	0,004	0,02	0,401
MIFI OI									
MAP 1/2	3,51	2,05	3,81	1,24	3,56	0,89	0,628	0,925	0,534
ME 1/2	1,46	1,17	1,38	0,51	1,14	0,38	0,816	0,327	0,154
ME 2/3	1,84	1,72	1,36	0,3	1,52	0,63	0,287	0,5	0,363
ME 3/1	2,01	1,95	1,56	0,63	1,79	0,44	0,399	0,673	0,249

Signalcharakteristika MiFi XP Katheter

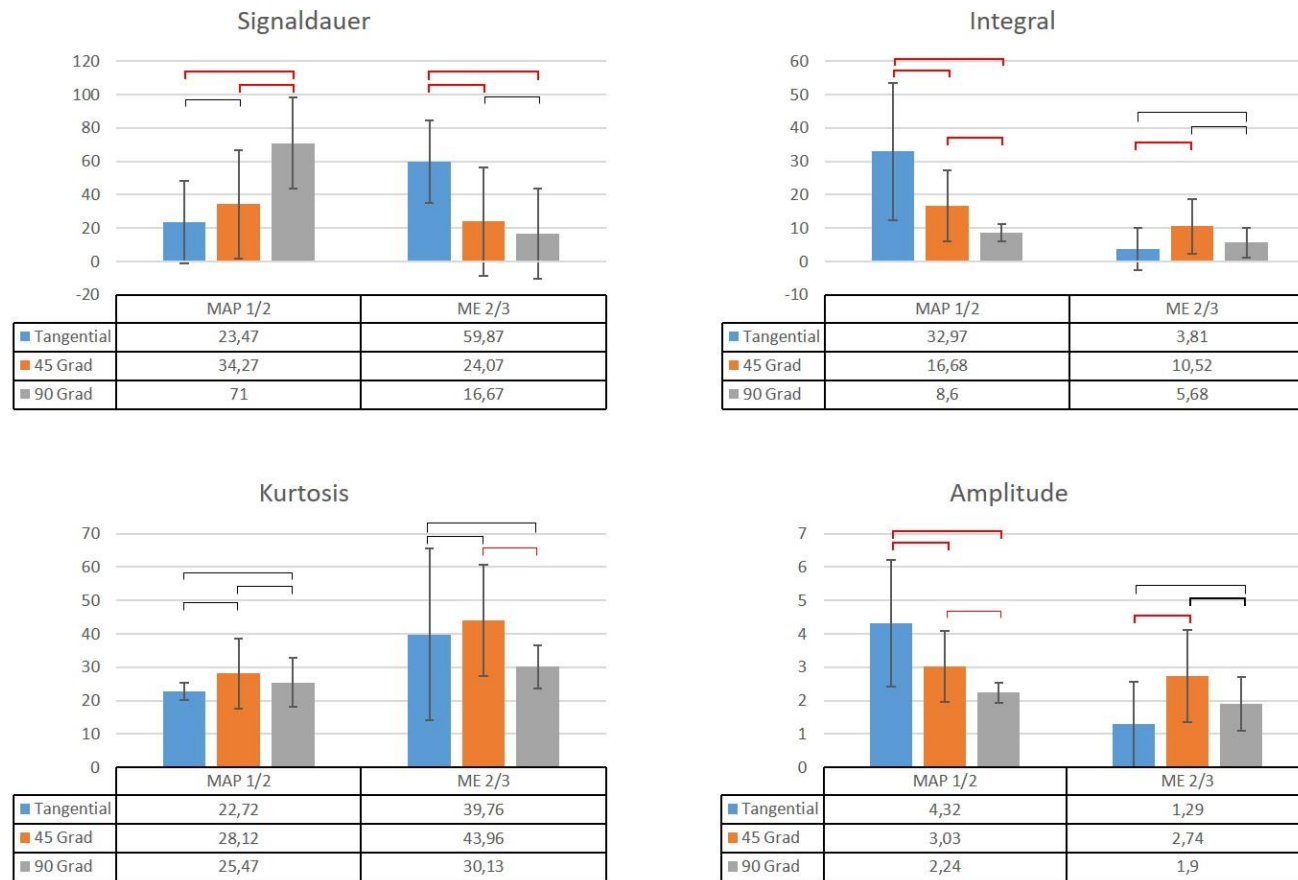


Diagramm 1: Vergleich ungespülter 8 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI XP: Mittelwert und Standardabweichung von Elektrogrammen aus konventioneller bipolarer Elektrodenableitung MAP 1/2 und Mini-Elektrodenableitung ME 2/3. Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant, signifikant = rote Klammer, nicht-signifikant = schwarze Klammer. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot msec$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV.

Signalcharakteristika MiFi OI Katheter

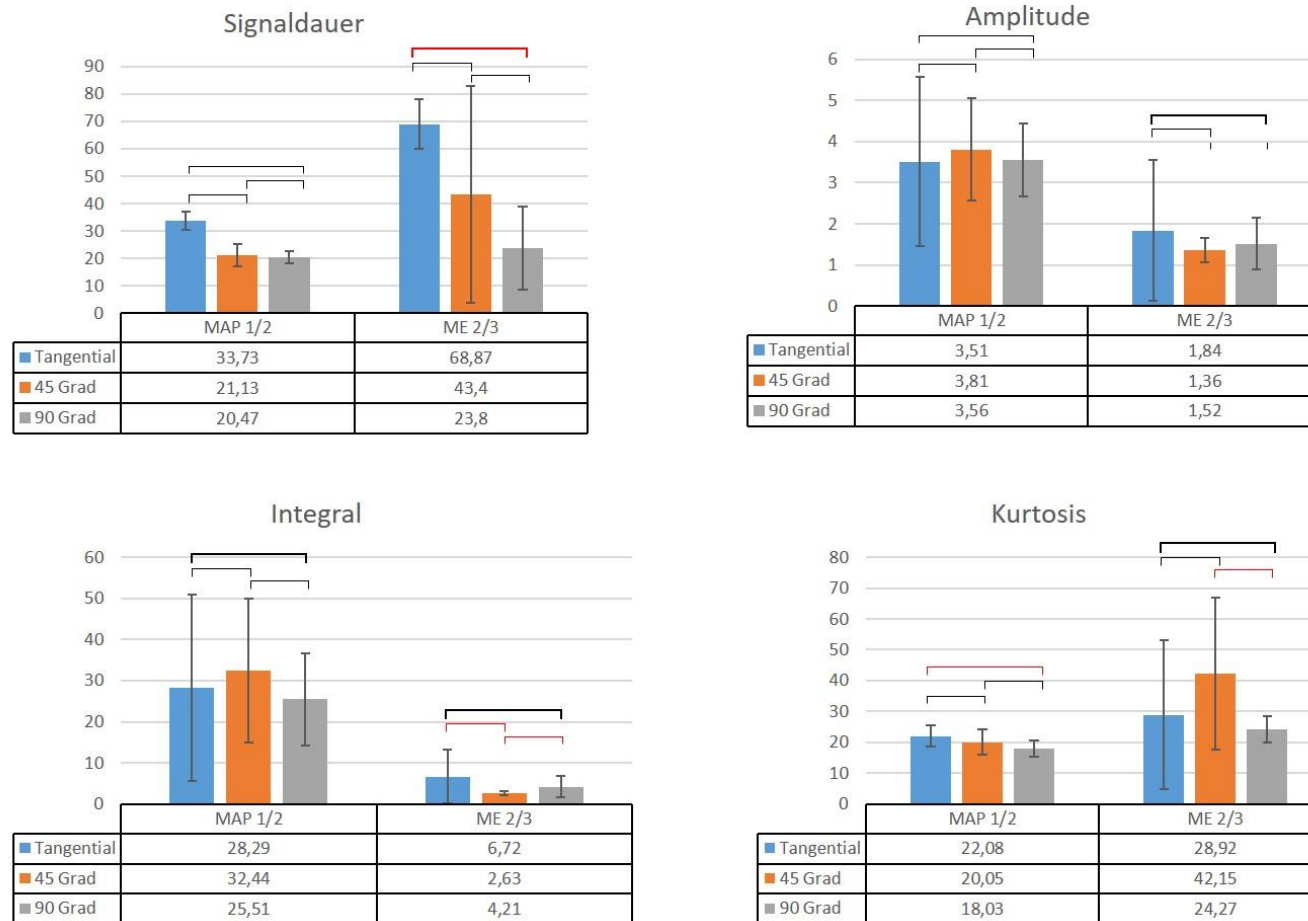


Diagramm 2: Vergleich gespülter 4 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI: Mittelwert und Standardabweichung von Elektrogrammen aus konventioneller bipolarer Elektrodenableitung MAP 1/2 und Mini-Elektrodenableitung ME 2/3. Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant, signifikant = rote Klammer, nicht-signifikant = schwarze Klammer. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot msec$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV.

3.3 Effekt der Spülrate der Katheterspitze auf die Signalparameter in konventionellen vs. MiFi-Elektrodenableitungen

Spülraten an der Katheterspitze in Höhe von 2 ml/min und 10 ml/min, die die Mini-Elektroden umgeben, haben keinen Einfluss auf Integral, Kurtosis oder Dauer der Mini-Elektrodensignale, sondern nur auf die Amplitude. Konventionelle Elektroden zeigten hingegen durch die Spülrate eine Irritation: Die Signaldauer war mit 10 ml/min Spülrate signifikant länger und das Integral kleiner als mit 2 ml/min (10 ml flow 56±54 msec vs. 2 ml/min 25±16 msec vs; p=.03). Die Werte sind in Tab. 2 aufgelistet und graphisch in Diagramm 3 dargestellt.

Tab. 2: Vergleich gespülter Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI mit Spülraten von 2 ml/min und 10 ml/min: Mittelwert (mean) und Standardabweichung (SD) von Elektrogrammen aus konventionellen bipolaren Elektrodenableitungen (MAP 1/2, MAP 3/4, MAP 2/3) und Mini-Elektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1). Statistik: Student's t-Test; p ≤ 0.05 gilt als signifikant. Einheiten: Dauer msec, Integral mV²*msec, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV

Spülrate	2ml flow		10 ml flow		
Kanal	Duration Mean	Duration SD	Duration Mean	Duration SD	p-value
MAP 1/2	25,11	15,68	56,04	54,54	<0,001
MAP 3/4	25,67	31,47	34,78	41,82	0,244
MAP 2/3	65,78	53,25	78,52	58,6	0,281
ME 1/2	37,73	50,62	51,8	55,24	0,209
ME 2/3	45,36	48,7	52,33	52,44	0,513
ME 3/1	37,89	39,73	49,65	55,38	0,248

Spülrate	2ml flow		10 ml flow		
Kanal	Integral mean	Integral SD	Integral mean	Integral SD	p-value
MAP 1/2	28,75	17,58	20,41	19,89	0,037
MAP 3/4	11,38	10,63	11,47	17,04	0,977
MAP 2/3	3,63	3,85	3,58	4,65	0,961
ME 1/2	3,53	3,29	3,09	3,46	0,538
ME 2/3	4,52	4,3	3,2	4,02	0,135
ME 3/1	5,72	5,96	5,56	6,62	0,905

Spülrate	2ml flow		10 ml flow		
Kanal	Kurtosis mean	Kurtosis SD	Kurtosis mean	Kurtosis SD	p-value
MAP 1/2	20,06	3,74	18,62	6,25	0,188
MAP 3/4	34,32	11,55	24,38	10,37	<0,001
MAP 2/3	19,83	6,11	18,22	6,11	0,214
ME 1/2	24,6	11,2	26,74	13,34	0,41
ME 2/3	31,78	21,04	26,87	13,96	0,192
ME 3/1	38,72	15,49	27,29	12,83	<0,001

Spülrate	2ml flow		10 ml flow		
Kanal	Amplitude mean	Amplitude SD	Amplitude mean	Amplitude SD	p-value
MAP 1/2	3,65	1,46	3,02	1,62	0,058
MAP 3/4	2,67	1,6	2,19	1,88	0,196
MAP 2/3	1,04	0,58	1,26	1,28	0,296
ME 1/2	1,32	0,76	1,23	0,86	0,6
ME 2/3	1,57	1,07	1,18	0,77	0,045
ME 3/1	1,79	1,2	1,61	1,12	0,475

Zusammenfassung:

Mini-Elektroden zeigen eine von der Spülrate des Katheters unabhängige Signalqualität. Konventionelle Elektroden zeigen unter vermehrter Spülrate eine längere Signaldauer.

Signalcharakteristika MiFi OI Katheter - Spülrate

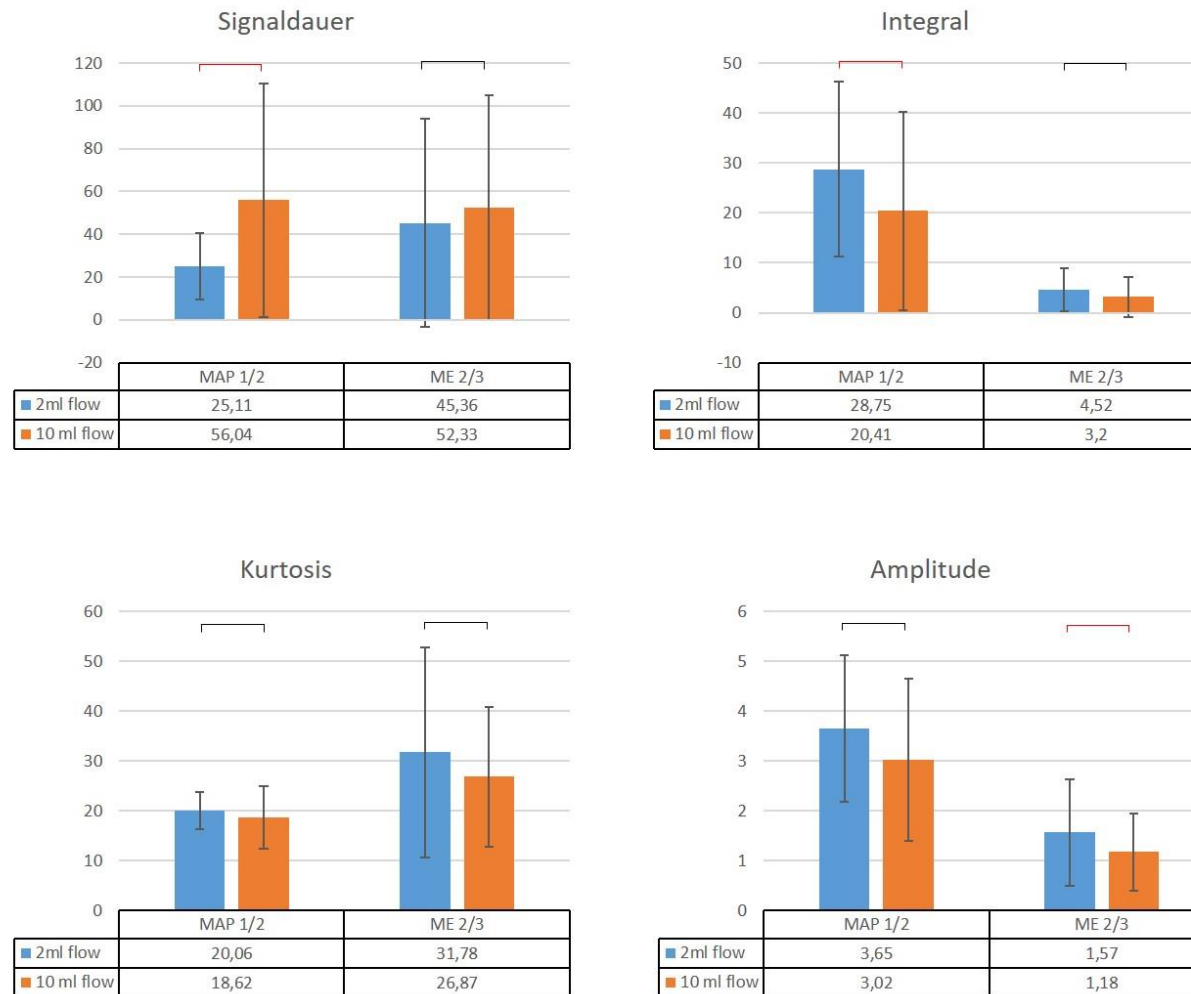


Diagramm 3: Vergleich gespülter Ablationskatheter IntellaTip MiFi OI mit Spülraten von 2 ml/min und 10 ml/min: Mittelwert und Standardabweichung von Elektrogrammen aus konventioneller bipolarer Elektrodenableitung MAP 1/2 und Mini-Elektrodenableitung ME 2/3. Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant, signifikant = rote Klammer, nicht-signifikant = schwarze Klammer. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot msec$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV

3.4 Stabilität von Mini-Elektroden-Ableitungen im Vergleich zu konventionellen Elektroden

Der Variationskoeffizient von Amplitude, Dauer und Kurtosis von Signalen aus bipolaren konventionellen Elektroden einerseits und Mini-Elektroden gegen die konventionelle Spitzenelektrode andererseits (4 mm Spitzenelektrode mit 2 ml/min Spülung) zeigte numerisch geringere Werte als Signale von bipolaren Mini-Elektroden - Verschaltungen, wobei die Unterschiede statistisch nicht signifikant waren. Die Werte sind in Tab. 3 abgebildet.

Tab. 3: Vergleich des mittleren Variationskoeffizients (VK) von Amplitude, Kurtosis und Dauer von Signalen aus verschiedenen Elektrodenverschaltungen: konventionelle bipolare Elektrodenableitung (M1/2), Mini-Elektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1) sowie bipolare Ableitung zwischen der konventionellen Spitzenelektrode und Mini-Elektroden (M1-ME1, M1-ME2, M1-ME3). Statistik: Student's t-Test gegen Ableitungen der Mini-Elektroden (*); $p \leq 0.05$ gilt als signifikant

Kanal	Amplitude mean VK	p-value*	Kurtosis mean VK	p-value*	Dauer mean VK	p-value*
M 1/2	0,39	0,600	0,17	0,287	0,34	0,444
ME 1/2	0,53	n.a.	0,40	n.a.	0,59	n.a.
ME 2/3	0,57	n.a.	0,59	n.a.	0,55	n.a.
ME 3/1	0,58	n.a.	0,36	n.a.	0,77	n.a.
M1-ME1	0,25	0,493	0,37	0,908	0,31	0,156
M1-ME2	0,34	0,781	0,45	0,641	0,29	0,122
M1-ME3	0,27	0,741	0,36	0,987	0,30	0,150

Zusammenfassung: Signale von sowohl bipolar konventionellen Elektrodenableitungen als auch Signale von bipolaren Mini-Elektrodenableitungen sind stabil in Bezug auf die Variation der Amplitude, Kurtosis und Dauer.

3.5 Welche Mini-Elektroden-Ableitung bzw. Kombination mit einer anderen Elektrode ist die stabilste Ableitung in Bezug auf die Signalcharakteristik gemessen am Integral, der Dauer und der Kurtosis?

Mini-Elektroden zeigen in einer Verschaltung gegen die Tip-Elektrode des Ablationskatheters, gegen die Ring-Elektrode des Ablationskatheters oder gegen eine andere Ringelektrode eines endokardial platzierten Diagnostikkatheters (hier im rechten Atrium) eine numerisch deutlich geringere Varianz von Signalamplitude, -integral und – kurtosis im Vergleich zu bipolaren konventionellen Elektrodenableitungen und zu bipolaren Inter-Mini-Elektrodenableitungen. Die numerisch geringste Varianz zeigte die Signal-Verschaltung der Mini-Elektrode zur Ringelektrode des Ablationskatheters. Die Werte sind in Tab. 4 hinterlegt.

Tab. 4: Vergleich des mittleren Variationskoeffizienten (VK) von Amplitude (A), Kurtosis (K) und Integral (I) über alle Angulationen von Signalen aus verschiedenen Elektrodenverschaltungen mit einer Spülrate von 10ml/min: konventionelle bipolare Elektrodenableitung (M1/2), bipolare Minielektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1), unipolare Minielektrodenableitungen (UNI-ME1, UNI-ME2, UNI-ME3), bipolare Ableitung zwischen konventionellen Elektroden und Minielektroden (M1-ME1, M1-ME2, M1-ME3, M2-ME1, M2-ME2, M2-ME3), bipolare Ableitung zwischen Minielektroden und konventioneller Ringelektrode eines endokardialen Katheters im rechten Atrium (RA-ME1, RA-ME2; RA-ME3). Statistik: Student's t-Test gegen Ableitungen der Minielektroden (*); $p \leq 0.05$ gilt als signifikant.

Kanal	Integral mean	Integral SD	Dauer mean	Dauer SD	Kurtosis mean	Kurtosis SD	Integral VK	Kurtosis VK	Dauer VK	VK mean (I+K+D)	SD VK (I+K+D)
MAP 1/2	20,405	19,894	24,213	54,541	21,090	18,834	0,97	0,89	2,25	1,37	0,76
MAP 3/4	11,466	17,042	14,429	41,816	22,031	13,376	1,49	0,61	2,90	1,66	1,16
MAP 2/3	3,584	4,646	22,048	58,596	22,301	20,585	1,30	0,92	2,66	1,63	0,91
ME 1/2	3,095	3,459	14,499	55,236	25,051	21,132	1,12	0,84	3,81	1,92	1,64
ME 2/3	3,205	4,015	14,684	52,442	25,409	20,865	1,25	0,82	3,57	1,88	1,48
ME 3/1	5,563	6,624	15,195	55,378	25,323	20,883	1,19	0,82	3,64	1,89	1,53
RA-ME1	4,575	3,324	27,858	39,708	21,308	24,392	0,73	1,14	1,43	1,10	0,35
RA-ME2	3,530	2,294	29,933	35,330	21,059	26,853	0,65	1,28	1,18	1,04	0,34
RA-ME3	3,556	2,626	24,784	45,929	19,376	23,869	0,74	1,23	1,85	1,27	0,56
UNI-ME1	4,927	3,007	33,768	37,728	21,293	28,105	0,61	1,32	1,12	1,02	0,37
UNI-ME2	4,034	2,037	35,365	41,381	21,907	31,370	0,50	1,43	1,17	1,04	0,48
UNI-ME3	5,130	2,468	35,146	51,703	21,317	32,509	0,48	1,53	1,47	1,16	0,59
M1-ME1	2,042	1,267	35,646	39,851	22,005	33,400	0,62	1,52	1,12	1,09	0,45
M1-ME2	1,869	1,577	35,761	42,846	21,892	33,353	0,84	1,52	1,20	1,19	0,34
M1-ME3	1,716	1,193	34,896	34,300	22,912	31,397	0,70	1,37	0,98	1,02	0,34
M2-ME1	5,292	3,218	28,015	32,100	22,293	21,840	0,61	0,98	1,15	0,91	0,28
M2-ME2	5,621	2,900	28,772	29,978	22,256	22,932	0,52	1,03	1,04	0,86	0,30
M3-ME3	6,965	4,433	30,298	40,514	23,398	25,005	0,64	1,07	1,34	1,01	0,35

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit ist laut meinem Kenntnisstand die erste Arbeit, die die Effekte von Anpressdruck, Angulation der Katheterspitze zum Gewebe, Spülrate und Elektrodenkonfiguration auf die Signalmorphologie von Mini-Elektroden in einem Tiermodell kontrolliert untersucht.

Folgende Haupterkenntnisse können aus dem Experiment abgeleitet werden:

1. Stabiler Kontakt zwischen den Mini-Elektroden und dem Gewebe ist gewährleistet, sobald auf der Tip-Elektrode des Ablationskatheters ein stabiles Signal detektierbar ist. Es ist nicht möglich, auf der Tip-Elektrode ein Signal von gesundem Gewebe abgreifen zu können, ohne dass die Mini-Elektroden Kontakt zum Gewebe haben.
2. Mini-Elektroden reagieren sensitiver auf Angulation der Katheterspitze bezüglich Signaldauer und –integral im Vergleich zu den bipolar verschalteten, konventionellen Elektroden. Die Angulation beeinträchtigt nicht die Signalinterpretation, da die Kurtosis, also die Signalsteilheit, keine Beeinflussung durch die Angulation zeigte. Mini-Elektroden, die an der Katheterspitze ringförmig angebracht sind, können daher in Zukunft genutzt werden, um den Angulationswinkel der Katheterspitze genauer als bisher abbilden zu können.
3. Mini-Elektroden sind robuster in Bezug auf Spülung verglichen mit konventionellen Elektroden. Keine der untersuchten Signalparameter (Dauer, Amplitude, Kurtosis oder Integral) zeigte bei den Mini-Elektroden durch die Erhöhung der Spülrate von 2 ml/min auf 10 ml/min eine Veränderung. Konventionelle Elektroden zeigten dagegen unter erhöhter Spülrate von 10 ml/min eine signifikant längere Signaldauer. Dies erschwert unter Ablation die Verifizierung von fraktionierten Elektrogrammen. Der Effekt dürfte in der vorliegenden Arbeit unterschätzt sein, da in der klinischen Routine Spülraten zwischen 17 ml/min bis 30 ml/min verwendet werden. Mini-Elektroden scheinen daher besser geeignet zu sein, unter Ablation die Signalmorphologie abbilden zu können. Der Grund kann einerseits darin liegen, dass Mini-Elektroden eine kleinere Fläche an Stromfeld abdecken und damit unempfindlicher auf die durch die Spülung verursachte

Irritation ist. Andererseits befinden sich die Mini-Elektroden direkt an der Katheterspitze im Auslassbereich der Spülflüssigkeit, wo ein homogeneres Spülfeld vorherrscht als im bipolaren Feld von konventionellen Elektroden. Dies könnte eine homogenere Signalqualität an den Mini-Elektroden im Vergleich zu konventionellen bipolaren Elektroden erklären. Die vorliegende Arbeit ist die erste Arbeit, die eine Beeinflussung der Signalmorphe von konventionellen Elektroden beschreibt.

4. Mini-Elektroden ermöglichen in einer bipolaren Verschaltung zwischen den Mini-Elektroden eine Analyse von geringen Änderungen in der Signalmorphe, die in konventionellen Elektroden nicht abbildbar sind. Somit erlaubt eine Kombination aus konventionellen Elektroden und Mini-Elektroden eine detailgenaue Betrachtung der lokalen Signalmorphe als auch eine Überblicksbetrachtung. Eine Kombination aus einer bipolaren Verschaltung zwischen einer Mini-Elektrode und z.B. der konventionellen Ringelektrode kann die beiden Welten der konventionellen Elektroden und der Mini-Elektroden vereinen. In einer weiteren Studie muss geklärt werden, welche Verschaltung die beste Kombination aus Detailtreue und Stabilität gewährleistet, um bspw. kritische Isthmus lokalisieren zu können. Die hier dargestellten Ergebnisse decken sich mit Publikationen aus Computermodellen (Pollnow et al., 2017).

Neben den beschriebenen Charakteristika von Mini-Elektroden und konventionellen Elektroden darf nicht außer Acht gelassen werden, dass der bipolare Elektrodenvektor der Mini-Elektroden im 90 Grad Winkel zum Vektor der konventionellen Elektroden steht. Insbesondere bei Arrhythmien, deren Erregungsfront perpendikulär zum Vektor der Mini-Elektroden verläuft, ist hier ein Vorteil der Mini-Elektroden durch die Ausrichtung gegeben. Ein Beispiel wäre das typische Vorhofflattern, bei dem der cavotrikuspidale Isthmus abladiert wird und der Ablationskatheter im 90 Grad Winkel zur Erregungsrichtung des Vorhofflatterns auf dem Isthmus liegt. Hier zeigen die Mini-Elektroden in der bipolaren Verschaltung eine höhere Amplitude als die konventionellen Elektroden und spiegeln somit ein verlässlicheres Bild von der lokalen elektrischen Aktivität des Gewebes wider, als dies konventionelle Elektroden können (Takagi et al., 2017; Mol et al., 2018). Bei der Ablation am cavotrikuspidalen Isthmus gelingt mit Mini-Elektroden eine bessere Lokalisierung der Übergangszone zur Vena cava inferior und

zum Ventrikel als mit konventionellen Elektroden aufgrund der höheren Ortsauflösung der Mini-Elektroden (Tzeis et al., 2016). Im Vergleich zu konventionellen Elektroden zeigen Mini-Elektroden weniger Farfield (Fernfeld) und ein deutlich detailreicheres Signal (Lloyd et al., 2016), wie Abb. 8 zeigt. Die Verschaltung der Mini-Elektroden zeigt ein detailliertes atriales Signal sowie entweder kein oder fast kein ventrikuläres Farfield, wohingegen die konventionellen Elektroden zwar ein hochamplitudes, aber dafür ein geglättetes Signal aufweisen und ein deutlicheres ventrikuläres Farfield sichtbar ist. Es liegt am Elektrodenabstand und an der Elektrodenfläche, dass die Amplituden von Mini-Elektroden absolut niedriger sind als von konventionellen Elektroden.

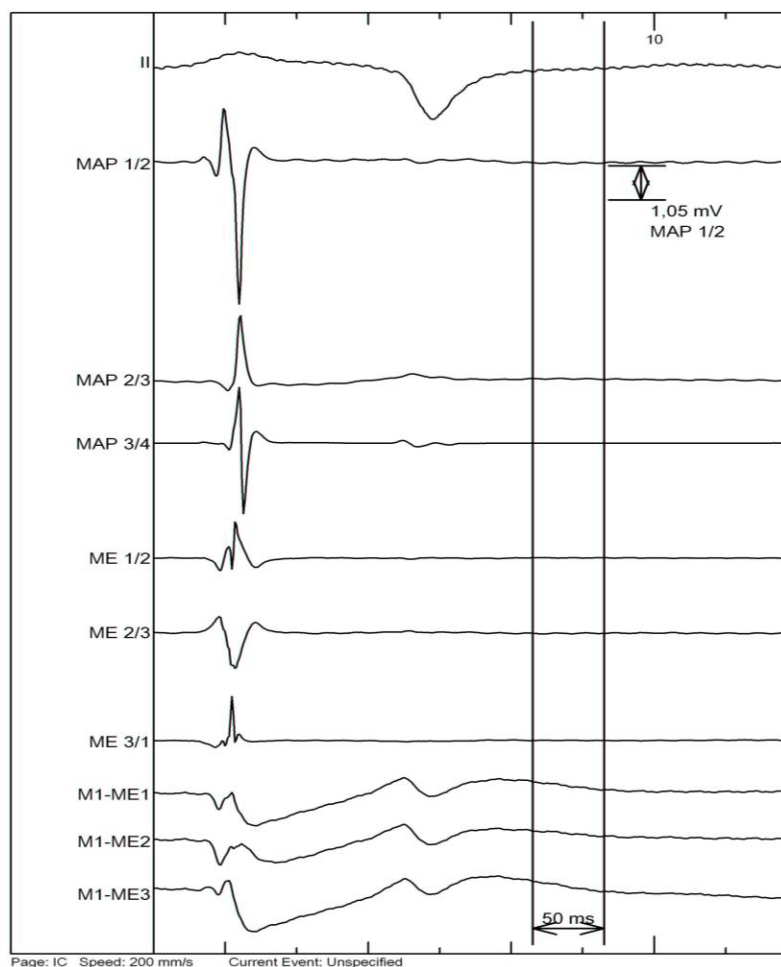


Abb. 8: Atriales Signal mit Farfield Signal des Ventrikels auf dem konventionellen Elektroden (MAP 1/2, MAP 2/3, MAP 3/4) im Vergleich zu Mini-Elektroden (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1) auf einem Ablationskatheters mit 4 mm Spitzenelektrode und einer Spülrate von 2 ml/min

Limitationen der Studie:

Die Tierstudie wurde auf dem Epikard eines sternotomierten Schweins vorgenommen, um den Katheter-Gewebekontakt und damit den Kontakt der Mini-Elektroden visuell kontrollieren zu können. Dies war gerade für die Frage essentiell, ob Mini-Elektroden keinen Gewebekontakt haben, obwohl konventionelle Elektroden Kontakt haben. Mit der visuellen Kontrolle wurde zudem versucht, die Nicht-Verfügbarkeit von Anpressdruckmessung im Katheter abzumildern. In einer endokardialen Versuchsstellung wären diese beiden Komponenten nicht kontrollierbar gewesen. Ein Vorversuch hatte zudem ergeben, dass endokardiale und epikardiale Ableitungen sowohl über die Mini-Elektroden als auch die konventionellen Elektroden keinen signifikanten Unterschied in der bipolaren Signalmorphe gezeigt haben.

Der Versuch erstreckt sich auf gesundes Schweinemyokard. Damit sind die Ergebnisse formal auf gesundes Herzgewebe beschränkt. Die vorliegende Arbeit stellt die Basis für weiterführende Forschung an alteriertem Myokard dar, wie Fibrose oder Gewebe, welches entweder akut abladiert ist oder eine chronisch umgebaute Ablationsläsion aufzeigt.

Die Messungen erfolgten aus Tierschutzgründen repetitiv an einem Schwein.

5. Zusammenfassung

Mini-Elektroden sind auf konventionellen Elektroden an der Katheterspitze angebracht und sollen eine höhere Signalauflösung durch eine kleinere Elektrodenfläche und einen geringeren Inter-Elektrodenabstand als konventionelle Elektroden ermöglichen.

Bisher war unklar, welchen Einfluss Angulation, Anpressdruck und Spülrate auf die Signalqualität von Mini-Elektroden haben.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Mini-Elektroden adäquaten Gewebekontakt haben, sobald die konventionelle Spitzenelektrode Kontakt mit dem Gewebe aufweist und damit die Signalvalidität über Mini-Elektroden mit denen von konventionellen Elektroden vergleichbar ist.

Mini-Elektroden zeigen hinsichtlich der Signalqualität eine Abhängigkeit von der Angulation der Katheterspitze zum Gewebe. Die Signalsteilheit (Kurtosis) zeigte keine signifikante Abhängigkeit von der Angulation, wobei sich die Signaldauer und damit auch das Integral signifikant verkürzten, wenn der Katheter von der tangentialen Position wegbewegt wurde.

Bezüglich der Spülrate zeigen Mini-Elektroden eine unabhängige Signalqualität, wohingegen konventionelle Elektroden unter vermehrter Spülrate eine längere Signaldauer zeigen.

Als stabilste Mini-Elektroden-Ableitung in Bezug auf die Signalcharakteristik wurde eine Verschaltung der Mini-Elektrode zur Ringelektrode des Ablationskatheters identifiziert. Diese zeigte eine deutlich geringere Varianz von Signalamplitude, -integral und -kurtosis im Vergleich zu bipolaren konventionellen Elektrodenableitungen und zu bipolaren Inter-Mini-Elektrodenableitungen. Insofern scheint eine Kombination aus Mini-Elektroden und konventionellen Elektroden ein Potential als zukünftige Standardableitung zu besitzen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Mini-Elektroden robuste Eigenschaften bezüglich des Anlagewinkels, des Anpressdrucks und der Spülrate hinsichtlich der Qualität der abgeleiteten Signale zeigen. Die Substratcharakterisierung wird durch die Verwendung von Mini-Elektroden, die an der herkömmlichen Spitzenelektrode angebracht sind, während der Katheterablation signifikant verbessert.

6. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Steuerbarer Diagnostikkatheter mit einer Spitzenelektrode und Ringelektroden (Beispielfoto eines EP XT Diagnostik Katheter, Copyright Boston Scientific Marlborough, USA) 9
- Abbildung 2:** Mini-Elektroden (*) auf einem Ablationskatheter Intellatip MiFi XP mit einer 8 mm Spitze (Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA) 12
- Abbildung 3:** Blick auf den mit Fäden stabilisierten linken Vorhof des Versuchstiers 18
- Abbildung 4:** INTELLATIP MIFI™ XP Ablationskatheter mit einer bei 12 Uhr an der Katheterspitze sichtbaren Mini-Elektrode 19
- Abbildung 5:** Anstellwinkel der Katheterspitze an das Myokard: tangential, 45 Grad und 90 Grad (von links nach rechts) sowie ohne Anpressdruck (obere Reihe) und mit Anpressdruck (untere Reihe) 20
- Abbildung 6:** Elektrodenbenennung am Testkatheter. Konventionelle Elektroden M1-M4, Mini-Elektroden ME1-ME3 21
- Abbildung 7:** Testung von drei Angulationen mit dem Ablationskatheter am epikardialen linken Vorhof: 90 Grad, tangential und 45 Grad (von links nach rechts) 25
- Abbildung 8:** Atriales Signal mit Farfield Signal des Ventrikels auf dem konventionellen Elektroden (MAP 1/2, MAP 2/3, MAP 3/4) im Vergleich zu Mini-Elektroden (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1) auf einem Ablationskatheters mit 4mm Spitzenelektrode und einer Spülrate von 2 ml/min 36

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich gespülter 4mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI und ungespülter 8 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI XP mit Spülraten von 2 ml/min und 10 ml/min: Mittelwert (mean) und Standardabweichung (SD) von Elektrogrammen aus konventionellen bipolaren Elektrodenableitungen (MAP 1/2) und Mini-Elektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1). Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot msec$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV 26

Tabelle 2: Vergleich gespülter Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI mit Spülraten von 2 ml/min und 10 ml/min: Mittelwert (mean) und Standardabweichung (SD) von Elektrogrammen aus konventionellen bipolaren Elektrodenableitungen (MAP 1/2, MAP 3/4, MAP 2/3) und Mini-Elektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1). Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot msec$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV 29

Tabelle 3: Vergleich des mittleren Variationskoeffizienten (VK) von Amplitude, Kurtosis und Dauer von Signalen aus verschiedenen Elektrodenverschaltungen: konventionelle bipolare Elektrodenableitung (M1/2), Mini-Elektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1) sowie bipolare Ableitung zwischen der konventionellen Spitzenelektrode und Mini-Elektroden (M1-ME1, M1-ME2, M1-ME3). Statistik: Student's t-Test gegen Ableitungen der Mini-Elektroden (*); $p \leq 0.05$ gilt als signifikant 31

Tabelle 4: Vergleich des mittleren Variationskoeffizienten (VK) von Amplitude (A), Kurtosis (K) und Integral (I) über alle Angulationen von Signalen aus verschiedenen Elektrodenverschaltungen mit einer Spülrate von 10ml/min: konventionelle bipolare Elektrodenableitung (M1/2), bipolare Minielektrodenableitungen (ME 1/2, ME 2/3, ME 3/1), unipolare Minielektrodenableitungen (UNI-ME1, UNI-ME2, UNI-ME3), bipolare Ableitung zwischen konventionellen Elektroden und Minielektroden (M1-ME1,

M1-ME2, M1-ME3, M2-ME1, M2-ME2, M2-ME3), bipolare Ableitung zwischen Minielektroden und konventioneller Ringelektrode eines endokardialen Katheters im rechten Atrium (RA-ME1, RA-ME2; RA-ME3) . Statistik: Student's t-Test gegen Ableitungen der Minielektroden (*); $p \leq 0.05$ gilt als signifikant

8. Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Vergleich ungespülter 8 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI XP: Mittelwert und Standardabweichung von Elektrogrammen aus konventioneller bipolarer Elektrodenableitung MAP 1/2 und Mini-Elektrodenableitung ME 2/3. Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant, signifikant = rote Klammer, nicht-signifikant = schwarze Klammer. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot \text{msec}$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV. 27

Diagramm 2: Vergleich gespülter 4 mm Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI: Mittelwert und Standardabweichung von Elektrogrammen aus konventioneller bipolarer Elektrodenableitung MAP 1/2 und Mini-Elektrodenableitung ME 2/3. Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant, signifikant = rote Klammer, nicht-signifikant = schwarze Klammer. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot \text{msec}$, Kurtosis ohne Einheit, Amplitude mV. 28

Diagramm 3: Vergleich gespülter Ablationskatheter IntellaTip MIFI OI mit Spülraten von 2 ml/min und 10 ml/min: Mittelwert und Standardabweichung von Elektrogrammen aus konventioneller bipolarer Elektrodenableitung MAP 1/2 und Mini-Elektrodenableitung ME 2/3. Statistik: Student's t-Test; $p \leq 0.05$ gilt als signifikant, signifikant = rote Klammer, nicht-signifikant = schwarze Klammer. Einheiten: Dauer msec, Integral $mV^2 \cdot \text{msec}$, Kurtosis ohne 30

9. Literaturverzeichnis

Bagwell P, Pannizzo F, Furman S. Unipolar and bipolar right atrial appendage electrodes: comparison of sensing characteristics. *Med Instrum.* 1985; 19: 132-135

Bjorck S, Palaszewski B, Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation, stroke risk, and warfarin therapy revisited: a population-based study. *Stroke* 2013; 44: 3103–3108

Downar E, Iansse MJ, Durrer D. The effect of acute coronary artery occlusion on subepicardial transmembrane potentials in the intact porcine heart. *Circulation* 1977; 56: 217-224

Durrer D, van der Tweel LH. Excitation of the left ventricular wall of the dog and goat. *Ann N Y Acad Sci.* 1957 Aug 9; 65: 779-803

Gallagher JJ, Kasell JH, Cox JL, Smith WM, Ideker RE, Smith WM. Techniques of intraoperative electrophysiologic mapping. *Am J Cardiol.* 1982 Jan; 49: 221-240

Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001486

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998 Sep 3; 339: 659-666

Ideker RE, Smith WM, Blanchard SM, Reiser SL, Simpson EV, Wolf PD, Danieley ND. The assumptions of isochronal cardiac mapping. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1989 Mar; 12: 456-478

Josephson ME. *Josephson's Clinical Cardiac Electrophysiology. Techniques and interpretations.* Fifth Edition. 2016; 5: 11

Kimber S, Downar E, Masse S, Sevapsidis E, Chen T, Mickleborough L, Parsons I. A comparison of unipolar and bipolar electrodes during cardiac mapping studies *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996 Aug; 19: 1196-1204

Kupersmith J. Electrophysiologic mapping during open heart surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 1976 Nov-Dec; 19: 167-202

Lázaro C, Barrio-López T, Castellanos E, Ortiz M, Arceluz M, Almendral J. Electrogram voltage and pacing threshold before ablation, measured by mini-electrodes, predict parameters indicative of transmural lesions in the human atrium. *J Interv Card Electrophysiol.* 2019 May 2

Lloyd MS, Hoskins MH, Shah AD, Langberg JJ. Electrogram Characteristics of Ablated and Non-Ablated Myocardium in Humans: A Comparison of Miniaturized Embedded Electrodes and Conventional Ablation Electrodes. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016; 27: 820-824

Mikhaylov E, Szili-Torok T, Abramov M, Lebedev D. Ablation of left atrial tachycardia with cycle length alternans after atrial fibrillation ablation: significance of fractionated electrogram mapping. *J Electrocardiol.* 2011 Mar-Apr; 44(2): 164-170

Mol D, Berger WR, Khan M, de Ruiter GS, Kimman GP, de Jong JS, de Groot JR. Additional Diagnostic value of Mini Electrodes in an 8-mm Tip in Cavotricuspid Isthmus Ablation. *J Atr Fibrillation.* 2018 Oct 31; 11: 2082. doi: 10.4022/jafib.2082. eCollection 2018 Oct-Nov

Pollnow S, Greiner J, Oesterlein T, Wülfers EM, Loewe A, Dössel O. Mini Electrodes on Ablation Catheters: Valuable Addition or Redundant Information? - Insights from a Computational Study. *Comput Math Methods Med.* 2017: 1686290

Scher AM, Young AC. Ventricular depolarization and the genesis of QRS. *Ann N Y Acad Sci.* 1957 Aug 9; 65: 768-778

Spach MS, Barr RC, Serwer GA, Kootsey JM, Johnson EA. Extracellular potentials related to intracellular action potentials in the dog Purkinje system. *Circ Res.* 1972 May; 30: 505-519

Takagi T, Miyazaki S, Niida T, Kajiyama T, Watanabe T, Kusa S, Nakamura H, Taniguchi H, Hachiya H, Iesaka Y, Isobe M, Hirao K. Prospective evaluation of a novel catheter equipped with mini electrodes on a 10-mm tip for cavotricuspid isthmus ablation - The efficacy of a mini electrode guided ablation. *Int J Cardiol.* 2017 Aug 1; 240: 203-207

Tzeis S, Pastromas S, Andrikopoulos G. Ablation of Cavotricuspid Isthmus-Dependent Flutter Using a Mini-Electrode-Equipped 8-mm Ablation Catheter: Case Series. *Hellenic J Cardiol.* 2016; 57: 53-58

Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 May 7; 372: 1812-1822

10. Danksagung

Eine wissenschaftliche Arbeit ist nie das Werk einer einzelnen Person. Deshalb möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mir die Erstellung meiner Dissertation ermöglicht haben. An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Thorsten Lewalter für seine wissenschaftliche und methodische Unterstützung während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation.

Den Mitarbeitern des Zentrums für präklinische Forschung des Klinikums rechts der Isar der TU München und insbesondere Frau Dr. Christine Baumgartner und Herrn Dr. Johannes Fischer danke ich für die Begleitung des Tierversuchs.

Allen Mitarbeitern der Firma Boston Scientific, Marlborough, Massachusetts, USA sowie allen Beteiligten meiner Studien bin ich sehr dankbar für die Bereitstellung der für die tierexperimentelle Studie benötigten Materialien und Geräte sowie die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Nicht minder aufreibend waren die vergangenen Jahre für meine Familie, die dieses Werk in allen Phasen mit jeder möglichen Unterstützung bedacht haben. Dabei gilt ebenso meinem Ehemann mein Dank für die moralische Unterstützung.