



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universitäres Herzzentrum Lübeck
Klinik für Rhythmologie

Prof. Dr. med. univ. Roland Richard Tilz

**Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen nach Cryoballon-
Pulmonalvenenisolation als möglicher Ausdruck der Modulation
des autonomen kardialen Nervensystems**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von:

Lina-Sophie Lichtenberg
geb. in Hamburg

Lübeck 2025

1. Berichtstatter*in: Prof. Dr. med. univ. Roland Richard Tilz

Kobetreuer*in: Prof. Dr. med. Karl-Friedrich Klotz

2. Berichtstatter*in: Prof. Dr. med. Stefan Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 22.09.2025

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.09.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	5
II.	Abbildungsverzeichnis.....	6
III.	Tabellenverzeichnis	7
1	Zusammenfassung.....	8
2	Einleitung.....	10
2.1	Das kardiale autonome Nervensystem.....	10
2.1.1	Aufbau des kardialen autonomen Nervensystems	11
2.2	Vorhofflimmern	15
2.3	Therapieoptionen.....	16
2.3.1	Medikamentöse Therapie.....	16
2.3.2	Pulmonalvenenisolation.....	18
2.3.3	Beeinflussung des autonomen Nervensystems zur Behandlung von Vorhofflimmern	20
2.4	Ventrikuläre Extrasystolen.....	21
2.4.1	Definition und Einteilung	21
2.4.2	Prävalenz.....	22
2.4.3	Pathophysiologie.....	23
2.4.4	Klinik und Diagnostik.....	23
2.4.5	Therapie	23
2.4.6	VES aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT)/ linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) 24	
2.4.7	Radiofrequenzablation	24
3	Material und Methoden.....	25
3.1	Studiendesign	25
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	27
3.3	Datenerfassung	27
3.4	Endpunkte	27
3.5	Untersuchte Parameter	28
3.6	Präprozedurale Vorbereitungen	28
3.7	Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation.....	28
3.7.1	Ablation.....	28
3.7.2	Postinterventionelles Monitoring/Prozedere.....	30
3.8	Nachsorge und Follow-Up	30
3.9	Statistische Analyse	30
4	Ergebnisse.....	31
4.1	Patientencharakteristika.....	31
4.2	Ruhe-EKG und Holter-EKG im Vergleich.....	32
5	Diskussion.....	38
5.1	Akuter vs. chronischer Effekt der Cryo-PVI auf das autonome kardiale Nervensystem	38
5.2	Einfluss einer postinterventionellen antiarrhythmischen Therapie	40
5.3	Limitationen	41
5.4	Schlussfolgerung und Ausblick	42

6	<i>Literaturverzeichnis</i>	43
7	<i>Danksagung</i>	49
8	<i>Lebenslauf</i>	50
9	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	51

I. Abkürzungsverzeichnis

ASV	Sinus Valsalvae/Sinus aortae
AV-Knoten	Nodus atrioventricularis
ESC	European Society of Cardiology
EF	Ejektionsfraktion (Auswurfraction)
EKG	Elektrokardiogramm
EPU	Elektrophysiologische Untersuchung
FU	Follow-Up
GP	Ganglionierte Plexus
HF	Herzfrequenz
Hz	Hertz
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCC	Linkes Segel der Aortenklappe
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt (left ventricular outflow tract)
LVOT-VA	Ventrikuläre Arrhythmie aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt
mA	Milliampere
ms	Millisekunde
NOAK	Neue orale Antikoagulation
OAK	Orale Antikoagulation
PV	Pulmonalvene
PVI	Pulmonalvenenisolation
RCC	Rechtes Segel der Aortenklappe
RF/RFA	Radiofrequenz
R-R-Intervall	Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
RVOT	Rechtsventrikulärer Ausflusstrakt (right ventricular outflow tract)
RVOT-VA	Ventrikuläre Arrhythmie aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt
VA	Ventrikuläre Arrhythmie

VHF	Vorhofflimmern
VES	Ventrikuläre Extrasystolen
VES-Burden	Belastung der ventrikulären Extrasystolen

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Graphisches Abstract
Abbildung 2	Schematische Darstellung des kardialen autonomen Nervensystems
Abbildung 3	Struktur und Mechanismus des VHF
Abbildung 4	Schematische Darstellung der Vorhof- und Ventrikelganglien
Abbildung 5	Schematische Darstellung der Radiofrequenz- und Kryoablation
Abbildung 6	EKG im SR mit ventrikulären Extrasystolen
Abbildung 7	Verteilung der mittleren Herzfrequenz prä-, postinterventionell und Follow-Up, Boxplot-Darstellung
Abbildung 8	Verteilung der VES-Burden vor und nach CB-PVI sowie im FU, Boxplot-Darstellung
Abbildung 9	Verteilung der mittleren Herzfrequenz im Holter-EKG prä/postinterventionell sowie FU, Boxplot-Darstellung
Abbildung 10	Flow-Chart, Übersicht über die Studie

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Vorhofflimmer-Formen gemäß der ESC-Leitlinien
Tabelle 2	CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score
Tabelle 3	Patientencharakteristika
Tabelle 4	Präinterventionelle Medikation der Studienkohorte
Tabelle 5	Prä/Post/Follow-Up-EKG
Tabelle 6	Prä/Post/Follow-Up-Holter

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Nach einer Katheterablation wurde eine Modulation des autonomen Nervensystems des Herzens als Folge einer Alteration der kardialen Plexi mit konsekutiver Verringerung des kardialen Vagotonus beschrieben. Dies kann sich in einem Anstieg der Ruhe-Herzfrequenz, einer Verringerung der respiratorischen Sinusarrhythmie oder einer gehäuften ventrikulären Extrasystolie (VES) zeigen. Daten über den Einfluss der Katheterablation von Vorhofflimmern (VHF) auf die Häufigkeit von VES sowie in der Folge erforderliche VES-Ablationen nach Kryoballon-Pulmonalvenenisolation (CB-PVI) sind spärlich.

Zielsetzung: Untersuchung der Häufigkeit und Relevanz von ventrikulären Extrasystolen als mögliches Zeichen einer Modulation des autonomen Nervensystems nach CB-PVI.

Methoden: Alle konsekutiven Patienten, bei denen zwischen Januar 2018 und Oktober 2019 eine CB-PVI durchgeführt wurde und die in das Lübecker Ablationsregister eingeschlossen wurden, wurden in die Analyse einbezogen. Ein 24-Stunden-EKG wurde vor dem Eingriff (prä-Holter), unmittelbar nach dem Eingriff (post-Holter) sowie nach 12 Monaten (FU-Holter) durchgeführt. Neben den Basischarakteristika wurden prozedurale Daten, EKGs und Holter-EKGs erfasst. Alle Patienten erhielten für die Dauer von drei Monaten nach Ablation eine antiarrhythmische Therapie. Das Follow-Up betrug 12 Monate.

Ergebnisse: Insgesamt wurde bei 398 Patienten (237 Männer (59%), mittleres Alter 66,7 Jahre) aufgrund von paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern eine CB-PVI durchgeführt. Die mediane linksventrikuläre Auswurfraction betrug 52,6%. Eine Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurfraction lag bei 316 Patienten vor. 39 Patienten (9,9%) hatten implantierbare elektronische Herzgeräte (CIED) (1 Einkammer-Schrittmacher, 20 Zweikammer-Schrittmacher, 9 ICDs, 8 CRT, 1 Loop-Recorder). Im prä- und post-Holter betrug die Herzfrequenz (HR) 71,3 (\pm 13,6) und 69,1 bpm (\pm 11,6). Ein 24-Stunden-Holter-EKG nach CB-PVI zeigte einen medianen VES-Burden von 1,58 % und eine Herzfrequenz von 68,7 bpm (\pm 12,5). Es wurden keine ventrikulären Tachykardien beobachtet. Während einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde bei keinem Patienten eine


Katheterablation von VES durchgeführt. Nach einem Follow-Up von durchschnittlich 11,2 Monaten wurde eine geringfügige Reduktion des VES-Burden beobachtet (VES-Burden des letzten 24-Stunden-EKGs: 1,03%) ($p = 0,629$).

Schlussfolgerung: Die CB-PVI hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von VES als mögliches Zeichen einer Modulation des autonomen Herzsystems. Weitere prospektive Studien, die Tests der autonomen Funktion umfassen, sind erforderlich, um den möglichen Einfluss der CB-PVI auf das kardiale autonome Nervensystem zu untersuchen.

„Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen nach Cryo-Pulmonalvenenisolation als möglicher Ausdruck der Modulation des autonomen kardialen Nervensystems“

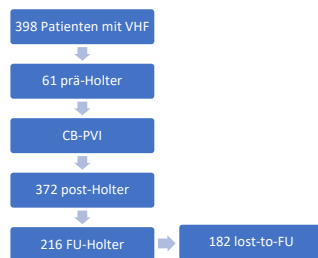
Methode und Kohorte:

398  59% 

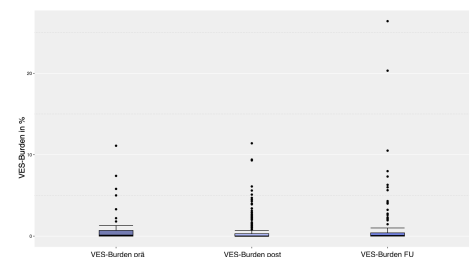
Mit paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern 

1. Cryo-Pulmonalvenenisolation

Auswertung von Langzeit-EKGs prä-, postinterventionell und nach 12 Monaten



VES-Burden im Vergleich



Ergebnis:

Eine mögliche, nachteilige Modulation des kardialen autonomen Nervensystems durch die Cryo-Pulmonalvenenisolation konnten wir nach einem Follow-Up von durchschnittlich 11,15 Monaten in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen.

Abb. 1: Graphisches Abstract

2 Einleitung

Durch eine Katheterablation von supraventrikulären oder ventrikulären Arrhythmien mittels Radiofrequenzenergie oder Kälte (Cryoballoonablation) kann es zu einer Modulation des kardialen autonomen Nervensystems durch Alteration der kardialen Plexi und Reduktion der parasymphatischen Anteile (Vagotonus) kommen¹. In der Literatur sind eine passagere Erhöhung der Herzfrequenz, Sinusarrhythmien und/oder eine mögliche Zunahme von ventrikulären Extrasystolen beschrieben². Daten zum Einfluss einer Cryoballoon-Pulmonalvenenisolation (CB-PVI) auf die Inzidenz von ventrikulären Extrasystolen liegen bisher nicht vor.

2.1 Das kardiale autonome Nervensystem

Das autonome Nervensystem besteht aus Sympathikus und Parasympathikus. Der kardiale Anteil des autonomen Nervensystems wird in extrinsische und intrinsische Ganglien unterteilt³. Die Regulation dieses Nervensystems erfolgt durch afferente Signale von der Niere, der Barorezeptoren, intrakardialer Ganglien-Plexi sowie des Glomus caroticum⁴. Von der Niere ausgehend ziehen afferente nicht-myelinisierte Fasern zum zentralen Nervensystem, die sensorische Informationen transportieren. In der Arteria carotis befinden sich Barorezeptoren, die durch den sogenannten Baroreflex den Sympathikus und Parasympathikus modulieren und auf diese Weise zu verminderten Blutdruckveränderungen führen. Ein Blutdruckanstieg wird von den Rezeptoren im Glomus caroticum wahrgenommen, die daraufhin die Sympathikus-Aktivität vermindern und so zu einer Abnahme des Blutdrucks führen⁵. Das Glomus caroticum setzt sich aus Chemorezeptoren auf der Arteria carotis externa nahe der Karotisbifurkation zusammen. Über den Nucleus tractus solitarii und die rostrale venterolaterale Medulla oblongata kommt es zu einer Stimulation des Sympathikotonus und dadurch zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Atemfrequenz⁶. In Abbildung 1 wird eine schematische Darstellung des kardialen autonomen Nervensystems, aufgeteilt auf drei Ebenen, gezeigt. Ebene 1 umfasst höhere kortikale Zentren sowie den Hirnstamm und das Rückenmark. Ebene 2 umfasst alle intrathorakalen extrakardialen Neuronen (einschließlich der Ganglien stellata) und Ebene 3 alle intrinsischen kardialen Ganglien. Afferenzen innerhalb des Herzens und des Kreislaufs liefern sensorische Signale an die Ebenen 1 und 2 zur Verarbeitung.

Auf diese Weise hängt die Erregbarkeit der efferenten kardialen parasymphatischen oder sympathischen Bahnen von tonischen Inputs auf mehreren Ebenen im Gehirn, im Rückenmark und in den extrinsischen und intrinsischen Herzganglien ab⁷.

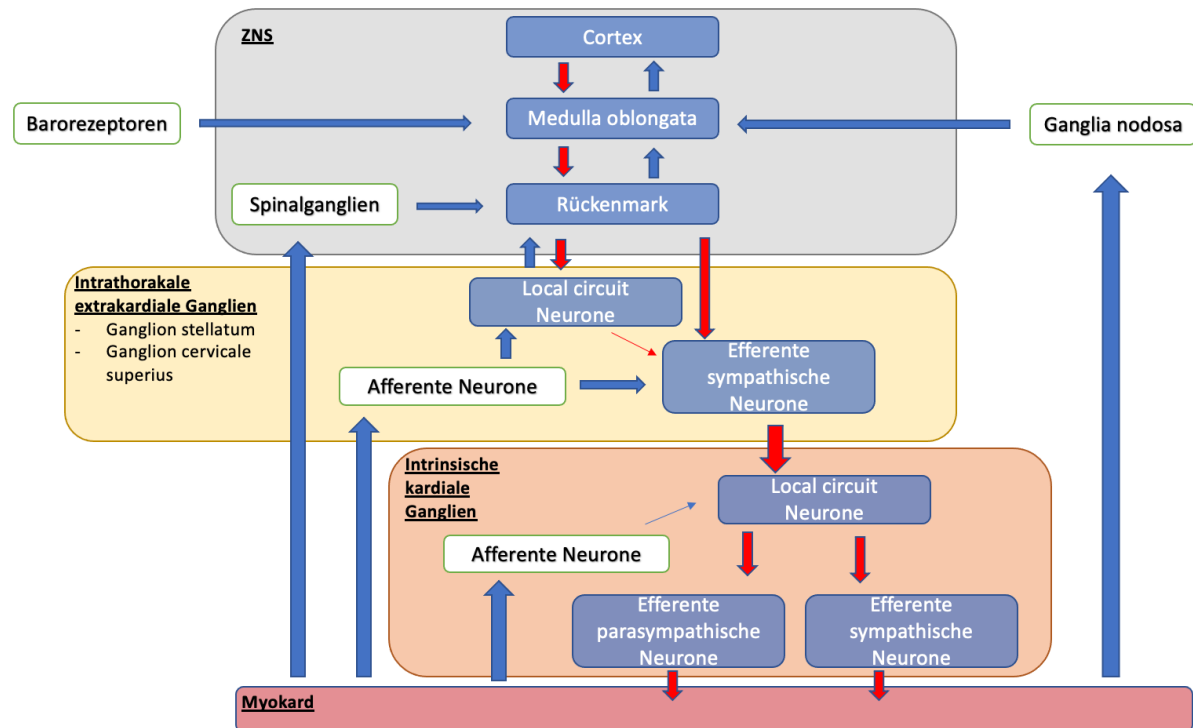


Abb. 2: schematische Darstellung des kardialen autonomen Nervensystems. (Blau = afferent, rot = efferent). Modifiziert nach Herring et al.⁷

2.1.1 Aufbau des kardialen autonomen Nervensystems

Das kardiale autonome Nervensystem setzt sich zusammen aus³:

- a) Das extrinsische Nervensystem
- b) Das intrinsische Nervensystem
- c) Ganglionierte Plexi

2.1.1.1 Das extrinsische kardiale Nervensystem

Das extrinsische kardiale Nervensystem besteht aus Fasern des linken Ganglion stellatum sowie des linken thorakalen Nervus vagus, die Verbindungen zwischen dem Herzen und dem Nervensystem herstellen^{8,9}. Die sympathischen Fasern entspringen aus den großen autonomen Ganglien entlang des zervikalen und thorakalen Rückenmarks. Die parasympathischen sind Teil des Nervus vagus¹⁰. Zu

den autonomen Ganglien des Sympathikus zählen die oberen zervikalen und thorakalen Ganglien sowie das Ganglion stellatum¹¹. Eine sympathische Stimulation des Herzens aktiviert postganglionäre Fasern im Sinusknoten, AV-Knoten und im kontraktile Gewebe. Je nachdem, ob der linke oder rechte sympathische Nerv stimuliert wird, kommt es zu heterogenen Effekten auf die Ventrikel. Die parasympathische Innervation entspringt überwiegend aus dem dorsalen motorischen Kern, dem Nucleus ambiguus aus der Medulla oblongata. Parasympathische präganglionäre Nervenfasern verlaufen fast ausschließlich innerhalb des Nervus vagus. Der Hauptanteil der vagalen Fasern laufen in einem Fettpolster zwischen der Vena cava superior und der Aorta auf dem Weg zum Sinus- und AV-Knoten zusammen¹². Das extrinsische kardiale Nervensystem spielt eine große Rolle in der Pathophysiologie des Vorhofflimmerns¹⁰.

2.1.1.2 Das intrinsische kardiale Nervensystem

Das intrinsische kardiale Nervensystem wird im gesamten Herzen aus zahlreichen Ganglien gebildet, die sich jeweils aus 200-1000 Neuronen zusammensetzen^{13,14}. Die überwiegende Mehrheit dieser Ganglien sind in epikardial liegende ganglionierte Plexi (GP) organisiert¹³. Das Nervensystem wird anatomisch aus dem superioren linken GP und dem Marshall-Ligament gebildet⁹ und bildet ein komplexes Netzwerk, vor allem in den epikardialen Fettpolstern sowie den verbundenen Ganglien und Axonen aus diesen GP¹³, die sich nahe der Einmündung des linken Vorhofs und den Pulmonalvenen befinden¹⁵. Dies ist der Bereich, der bei einer Pulmonalvenenisolation ablatiert wird. Sympathische Fasern innervieren postganglionär direkt das Myokard und präganglionär Synapsen auf intrinsischen Ganglien. Die intrinsischen kardialen Nerven befinden sich vor allem im Atrium und sind an der atrialen Arrhythmogenese beteiligt⁸. Parasympathische Fasern bilden Synapsen in den kardialen Ganglien³.

2.1.1.3 Ganglionierte Plexi

Das kardiale intrinsische Nervensystem besteht vor allem aus ganglionierten Plexi (GP), die sich im gesamten Herzen befinden. Die höchste Dichte dieser autonomen Innervation findet sich zwischen Pulmonalvenen und linkem Atrium¹⁰. Hier befinden sich nah aneinander lokalisierte adrenerge und cholinerge Nerven¹⁶. Die GP fungieren als eine Art zusammenwirkendes System zwischen dem extrinsischen

und intrinsischen kardialen autonomen Nervensystem¹³. Zur genauen Identifizierung der GP an den anatomischen Lokalisationen kann eine Hochfrequenzstimulation mit 20Hz durchgeführt werden^{17,18}. Fettpolster, die autonome Ganglien beinhalten, erscheinen als blassweißer Bereich unter der epikardialen Oberfläche¹⁹. Die Abbildung 2 zeigt den rechten und linken Vorhof sowie die Entstehung von VHF durch Reentry-Kreisläufe. Hierbei werden die GP-Lokalisationen gelb dargestellt, die hier deutlichen Bezug zu den Pulmonalvenen aufweisen.

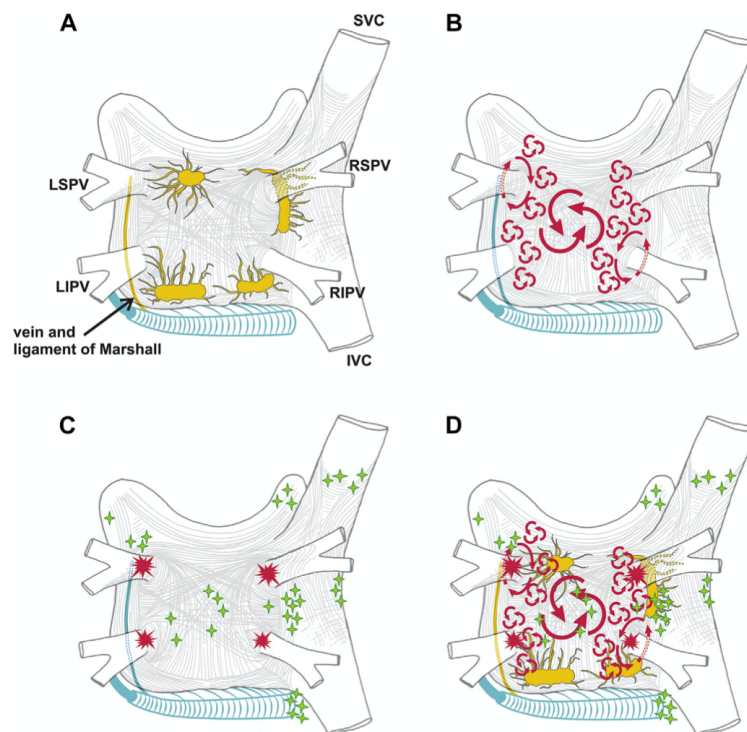


Abb. 3: Die Abbildung 1 A-D zeigt die Hinterwand des linken Atriums sowie die möglichen Mechanismen von Vorhofflimmern. In grau sind die Muskelfasern dargestellt, in blau der Koronarsinus, die Vene und das Marshall-Ligament. A: Die gelben Strukturen zeigen die 5 Haupt-Ganglion-Plexus und Axone im Vorhof, bestehend aus dem superioren und inferioren linken GP, dem anterioren und inferioren rechten GP sowie dem Marshall-Ligament. B: Hier werden die großen und kleinen Reentry-Wellen, die eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Vorhofflimmern spielen, gezeigt. C: In grün sind die häufigsten Ursprünge von nicht-Pulmonalvenen-Triggern und in Rot von Pulmonalvenen-Auslösern dargestellt. D: Zusammensetzung der in A-C dargestellten Strukturen.²⁰

Abkürzungen: LSPV: links superiore Pulmonalvene, LIPV: links inferiore Pulmonalvene, RSPV: rechts superiore Pulmonalvene, RIPV: rechts inferiore Pulmonalvene, IVC: Vena cava inferior, SVC: Vena cava superior

Anhand der anatomischen Lage können die GPs unterteilt werden: Armour et al. konnte kardiale GPs links- und rechtskoronar sowie um die Wurzel der Aorta ascendens und des Truncus pulmonalis aufzeigen.¹³ Von hier ziehen Fasern über die Vorhöfe auf die anteriore und posteriore Seite in Richtung der Herzspitze. Diese

erreichen sowohl die myokardialen Zellen der Vorhöfe als auch das Myokard des Septums und der Ventrikel.²¹ Es können insgesamt fünf atriale und fünf ventrikuläre GPs unterschieden werden.¹³ Zu den atrialen GPs zählen: superiorer rechtsatrialer GP im Bereich des Ostium der Vena cava superior, superiorer linksatrialer GP zwischen den Pulmonalvenen, posteriorer rechtsatrialer GP auf der Hinterseite des rechten Vorhofs, posteromedialer linksatrialer GP auf der posteromedialen Oberfläche des linken Vorhofs und posterolateraler linksatrialer GP im Sulcus atrioventricularis¹³.

Die ventrikulären GPs werden unterteilt in: Aortenwurzel-GP, anteriorer absteigender GP im Bereich des Ramus interventricularis anterior, posteriorer absteigender GP im Bereich des Ramus interventricularis posterior, rechtmarginaler GP auf der rechtsventrikulären Wand unterhalb des Koronarsinus und linksmarginaler GP unterhalb des Koronarsinus und des linken Herzohres¹³.

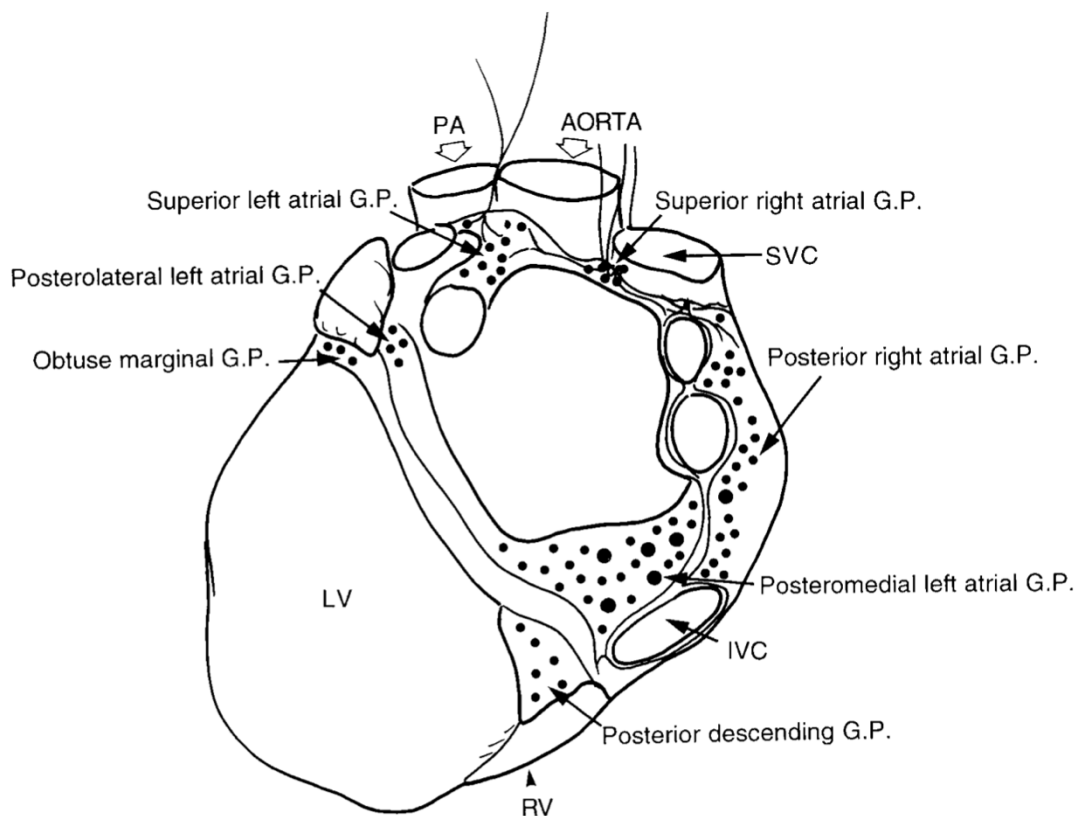


Abb. 4: Darstellung der Basis des linken Ventrikels, des linken Atriums und der großen Gefäße mit den hinteren Vorhof- und Ventrikलगanglien (Aufsicht von unten) verdeutlicht. Vena cava superior (SVC), Vena cava inferior (IVC), rechter Ventrikel (RV) und linker Ventrikel (LV)¹³

2.2 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung weltweit²² und geht mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität einher. Es ist mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz oder einen Schlaganfall assoziiert. Zur Diagnosestellung des Vorhofflimmerns wird eine 12-Kanal- oder 1-Kanal-EKG-Aufzeichnung benötigt, auf der über einen Zeitraum von 30 Sekunden oder absolut arrhythmische R-R-Intervalle mit fehlenden bzw. nicht eindeutig abgrenzbaren P-Wellen sichtbar sind²³. Anhand der Klinik, der EKG-Aufzeichnung und der Dauer des VHF kann eine Einteilung in paroxysmales, persistierendes, langanhaltend persistierendes sowie permanentes VHF vorgenommen werden.

Form des Vorhofflimmerns (VHF)	Definition
Erstmals diagnostiziertes VHF	Bisher noch nicht diagnostiziertes VHF
Paroxysmales VHF	VHF mit einer kontinuierlichen Dauer von maximal 7 Tagen. Endet meist innerhalb von 48h ohne Intervention
Persistierendes VHF	Länger als 7 Tage andauerndes VHF
Langanhaltend persistierendes VHF	Durchgehendes VHF für mind. 1 Jahr
Permanentes VHF	Durchgehendes und vom Arzt sowie Patienten akzeptiertes VHF ohne Einleitung von Rhythmus-erhaltenden Maßnahmen

Tabelle 1: Einteilung des Vorhofflimmerns gemäß den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)²⁴

Vorhofflimmern ist multifaktoriell bedingt und kann zu einem atrialen Remodeling im Sinne einer atrialen Kardiomyopathie führen²⁵. Im Jahr 1994 beschrieb Haissaguerre et al. auf pathophysiologischer Ebene die ektopen Trigger aus den Pulmonalvenen des linken Atriums als Initiation von Vorhofflimmern²⁶. Es gibt anatomisch vier Pulmonalvenen, von denen sich jeweils zwei rechts (right superior pulmonary vein = RSPV, right inferior pulmonary vein = RIPV) und zwei links (left superior pulmonary vein = LSPV und left inferior pulmonary vein = LIPV) befinden. Über die Pulmonalvenen wird das oxygenierte Blut aus der Lunge in das linke Atrium und weiter in den linken Ventrikel und den Körperkreislauf transportiert. In einer weiteren Studie konnte Haissaguerre 65 Foci nachgewiesen, davon 31 in der LSPV, 11 in der LIPV, 17 in der RSPV und sechs in der RIPV, die VHF auslösten²⁷.

Es handelt sich hierbei um eine Pionierarbeit. Heute ist die Pulmonalvenenisolation (alle vier Lungenvenen) der Grundstein jeder Vorhofflimmerablation. Bisher konnte in randomisierten Studien nur die PVI als effektiv nachgewiesen werden - andere Ablationsstrategien nicht.

2.3 Therapieoptionen

Gemäß der Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird die Therapie des VHF in vier Säulen unterteilt: Lifestyle-Modifikation, Antikoagulation zur Schlaganfallprophylaxe als prognostische Maßnahmen sowie Rhythmus- und Frequenzkontrolle als symptomatische Maßnahmen²⁴.

2.3.1 Medikamentöse Therapie

Bei der medikamentösen Therapie des Vorhofflimmerns wird zwischen der Frequenzkontrolle und der Rhythmuskontrolle unterschieden. Wichtigstes Therapieziel ist hierbei, das Schlaganfallrisiko zu minimieren. Anhand des sogenannten CHA₂DS₂-VASc-Score (siehe Tabelle 2) wird das individuelle jährliche Schlaganfallrisiko berechnet und unter Abwägung des Blutungsrisikos die Indikation zur oralen Antikoagulation gestellt. Eine orale Antikoagulation sollte laut Leitlinien bei Männern ab ≥ 2 Punkten und bei Frauen ≥ 3 Punkten eingeleitet werden. Bei fehlenden Risikofaktoren kann auf eine Antikoagulation verzichtet werden. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bzw. 2 sollte eine Antikoagulation mit dem Patienten diskutiert werden und wird bei niedrigem Blutungsrisiko favorisiert²⁴.

<u>CHA₂DS₂VASc-Risikofaktor</u>	<u>Punkte</u>
Herzinsuffizienz	+1
(Arterielle) Hypertonie, RR >140/90 mmHg in Ruhe oder antihypertensive Therapie	+1
Alter ≥ 75 Jahre	+2
Diabetes mellitus	+1
Vorangegangener Schlaganfall, TIA oder Thrombembolie	+2
Gefäßerkrankungen (früherer Myokardinfarkt, pAVK, Thrombembolie)	+1
Alter 65-74 Jahre	+1
Weibliches Geschlecht	+1
Jährliches Risiko	1 Punkt -> 1% Schlaganfallrisiko/Jahr 2 Punkte -> 2% Schlaganfallrisiko/Jahr 3 Punkte -> 3% Schlaganfallrisiko/Jahr 4 Punkte -> 4% Schlaganfallrisiko/Jahr 5 Punkte -> 7% Schlaganfallrisiko/Jahr 6 Punkte -> 10% Schlaganfallrisiko/Jahr

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score, klinische Risikofaktoren für Schlaganfall^{24,28}

Zur Antikoagulation werden direkte orale Antikoagulantien empfohlen. Nur bei Kunstklappenersatz oder wenigen anderen Indikation wird derzeit noch eine Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten empfohlen.

Frequenzkontrolle:

Die Frequenzkontrolle dient der Linderung von Symptomen und kann mit mehreren Medikamentengruppen erreicht werden²³. Dazu werden Beta-Blocker, Digitalispräparate, die Kalziumantagonisten vom Verapamil- oder Diltiazem-Typ oder eine Kombinationstherapie aus den vorher genannten Substanzen eingesetzt²⁴. In mehreren Studien konnte keine optimale Herzfrequenz als Ziel der Therapie gefunden werden, sodass sich an einer milden Frequenzkontrolle

orientiert werden soll. Beta-Blocker werden in der Regel als Erstlinientherapie eingesetzt^{23,24}.

Rhythmuskontrolle:

Bei der Wiederherstellung sowie dem Erhalt des Sinusrhythmus werden beim persistierenden und paroxysmalen Vorhofflimmern in erster Linie Beta-Blocker, Antiarrhythmika der Klasse I und III sowie Dronedaron (Amiodaronderivat) eingesetzt. Neben der reinen medikamentösen Rhythmuskontrolle werden auch Kombinationen aus Kardioversion, Medikamenteneinnahme sowie Katheterablation verbunden mit einer Antikoagulation sowie Lifestyle-Veränderungen empfohlen²³.

2.3.2 Pulmonalvenenisolation

Bei der Pulmonalvenenisolation (PVI) handelt es sich um ein interventionelles Verfahren zur Rhythmuskontrolle von Vorhofflimmern. Ziel ist die elektrische Isolation aller Pulmonalvenen.

Es gibt zwei Ablationstechniken, die sich in der Energiequelle und der Art der Anwendung unterscheiden. Die gebräuchlichste Methode ist die Verwendung von punktuell appliziertem Radiofrequenzstrom, der zu einer Zellnekrose durch Gewebeerwärmung führt. Die zweite Methode ist die Verwendung von Kälte, die mit einem Ballon appliziert wird und zu einer Nekrose durch Gefrieren führt, wie in Abbildung 4 im direktem Vergleich dargestellt. Die Radiofrequenzablation bei Vorhofflimmern erfordert nur einen begrenzten Einsatz von Fluoroskopie, da die Katheterführung mit Hilfe eines elektroanatomischen Mapping-Systems erfolgt. Außerdem erlaubt sie über die PVI hinaus die Anlage weiterer Ablationslinien. Die Kryoablation bei Vorhofflimmern erfordert eine fluoroskopische Kontrolle, um den Ballonkatheter an den Lungenvenen zu positionieren²⁹.

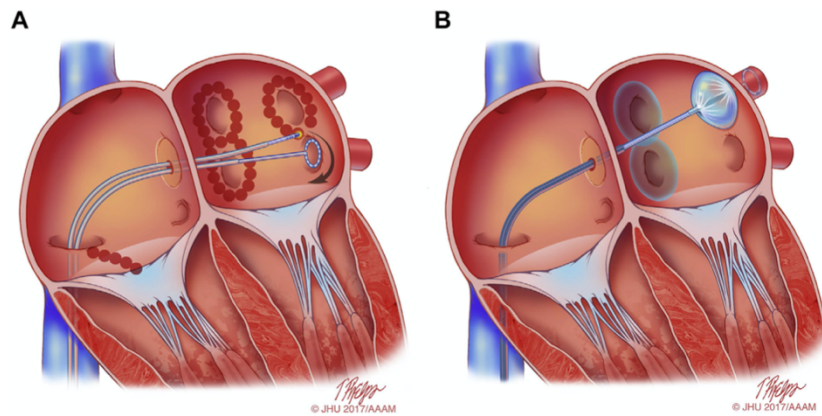


Abb. 5: aus 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE; Darstellung der Radiofrequenzablation (A) sowie der Kryoablation (B). A zeigt eine typische „wide-area“-Läsion verursacht durch Radiofrequenzablation. Hierbei wird das Muster einer „8“ um die rechten und linken Pulmonalvenen mittels Radiofrequenzstrom appliziert. B zeigt die Verwendung des Kryoablationsverfahrens. Die rechte Pulmonalvene ist in dieser Darstellung bereits ablatiert, der Katheter befindet sich aktuell an der linken oberen Pulmonalvene²⁰.

Die Pulmonalvenenisolation wirkt sich auf den sympathischen und parasympathischen Schenkel des autonomen Nervensystems des Herzens aus. Durch eine vagale Reizung kommt es zu einer verlangsamten HF, eine beschleunigte HF ist bei sympathischer Aktivität zu beobachten¹. Akut können bei der PVI ein Anstieg der Basis Herzfrequenz, eine Verringerung der respiratorischen Sinusarrhythmie oder häufige vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen festgestellt werden, die u.a. durch den direkten Kontakt zu den Ganglien bedingt sind. Der Effekt, der durch den Radiofrequenzstrom während der PVI auf das autonome Nervensystem ausgeübt wird, ist akut und bildet sich nach einiger Zeit wieder zurück^{2,30}. Dabei werden als mögliche Ursachen ein kurzzeitiger periprozeduraler physiologischer Stress, „Betäubung“ der neuronalen Strukturen durch den elektrischen Strom, passagere Gewebeveränderungen wie Entzündungen oder Ödeme durch die Ablation sowie die lokale Zerstörung von Axonen in unmittelbarer Nähe der Pulmonalvenenostien diskutiert¹⁴. Außerdem kann die Modulation des autonomen Nervensystems durch Schädigung der atrialseitigen GP das Auftreten von frühzeitigen ventrikulären Depolarisationen im Ausflusstrakt begünstigen^{31,21}. Pappone et al. konnte 2004 nachweisen, dass 34% der Patienten eine vagale Reaktion während einer PVI zeigten³². Laut Kocovic et al. wurde mehrfach gezeigt, dass ein Anstieg der HF und eine Senkung der Herzfrequenzvariabilität nach Ablation des AV-Knotens, posteroseptal und parahisian akzessorischer Bahnen auftritt. Einer der von ihnen diskutierten Mechanismen könnte ein vorübergehender

parasympathischer neuronaler Entzug sein, der diese Herzfrequenzeffekte verursacht, sobald Radiofrequenzstrom an bzw. um diese Pfade herum appliziert wird³³. Diese Reaktionen traten meistens während der Radiofrequenzablation am kranialen Ostium der linken superioren Pulmonalvene und des linken Atriums sowie am posteroinferioren Ostium zwischen der linken inferioren Pulmonalvene und dem linken Atrium auf. Dies sind zwei anatomische Lokalisationen, an denen sich linksseitig atriale GPs befinden^{13,34}. Auch ohne das Vorliegen einer Sinusknotendysfunktion kann es während einer PVI durch eine vagale Reaktion zu passageren Sinusbradykardien, Pausen oder einem intermittierendem AV-Block. Diese vagalen Reflexe reduzieren aufgrund der GP die parasympathische Aktivität und steigern so die Herzfrequenz nach der Intervention^{32,35}.

2.3.3 Beeinflussung des autonomen Nervensystems zur Behandlung von Vorhofflimmern

Neben der Verwendung von Antiarrhythmika sowie der PVI gibt es Methoden, die das autonome Nervensystem direkt beeinflussen. Dazu gehört die Ablation von GPs oder des N. vagus, renale sympathische Denervation, zervikale vagale Nervenstimulation, Baroreflexstimulation, kutane Stimulation sowie biologische Therapien. Durch die Stimulation des autonomen Nervensystems können dessen Aktivität moduliert und Arrhythmien behandelt werden^{36,37}. Während der Intervention kann die Analyse der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks Auskunft über die jeweilige Modulation der kardialen vagalen bzw. kardialen sympathischen sowie peripheren sympathischen Nervenaktivitäten geben³⁸. Kurzzeitig auftretende Herzfrequenz-Schwankungen sind eine direkte Antwort des Herzens auf eine veränderte Modulation der kardialen autonomen Aktivität³⁶.

2.3.3.1 GP-Ablation

Die erste GP-Mapping-Technik für die Behandlung von VHF wurde von Pachon et al. im Jahr 2004 beschrieben³⁹. Während einer weiten umlaufenden PVI mit einer großen antralen linearen Läsion kann es häufig zu einer als „Kollateralschaden“ bezeichneten GP-Ablation kommen³². Eine GP-Ablation kann auch gewollt durchgeführt werden. Katritsis et. al zeigten eine höhere Erfolgsrate bei Kombination einer GP-Ablation mit einer PVI bei Patienten mit paroxysmalen VHF mit 74%, im Vergleich dazu lag bei ihrem Patientenkollektiv die Rate einer erfolgreichen Behebung des VHF bei einer alleinigen PVI bei 56% und bei einer

alleinigen GP-Ablation bei 48%³⁶. Bei den Patienten wurden vagale Reaktionen wie eine Vagus-vermittelte Bradykardie oder eine Asystolie auf die Aktivität des intrinsischen autonomen Nervensystems des Herzens und/oder der Denervation zurückgeführt¹⁵. Pappone et al. stellten die Hypothese auf, dass das Auftreten einer Bradykardie auf eine Stimulation des N. vagus zurückzuführen sei, während die Beendigung der Bradykardie bei fortgesetzter Radiofrequenzstimulation auf eine vagale Denervation hindeute³². Die höchste Dichte an autonomer Innervation kann an der posterioren Wand des linken Atriums bzw. am pulmonalen Venen-Arterien-Übergang gefunden werden¹⁴. Anatomisch betrachtet befinden sich die wichtigsten atrialen GPs in enger Verbindung zu den PVs und innervieren jeweils eine dieser GPs sowie das umgebende atriale Myokard^{13,14}. Die GPs können während der elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) durch Anwendung einer Hochfrequenzstimulation (HFS) mit 20Hz an den jeweiligen anatomischen Stellen identifiziert werden^{17,18}. Eine positive Reaktion wird als eine Erhöhung des R-R-Intervalls um über 50% während des VHF beschrieben¹⁸. Eine autonome Denervation tritt häufig nach einer PVI auf und ist mit einem verminderten Risiko eines erneuten Auftretens von VHF verbunden^{16,32,35,40,41}.

Laut Lemola et al. werden durch die Ablation der autonomen Ganglien nahe der PV-Ostien die Auswirkungen der vagalen Aktivierung stark abgeschwächt, die Aktivierungsfrequenz verringert und die Aufrechterhaltung von vagalem VHF verhindert¹⁹.

2.4 Ventrikuläre Extrasystolen

2.4.1 Definition und Einteilung

Ventrikuläre Extrasystolen sind frühe Depolarisationen von Kardiomyozyten, die einen ventrikulären Ursprung haben und vor allem durch eine Störung der Impulsbildung (Automatie oder getriggerte Aktivität) oder durch Reentry-Mechanismen verursacht werden⁴². Sie zeigen sich im EKG durch ein verfrühtes Auftreten des QRS-Komplexes, der verbreitert ist (> 110 ms) sowie durch das Fehlen der P-Welle⁴³. Die VES können anhand ihrer Lokalisation unterteilt werden, was im EKG sichtbar wird. Monomorphe VES haben einen einzigen Ursprung. Polymorphe VES-Morphologien gehen von mehreren verschiedenen Lokalisationen aus⁴⁴.

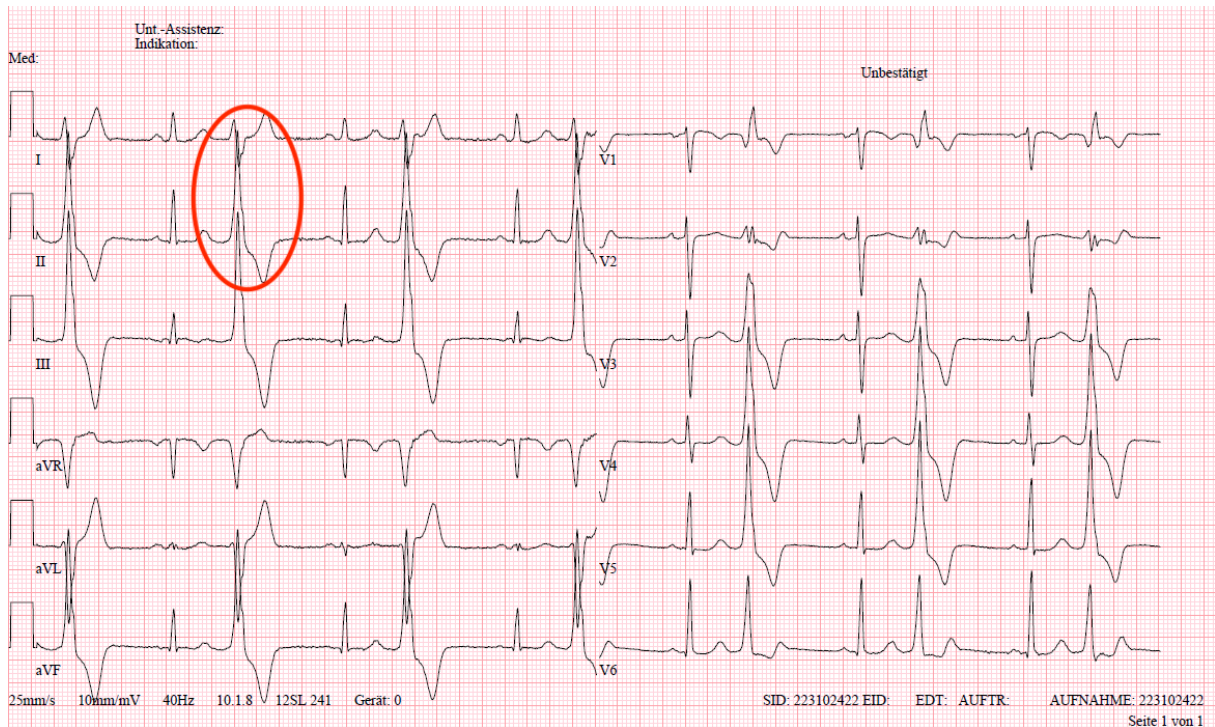


Abb. 6: EKG mit ventrikulären Extrasystolen (roter Kreis)

Der Mechanismus und Ursprung sind vom Vorliegen einer organischen Herzerkrankung abhängig. Bei Herzgesunden zeigen sich meist monomorphe VES mit Ursprung im rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT, zu 80%)⁴⁵. Sie entwickeln sich zumeist durch eine Katecholamin-getriggerte Aktivität, die in der Therapie sehr gut auf Beta-Blocker ansprechen⁴⁶. Die restlichen 20% der monomorphen VES bei Herzgesunden sind idiopathisch und stammen aus dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT), dem Sinus Valsalvae, den Pulmonalarterien oder dem interventrikulären Septum⁴⁵. Diese Art der VES sind benigne und mit einer sehr guten Prognose verbunden. Die polymorphen VES werden als eher maligne angesehen⁴⁷.

2.4.2 Prävalenz

Die Prävalenz von VES ohne das Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung liegt zwischen 0 und 58%⁴⁸, die Ätiologie ist unterschiedlich: Bei Patienten bis zum 40. Lebensjahr sind die VES v.a. idiopathischer Genese, bei Patienten ab dem 40. Lebensjahr vor allem bedingt durch die koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie und die Kardiomyopathie (insbesondere die dilatative Form)⁴⁹.

VES sind sowohl mit kardialen als auch mit extrakardialen Erkrankungen assoziiert. Zu den Herzerkrankungen zählen u.a. Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie

sowie linksventrikuläre Hypertrophie. Bei den extrakardialen Erkrankungen werden pulmonale oder thyreoidale Erkrankungen sowie der Konsum von Alkohol, Koffein, Beta-Blocker, Kokain oder Amphetamin beobachtet⁵⁰.

2.4.3 Pathophysiologie

VES können zu einem geringeren Schlagvolumen führen, da das Fehlen einer atrialen Kontraktion und eine verkürzte diastolische Zeit die ventrikuläre Füllung verringern⁵⁰. Darüber hinaus führt die umgekehrte Depolarisationsrichtung, die bei der Ektopie des Ausflusstrakts zu einer Kontraktion von der Basis zur Herzspitze führt, zu einer Dyssynchronität und einer weiteren ineffizienten Kontraktion⁵⁰. Dies kann zu Symptomen wie Schwindel führen. Häufige VES sind mit einer beeinträchtigten ventrikulären Relaxation verbunden und haben das Potential zum Umbau des myokardialen Gewebes^{51,52}.

2.4.4 Klinik und Diagnostik

Die meisten Patienten kommen mit Schwindel, Palpitationen oder es zeigen sich VES als Zufallsbefunde im Ruhe- oder Langzeit-EKG⁵³. Zur Diagnostik wird neben den genannten EKGs auch die Echokardiographie und das Belastungs-EKG sowie externe oder implantierbare Event-Recorder als längerfristige Rhythmusüberwachung verwendet^{53,54}. Ziel dieser diagnostischen Maßnahmen ist der Ausschluss einer zugrundeliegenden strukturellen Herzerkrankung⁵⁵.

2.4.5 Therapie

Zur Behandlung der VES gibt es verschiedene Ansätze. Betablocker oder Kalziumkanalblocker werden als erste Wahl bei VES mit Ursprung außerhalb des RVOT oder der linken Faszikel bevorzugt, da Flecainid proarrhythmogen wirken kann. Amiodaron ist mit seiner systemischen Toxizität nur eingeschränkt empfohlen und wird v.a. angesetzt, wenn die Ablation oder andere Medikamente versagen oder nicht eingesetzt werden können. Neben der medikamentösen Therapie gilt die Ablation der VES mittlerweile als Erstlinientherapie bei RVOT-Ursprung. Wenn das 12-Kanal-EKG einen starken Verdacht auf einen VES-Ursprung außerhalb des RVOT oder der linken Faszikel aufweist, ist die Empfehlung für eine Ablation geringer. Eine VES-Burden von 10 % wird als minimale Schwelle für die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion angesehen, wobei das Risiko hierfür bei einer

VES-Burden von 20 % höher ist. Daher wird in dieser Situation eine regelmäßige echokardiographische Kontrolle der LVEF empfohlen. Die VES-Burden nimmt oft spontan im Laufe der Zeit ab. Individuell, v.a. bei Patienten, die keine Überwachung und regelmäßige Kontrollen wünschen, kann eine Katheterablation in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einer VES-Burden von mehr als 10 % wird eine erneute Untersuchung empfohlen, wenn neue Symptome auftreten oder sich der Zustand des Patienten ändert⁵⁵.

2.4.6 VES aus dem rechtsventrikulären Ausflusstrakt (RVOT)/ linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT)

Ventrikuläre Tachykardien und VES aus dem RVOT treten bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung mit ungefähr 70-80% der Fälle auf und stellen somit die häufigste Lokalisation einer idiopathischen ventrikulären Arrhythmie dar^{56,57}. Die Patienten können hochsymptomatisch sein, aber die Arrhythmien sind meist Folge einer benignen Ursache^{58,59}.

Bei der Mehrheit der Patienten, die an einer strukturellen Herzerkrankung leiden, entstehen die VES im LVOT⁶⁰.

2.4.7 Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation ist eine sichere und wirksame Behandlungsmöglichkeit zur Reduktion der Symptome und Eliminierung von VES⁶¹⁻⁶³ und hat sich zu einer weitverbreiteten nicht-pharmakologischen Alternative etabliert⁵⁶. Bei Patienten mit idiopathischen monomorphen VES mit Ursprung in den kardialen Ausflusstrakten wird RFA bei hoher VES-Last im Zusammenhang mit einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) oder bei hochsymptomatischen Patienten trotz optimaler medikamentöser Therapie empfohlen⁶⁴.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische, nicht randomisierte Studie bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern, die sich zu einer erstmaligen (de-novo) Cryoballon-Pulmonalvenenisolation am Universitären Herzzentrum Lübeck zwischen Januar 2018 und Oktober 2019 vorstellten. Alle in die Analyse eingeschlossenen Patienten sind in das prospektive Lübecker Ablationsregister eingeschlossen und haben im Rahmen des Registers in eine Datenauswertung eingewilligt. Im Rahmen des Registers erfolgt eine Erfassung von patientenbezogenen Basisdaten sowie prozeduralen Daten des jeweiligen Eingriffs. Das minimale Follow-Up innerhalb des Ablationsregisters beträgt 12 Monate und erfolgt vor Ort oder telefonisch. Die Dateneingabe erfolgt pseudonymisiert im Centrax-System.

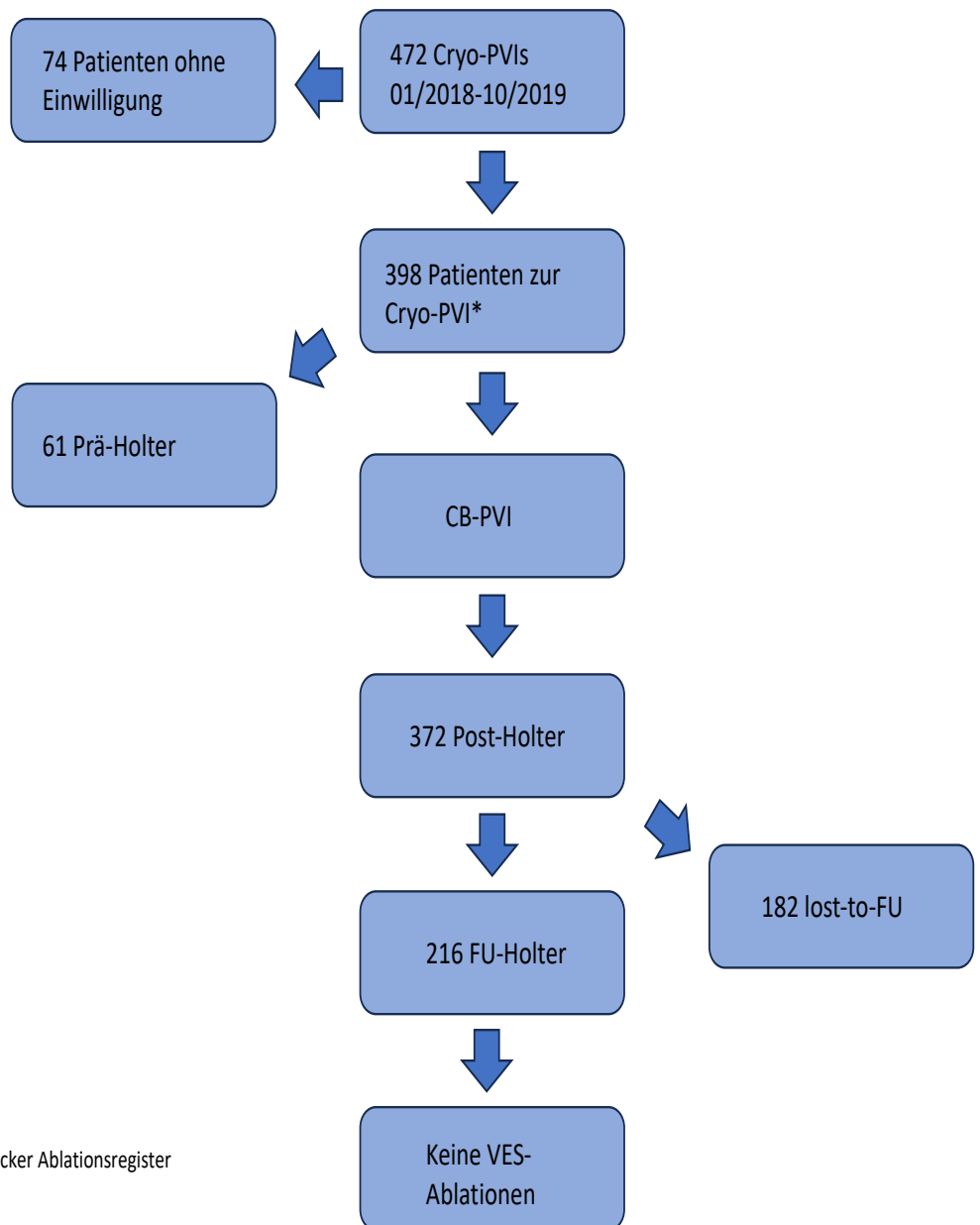


Abb. 10: Flow-Chart. Übersicht über die vorliegende Studie

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Lübecker Ablationsregister erfasst sämtliche Ablationsprozeduren, die am Universitären Herzzentrum des UKSH Campus Lübeck erfolgt sind. Für die vorliegende Arbeit wurden 398 Patienten zur Auswertung eingeschlossen, bei denen eine Cryoballon-Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern als Ersteingriff durchgeführt wurden. Der Einschlusszeitraum war vom 01. Januar 2018 bis 31. Oktober 2019. Patienten, die sich zur einer RF-PVI oder einer Re-Ablation vorstellten, wurden ebenso wie Patienten mit fehlender Einwilligung in das Lübecker Ablationsregister ausgeschlossen.

3.3 Datenerfassung

Allgemeine Patientencharakteristika wurden aus dem Lübecker Ablationsregister entnommen. Fehlende Daten und EKG-Parameter, die nicht innerhalb des Registers erfasst werden, wurden retrospektiv aus der elektronischen Patientenakte (Dedalus Orbis) erhoben. Patienten, die nicht ins Ablationsregister eingewilligt hatte, aber sich in dem oben genannten Zeitraum einer erstmaligen Cryo-PVI unterzogen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Um die Häufigkeit von ventrikulären Extrasystolen zu vergleichen, wurden jeweils vor sowie direkt nach der Ablation und 12 Monate nach der Intervention ein 24-Stunden-Langzeit-EKG aufgenommen und das Vorkommen von VES mit den Voruntersuchungen verglichen.

3.4 Endpunkte

Als Endpunkte waren der VES-Burden und die mittlere Herzfrequenz vor und nach Ablation sowie nach einem Follow-Up von 12 Monaten sowie die Notwendigkeit einer VES-Ablation innerhalb des Follow-Ups definiert.

3.5 Untersuchte Parameter

Für die Auswertung wurden neben der Patientencharakteristika folgende patientenbezogene Informationen dokumentiert: relevante Vorerkrankungen, Ausmaß einer kardialen Beeinträchtigung anhand der NYHA-Klassifikation (Stadium I – IV), echokardiographische Informationen über die Herzfunktion (Einschränkung der LVEF), Ruhe- und Langzeit-EKG vor, nach und 12 Monate nach der Ablation, der VES-Burden (in %) sowie die Medikation zum Zeitpunkt der Ablation.

3.6 Präprozedurale Vorbereitungen

Im Rahmen der präinterventionellen Vorbereitung erfolgte eine Anamnese und Erfassung der aktuellen Medikation in Bezug auf gerinnungshemmende Substanzen sowie eine körperliche Untersuchung. Im Rahmen des klinischen Standards erfolgte eine Blutentnahme mit Bestimmung der Gerinnungsparameter, der Schilddrüsen- (basales TSH) und Nierenwerte (Kreatinin, GFR), der Elektrolyte (Natrium und Kalium) sowie eines kleinen Blutbildes. Es wurde ein 12-Kanal-Ruhe-EKG und ein Langzeit-EKG über 24-72 Stunden zur Dokumentation des Vorhofflimmerns und eventueller ventrikulärer Extrasystolen aufgezeichnet. Zum Ausschluss intrakardialer Thromben wurde bei allen Patienten vor der PVI eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt⁶⁵. Die PVI erfolgte unter einer ununterbrochenen Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Zielwert für die Internationale Normalisierte Ratio [INR] von 2,0-3,0). Direkte orale Antikoagulantien (DOAK) wurden am Tag des Eingriffs pausiert und sechs Stunden nach der Intervention wieder aufgenommen.

3.7 Elektrophysiologische Untersuchung und Ablation

3.7.1 Ablation

Die Cryo-PVI erfolgte in tiefer Kardioanalgesedierung mit Midazolam, Fentanyl und Propofol. Alle Eingriffe wurden mit dem Cryoballon der vierten Generation (CB4) (Arctic Font Advanced Pro, 28mm, Medtronic) durchgeführt. Ein steuerbarer 7F-Dekapolarkatheter (7F Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) wurde im Koronarsinus platziert. Eine einzelne transeptale Punktion erfolgte unter fluoroskopischer Führung mit einer modifizierten Brockenborough-Technik und einer 8,5 F SL1-Schleuse (St Jude Medical, Inc., St Paul, MN, USA). Während der

Prozedur erfolgt nach der transeptalen Punktion die Gabe von Heparin mit dem Ziel einer aktivierten Clottingtime (ACT) von > 300 ms. Anschließend folgte eine selektive Angiographie der Pulmonalvenen. Im Anschluss wurde auf die CB-PVI Schleuse gewechselt und der CB in das linke Atrium vorgeschoben. Der CB wurde über einen spiralförmigen Mapping-Katheter (20 mm Achieve, Medtronic, Inc.) zur gewünschten Pulmonalvene geführt⁶⁶ und proximal des PV-Ostiums mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion am antralen Aspekt der Pulmonalvene aufgeblasen. Zur Überprüfung des vollständigen Verschlusses wurde Kontrastmittel durch das zentrale Lumen des Ballons injiziert. Zeigte sich eine vollständige Okklusion der einzelnen PV, folgte der Gefrierzyklus⁶⁷. Jeder Freeze („Gefrierapplikation“) dauerte 180 Sekunden. War die Zeit bis zur PVI länger als 60 Sekunden oder konnte keine PV-Isolationsaufzeichnung in Echtzeit erhalten werden, wurden nach Ermessen des Bedieners ein 240 Sekunden langer Freeze-Zyklus und ein weiterer 180 Sekunden langer Bonus-Freeze-Zyklus durchgeführt⁶⁸.

Zur Vermeidung von Ösophagusulzerationen durch die Cryotherapie erfolgte ein kontinuierliches Monitoring der Ösophagustemperatur mittels einer multipolaren Ösophagustemperatursonde (Sensitherm, St Jude Medical, Inc.; Circa, Circa Scientific, Inc.). Bei Erreichen einer intraluminaler Temperatur von 15°C erfolgte ein Abbruch des Freeze.

Während der Cryoablation der septalen (rechten) PVs wurde eine kontinuierliche Stimulation des Nervus phrenicus (PN) mit Hilfe eines in der oberen Hohlvene positionierten Diagnosekatheters (7F, Webster TM, Biosense Webster, Inc.) durchgeführt. Die Erfassung der Aktivität des Zwerchfellnervs wurde durch eine taktile Rückmeldung der Zwerchfellkontraktion sowie das Monitoring des sogenannten motorischen Aktionspotenzial (CMAP) überwacht. Die Kältemittelzufuhr wurde sofort gestoppt, wenn eine Schwächung oder ein Verlust der Zwerchfellbewegung festgestellt wurde oder die Amplitude des CMAP um 30 % abnahm⁶⁶.

Vor und nach der Ablation sowie während der Nachbeobachtung wurden keine spezifischen Tests des autonomen Nervensystems durchgeführt. Es handelte sich um eine retrospektive Auswertung der prospektiv erfassten Daten des Lübecker Ablationsregisters.

3.7.2 Postinterventionelles Monitoring/Prozedere

Nach erfolgter Ablation wurde nach 24-72 Stunden eine transthorakale und transösophageale Echokardiographie zum Ausschluss intrakardialer Thromben, die sich während der Ablation bilden könnten, oder eines Perikardergusses durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten mit Telemetrie und ambulanten 12-Kanal-EKG-Aufzeichnungen überwacht⁶⁵.

3.8 Nachsorge und Follow-Up

Alle Patienten wurden für 6 Wochen nach Ablation mit Protonenpumpeninhibitoren behandelt. Die VKA-Therapie wurde postinterventionell mit einem Ziel-INR von 2,0-3,0 fortgeführt. Eine bereits bestehende DOAK-Therapie wurde 6 Stunden nach dem Eingriff wieder aufgenommen. Die Antikoagulation wurde für mindestens 3 Monate und danach auf der Grundlage des CHA₂DS₂-VASC-Scores fortgesetzt⁶⁸. Alle Patienten erhielten für 3 Monate eine antiarrhythmische Therapie zur Vermeidung von Vorhofflimmerfrührezidiven in der Blankingzeit nach Ablation (90 Tage gemäß aktueller Definition).

Die klinische Nachuntersuchung einschließlich 12-Kanal- und 24-72-h-Langzeit-EKG wurde nach 12 Monaten in unserer Ambulanz oder bei den überweisenden Ärzten durchgeführt.

3.9 Statistische Analyse

Die Patientencharakteristika, die EKG-Daten sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse wurden mit Microsoft Excel Version 16.69 sowie SPSS Statistics 27.0 (IBM Cooperation) ausgewertet und erstellt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert \pm SD und kategoriale Variablen als Häufigkeit und Prozentsatz dargestellt. Zum Vergleich normalverteilter kontinuierlicher Variablen wurde der Student's t-Test verwendet. Numerische Variablen ohne Normalverteilung wurden mittels des Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert von $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die vorliegende Arbeit hat einen deskriptiven Charakter.

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 398 Patienten (161 Frauen, 41% Frauen) mit einem mittleren Alter von 66,8 Jahren (25;90 Jahre) in die Datenauswertung einbezogen. Ein 1-Jahres-Follow-Up lag bei 216/398 Patienten vor. Von 182 Patienten lag kein 12-Monats Follow-Up nach Ablation vor (lost-to FU). Der durchschnittliche Body-Mass-Index betrug $28,4 \pm 5,6$ kg/m². Bei 88 Patienten (22,1%) lag eine KHK vor. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug $52 \pm 9\%$. Ein kardiales implantierbares elektronische Gerät (CIED) war bei n = 38 Patienten der Studienkohorte vorhanden. Die detaillierten Patientenmerkmale sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Zum Zeitpunkt der PVI waren 384 von 398 Patienten voll antikoaguliert. Ein direktes orales Antikoagulans erhielten 301 Patienten, davon erhielten n = 150 Apixaban, n = 115 Rivaroxaban, n = 11 Dabigatran und n = 25 Edoxaban. Präinterventionell waren 113 von 398 (28,4%) Patienten auf eine antiarrhythmische Therapie mit einem Klasse Ic (Flecainid, Propafenon, n = 56) oder einem Klasse III (Amiodaron, n = 43) eingestellt (Tabelle 4). Bei drei Patienten erfolgte eine Therapie mit Dronedaron (n = 3) und bei 12 Patienten mit Sotalol (n = 12). 319 der 398 Patienten erhielten einen Betablocker (Tabelle 4).

Tabelle 3 **Patientencharakteristika (n = 398)**

Alter (Jahren)	66,8±11,4
Geschlecht, männlich, n (%)	237 (59)
BMI kg/ m ²	28,4±5,6
Arterielle Hypertonie, n (%)	272 (68,3)
Diabetes mellitus, n (%)	43 (10,8)
Myokardinfarkt, n (%)	27 (6,8)
Herzinsuffizienz, n (%)	316 (79,4)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	52,65±8,56
Koronare Herzkrankheit, n (%)	88 (22,1)
Kardiomyopathie, n (%)	24 (6,1)
Niereninsuffizienz, n (%)	35 (8,8)
Device, n (%)	39 (9,9)
1-Kammer-Schrittmacher, n (%)	1 (0,3)
2-Kammer-Schrittmacher, n (%)	20 (5,0)
CRT, n (%)	8 (2,0)
ICD, n (%)	9 (2,3)
Eventrekorder, n (%)	1 (0,3)

Tabelle 3: Darstellung der Parameter als Mittelwerte ±SD oder n (%).

Tabelle 4 **Präinterventionelle Medikation der Studienkohorte**

Wirkstoffgruppe	
Statine, n (%)	137 (34,4%)
ACE-Hemmer/AT1-Antagonisten, n (%)	208 (52,26%)
Beta-Blocker, n (%)	319 (80,2%)
Aldosteronantagonisten, n (%)	31 (7,8%)
ASS/Plavix/Ticagrelor, n (%)	32 (8,0%)
Apixaban, n (%)	150 (37,7%)
Rivaroxaban, n (%)	115 (38,9%)
Dabigatran, n (%)	11 (2,8%)
Marcumar, n (%)	40 (10,1%)
Edoxaban, n (%)	25 (6,3%)
NMH, n (%)	2 (0,5%)
Andere, n (%)	41 (10,3%)
Klasse Ic AAD (Flecainid, Propafenon), n (%)	56 (14,0%)
Amiodaron, n (%)	43 (10,8%)
Dronedaron, n (%)	3 (0,8%)
Sotalol, n (%)	12 (3,0%)
Digitalis, n (%)	19 (4,8%)

Die Werte sind n (%)

4.2 Ruhe-EKG und Holter-EKG im Vergleich

Von den insgesamt 398 Patienten lagen bei 386 Patienten ein prä- und bei 382 ein postinterventionelles Ruhe-EKG vor. Ein Holter-EKG war bei 61 Patienten prä-, bei

372 Patienten postinterventionell sowie bei 216 Patienten nach 12 Monaten vorhanden.

Die mediane Herzfrequenz (HR) im Ruhe-EKG betrug 78/min [40,198] vor der Cryo-PVI und 69/min [45;143] nach der Cryo-PVI (Tabelle 5, Abbildung 6). Eine Holter-EKG vor der Ablation lag nicht bei allen Patienten vor.

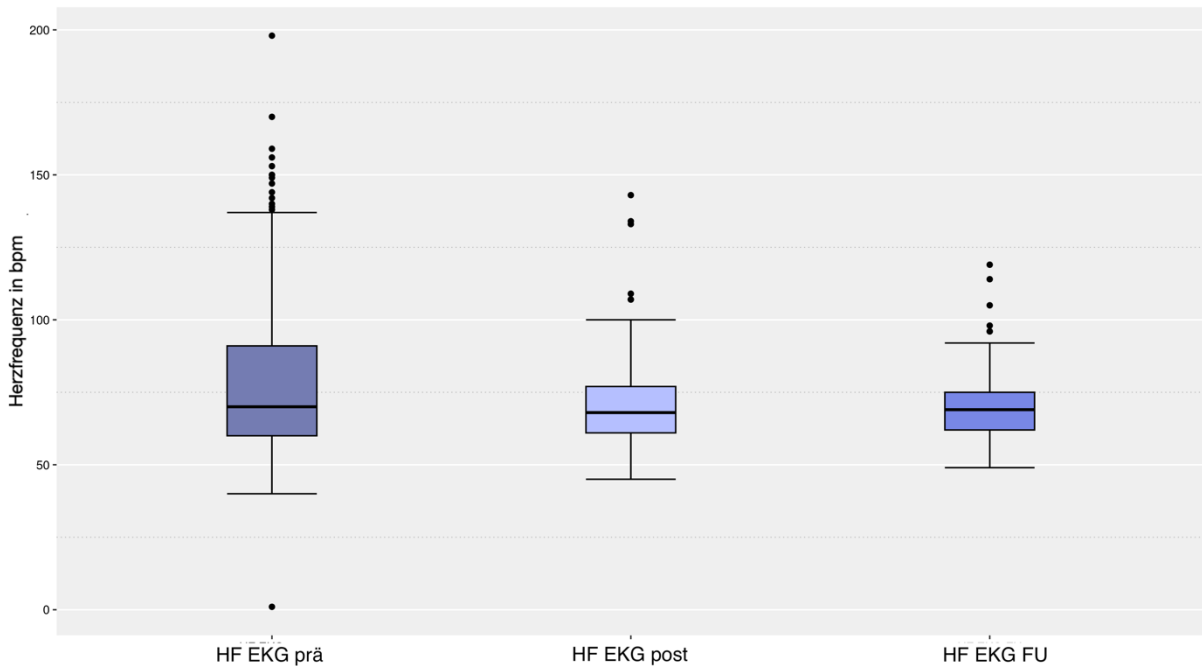


Abb. 7: Boxplot der mittleren Herzfrequenz prä-, postinterventionell sowie im Follow-Up
Abkürzungen: HF EKG prä: EKG vor CB-PVI, HF EKG post: EKG nach CB-PVI, HF EKG FU: EKG 12 Monate nach PVI

Der mediane VES-Burden im Holter betrug präinterventionell 1220/99922 Schläge (1,0% Burden), postinterventionell 615/78121 Schlägen (1,6% Burden) und im Follow-Up 844/110514 (1,0% Burden) und unterschied sich nicht signifikant (Abbildung 7; $p = 0,592$ für Burden prä- vs. post-Holter, $p = 0,849$ für prä- vs. FU-Holter).

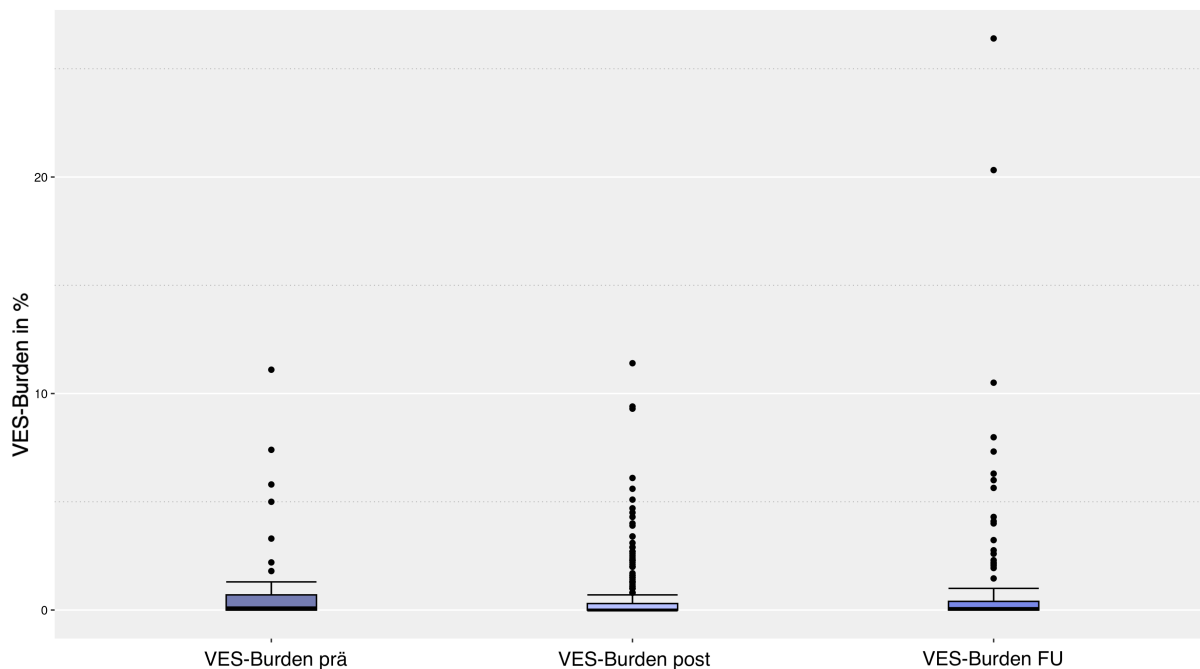


Abb. 8: Boxplot der VES-Burden vor und nach CB-PVI sowie im Follow-up
 Abkürzungen: VES-Burden prä: VES-Burden vor CB-PVI, VES-Burden post: VES-Burden nach CB-PVI, VES-Burden FU: VES-Burden nach CB-PVI im Follow-Up

Die 24-Stunden-EKGs nach CB-PVI zeigten eine mediane Herzfrequenz von 69/min (IQR: [57,4;267,4]) (Tabelle 8). Anhaltende ventrikuläre Tachykardien wurden bei keinem Patienten der Kohorte aufgezeichnet. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten wurde ein Abfall des VES-Burden von 1,58% in 24 Stunden auf 1,03 % in 24 Stunden beobachtet. Bei keinem der Patienten erfolgte innerhalb des 12-Monats-Follow-Ups eine Katheterablation aufgrund von symptomatischen ventrikulären Extrasystolen oder war eine neue medikamentöse antiarrhythmische Therapie notwendig.

Im Prä-Holter (n = 61) fand sich ein Sinusrhythmus bei 35 Patienten, ein Vorhofflimmern bei 23 Patienten sowie eine Schrittmacherstimulation bei 2 Patienten (Abb. 9, Tabelle 8).

Ein Sinusrhythmus fand sich im Post-Holter-EKG (n = 371) bei 341 Patienten, Vorhofflimmern bei 18 Patienten, eine atriale Tachykardie bei einem Patienten sowie eine Schrittmacherstimulation bei 12 Patienten. Im FU-Holter-EKG (n = 215, Abb. 9) wurden bei 202 Patienten ein Sinusrhythmus, bei 8 Patienten ein Vorhofflimmern und bei 6 Patienten eine Schrittmacherstimulation dokumentiert.

Die mittlere Herzfrequenz der Prä-Holter lag bei 71/min (54,9;114,9), der Post-Holter bei 69/min (57,4;93,7) und die der FU-Holter ebenfalls bei 69/min (53,3;108,8) (siehe Abbildung 10; p = 0,236 prä- vs. post-Holter, p = 0,702 post- vs. FU-Holter, p = 0,183 prä- vs. FU-Holter).

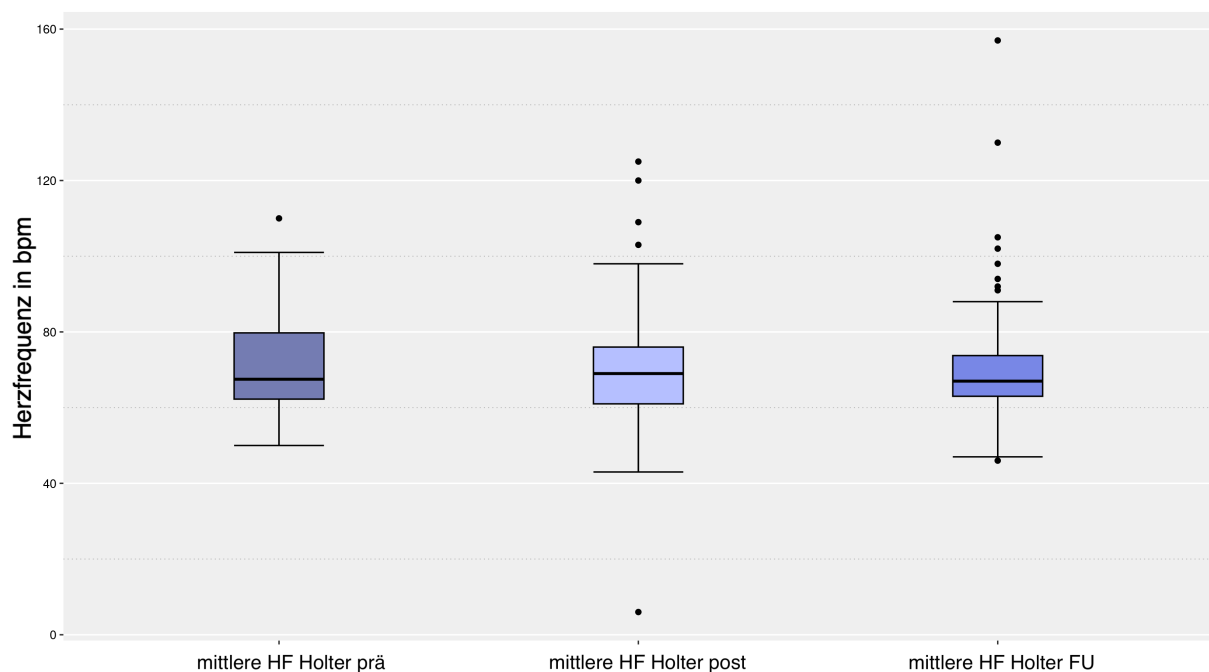


Abb. 9: Verteilung der mittleren Herzfrequenz im Langzeit-EKG vor und nach CB-PVI sowie im Follow-up

Abkürzungen

Tabelle 5 – Auswertung der Ruhe-EKGs vor und nach CB-PVI sowie im Follow-Up

	Prä-EKG	Post-EKG	FU-EKG
n	382 (16 fehlend)	384 (14 fehlend)	172 (226 fehlend)
Herzfrequenz pro min	78±26,2	69,7±12,97	69,9±11,3
Rhythmus n (%)			
Sinusrhythmus	210 (52,8)	356 (89,4)	157 (39,4)
Vorhofflimmern	150 (37,7)	8 (2,0)	6 (1,5)
Vorhofflattern	1 (0,3)	2 (0,5)	3 (0,8)
Atriale Tachykardie	11 (2,8)	1 (0,3)	1 (0,3)
Schrittmacher	14 (3,5)	15 (3,8)	9 (2,3)
Auftreten von VES, n (%)	33 (8,3)	31 (7,8)	10 (2,5)

Darstellung als Mittelwerte ±SDT oder n (%), je nach Fall

Tabelle 6 – Auswertung der Holter-EKGs vor und nach CB-PVI sowie im Follow-Up

	Prä-Holter	Post-Holter	FU-Holter
n	61 (337 fehlend)	371 (27 fehlend)	215 (183 fehlend)
Dauer in Minuten	2373,3±2683	1123,4±183	1750,9±1037,8
Mittlere HF	71,3/min±13,6	69,1/min±11,6	68,7/min±12,5
Min. HF	54,8/min±10,7	57,4/min±10	53,3/min±11,3
Max. HF	114,9/min±29,6	93,6/min±17,1	108,8/min±26,8
Rhythmus n (%)			
Sinusrhythmus	35 (84,9)	341 (85,7)	202 (93,5)
Vorhofflimmern	23 (5,8)	18 (4,5)	8 (3,7)
Vorhofflattern	0	0	0
Atriale Tachykardie	0	1 (0,3)	0
Schrittmacher	2 (0,5)	12 (3,0)	6 (2,8)
Anzahl VES	1220,86±2539	615,96±5154,4	844,46±2609,8
VES-Burden, %	0,962±2,2	1,58±21,5	1,03%±3,2

Die Werte sind Mittelwerte ±SDT oder n (%), je nach Fall

Abk.: HF = Herzfrequenz; Anzahl VES = Anzahl der während der EKG-Aufnahme gezählten VES

Im Vergleich der maximalen Herzfrequenz konnte ein signifikanter Unterschied zwischen präinterventionell und postinterventionell beschrieben werden ($p < 0,001$). Ebenfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der minimalen und maximalen Herzfrequenz postinterventionell sowie im FU-Holter (minimale HF $p < 0,001$; maximale HF $p < 0,001$).

In der Subgruppe der Patienten ohne eine antiarrhythmische Therapie vor Ablation zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der mittleren Herzfrequenz im Holter vor ($n = 40$) und nach Ablation ($n = 270$) ($p < 0,001$). Die mittlere Herzfrequenz

präinterventionell lag bei 71,53/min, postinterventionell bei 68,64/min. Die VES-Burden in dieser Subgruppe zeigte ebenfalls einen signifikanten Unterschied (0,47% präinterventionell vs. 1,97% postinterventionell, $p < 0,001$).

5 Diskussion

Zusammenfassend konnten wir in der hier durchgeführten Registerstudie zeigen, dass bei Patienten, die sich einer Denovo-CB-PVI unterziehen 1. kein klinisch relevanter Anstieg des VES-Burden nach PVI im Sinne einer Modulation des autonomen Nervensystems zu verzeichnen war, 2. keine VES-Ablation innerhalb von 12 Monaten nach der Index-PVI notwendig erfolgte und 3. kein klinisch und statistisch signifikanter Unterschied zwischen der medianen Herzfrequenz prä- sowie postinterventionell oder im Follow-Up beobachtet werden konnte. Einzig fiel ein statistisch signifikanter Unterschied der maximalen Herzfrequenz zwischen der prä-, postinterventionellen sowie der Follow-Up-Holter auf. Die klinische Relevanz bleibt offen.

5.1 Akuter vs. chronischer Effekt der Cryo-PVI auf das autonome kardiale Nervensystem

In der von uns durchgeführten Studie handelt es sich um ein Kollektiv von relativ jungen, gesunden Patienten mit einer durchschnittlichen Ejektionsfraktion von 53%. Nur 6% der Patienten wiesen eine Kardiomyopathie und 22% eine koronare Herzerkrankung auf. Das Vorliegen eines kardial so gesunden Kollektivs beeinflusst vermutlich auch den präinterventionell niedrigen VES-Burden. In unserer Studie konnte weiterhin ein geringfügiger, klinisch nicht-relevanter Abfall der VES-Burden im Vergleich nach der Ablation vs. nach 12 Monaten im Follow-Up beobachtet werden (1,6% vs. 1,1%, $p = 0,629$). Keiner der Studienpatienten erhielt im untersuchten Zeitraum eine VES-Ablation. In absoluten Zahlen konnte eine VES-Burden von präinterventionell 1220/99922 Schläge (1,0% Burden), postinterventionell 615/78121 Schlägen (1,6% Burden) und im Follow-Up 844/110514 (1,0% Burden) dokumentiert werden. In einer Studie von Kostis et al., in der Probanden ($n=101$) ohne Herzerkrankung eingeschlossen wurden, wurde eine VES-Burden bei 4 % der Probanden mit mehr als 100 PVCs/24 Stunden beschrieben⁴⁸. Auch in vergleichbaren Studien, wie z.B. von Brodsky et al. aus dem Jahr 1977 ähnelten die Ergebnisse denen von Kostis et al.⁶⁹ Verglichen mit den Ergebnissen der hier vorliegenden Arbeit zeigt sich eine deutlich höhere VES-Burden.

Beim Vergleich der Holter-EKGs im Sinusrhythmus wurden minimale Unterschiede in der Herzfrequenz festgestellt: Die mittlere Herzfrequenz präinterventionell lag bei

71/min (54,9;114,9), postinterventionell bei 69/min (57,4;93,7) und im Follow-Up ebenfalls bei 69/min (53,3;108,8) (p-Wert s.o.). Es zeigten sich aber signifikante Unterschiede der maximalen Herzfrequenz prä-, postinterventionell sowie im Follow-Up-Holter.

Die Effekte der Cryoballoon-Ablation auf das zentrale Nervensystem können sowohl in der akuten Phase nach der PVI (innerhalb von 24 Stunden nach der PVI) als auch längerfristig (nach den ersten 24 Stunden nach der PVI) auftreten. Bauer et al. konnten akute Effekte einer Radiofrequenz-PVI wie einen Anstieg der Basisherzfrequenz, eine Verringerung der respiratorischen Sinusarrhythmie oder häufige vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen beobachten, die sich nach einiger Zeit zurückbildeten². In der akuten Phase kann eine Neuromodulation während der Cryo-PVI intraoperativ durch das Auftreten einer vagalen Reaktion, definiert als Sinusbradykardie <40 bpm, Asystolie, atrioventrikulärer Block oder Hypotonie, nachgewiesen werden, die während des Auftauens und der Deflation des Ballons bei 40,7 % der Patienten beschrieben wurde⁷⁰. Darüber hinaus kann die Neuromodulation während der PVI mit Cryo-Technik 24 Stunden nach der PVI anhand eines Anstiegs der Herzfrequenz (HR) bewertet werden⁷¹. Die längerfristige (>24h nach PVI) Wirkung einer Cryo-Ablation auf die vagale Denervierung wurde anhand der Herzfrequenz und der Herzfrequenzvariabilität (HRV) als Surrogat für die Modulation der GPs beschrieben. Oswald et al., die als erste Forschungsgruppe die Wirkung einer Cryo-Ablation auf das zentrale Nervensystem untersuchten, wiesen nach, dass bei der Mehrheit der Patienten signifikante Veränderungen der HRV während des Follow-Ups beobachtet wurden⁷². In einer Kohorte von 103 Patienten, die sich einer PVI mit dem 28-mm-CB-Katheter der zweiten Generation unterzogen, blieb die erhöhte Herzfrequenz bei 37,9 % der Patienten auch noch 12 Monate nach der PVI bestehen⁷³. Die autonome Modulation mit Cryo-Ablation ist ein Nebeneffekt, die während der PVI erzielt wird. Trotz der Tatsache, dass der CB-Katheter einen großen Ablationsbereich schafft, kann die GPs-Ablation während der PVI in einigen Fällen unvollständig sein, was die positive Wirkung verringert oder das Arrhythmierisiko erhöht⁷⁴.

Im Gegensatz zu dem bisher in der Literatur beschriebenen Anstieg der medianen Herzfrequenz postinterventionell konnte in unserer Arbeit ein minimaler Abfall der medianen Herzfrequenz beobachtet werden, der auch im Follow-Up bestehen blieb.

Ein besonders deutlicher Abfall der HF zeigt sich im Vergleich der 12-Kanal-EKGs prä- und postinterventionell (78,09/min vs. 69,73/min). Hier war der Unterschied am deutlichsten. Wie bereits oben beschrieben zeigte sich die maximale Herzfrequenz im Vergleich zwischen prä- post- sowie FU-Holter signifikant. Postinterventionell konnte ein signifikanter Abfall der Herzfrequenz beschrieben werden, der sich im Follow-Up wieder präinterventionellen Werten angleich. Somit könnte die Cryo-Energie die maximale Herzfrequenz innerhalb der ersten 24h nach Ablation neuromodulatorisch beeinflussen. Betrachtet man die mediane Herzfrequenz zeigt sich das bereits oben beschriebene Ergebnis.

Werden ausschließlich die Patienten betrachtet, die vor der Cryo-PVI keine antiarrhythmische Therapie erhalten hatten, so zeigt sich eine ebenfalls nur minimale Senkung der Herzfrequenz postinterventionell (71,53/min vs. 68,64/min). Es zeigt sich zudem eine signifikante Zunahme des VES-Burden um 1,5% (0,47% vs. 1,97%), während im gesamten Patientenkollektiv nur ein Anstieg des VES-Burden um 0,62% beschrieben werden. In den bisher publizierten Studien wurde der Einfluss einer präinterventionellen antiarrhythmischen Therapie auf das postinterventionelle Auftreten von VES nicht diskutiert.

5.2 Einfluss einer postinterventionellen antiarrhythmischen Therapie

Alle Patienten erhielten entsprechend des klinischen Standards unseres Zentrums postinterventionell für drei Monate eine antiarrhythmische Therapie zur Vermeidung von symptomatischen Frührezidiven von Vorhofflimmern (ERAF = Early Recurrence of Atrial Fibrillation). Da sich die antiarrhythmische Therapie von Vorhofflimmern nicht von der Therapie von VES unterscheidet, kann diese Therapie einen möglichen erhöhten VES-Burden im Sinne einer Modulation des autonomen Nervensystems maskiert haben. Von einem über die Blankingphase hinausreichenden Effekt der möglichen Modulation des ANS ist aufgrund der hier vorliegenden Daten nicht auszugehen.

Kojić et al. zeigten in einer Studie über den Einsatz von Antiarrhythmika in der Behandlung von ventrikulären Extrasystolen auf, dass die Wirksamkeit dieser begrenzt ist. Die höchste Erfolgsrate erbrachte das Medikament Flecainid mit einer Reduktion

der PVC-Last von >99% bei 56% und einer Reduktion der PVC-Last $\geq 80\%$ bei 64% der behandelten Patienten⁷⁵.

5.3 Limitationen

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse der prospektiv erfassten Daten des Lübecker Ablationsregisters mit den bekannten Limitationen einer retrospektiven Single-Center-Studie. Das Rhythmusmonitoring nach Ablation erfolgte in Form eines diskontinuierlichen Monitorings durch Langzeit-EKGs. Diese waren nach 3, 6, 9 und 12 Monaten empfohlen, aber nicht verpflichtend. Ein Monitoring mit Langzeit-EKGs ist einem kontinuierlichen Monitoring mittels CIED immer unterlegen, entspricht jedoch der gängigen klinischen Praxis. Der Rücklauf in Form von regelmäßigen Langzeit-EKGs und des im Rahmen des Ablationsregister vorgesehenen, aber freiwilligen Follow-Ups nach 12 Monaten war deutlich geringer als angenommen. Die initial geplante Bewertung eines Effekts der CB-PVI auf das autonome Nervensystem akut als auch chronisch (nach 12 Monaten) war dadurch eingeschränkt. Im Hinblick auf einen möglichen akuten Effekt der Modulation des autonomen Nervensystems durch die CB-PVI auf die VES-Last ist von einem Bias durch die routinemäßige Gabe von Antiarrhythmika nach Ablation auszugehen.

Aufgrund des retrospektiven Charakters der hier vorliegenden Studie konnten keine Tests des autonomen Nervensystems angewandt werden.

Zusammenfassend gilt somit hypothesengenerierend, dass a.e. kein Effekt der Cryoballon-PVI auf die Inzidenz von symptomatischen VES durch eine Modulation des ANS zu erwarten ist. Ein möglicher Einfluss einer präinterventionellen antiarrhythmischen Therapie auf das Auftreten von VES muss bei der hohen Signifikanz beachtet werden. Prospektive randomisierte Studien mit Tests des autonomen Nervensystems und direkten Vergleichsgruppen bzgl. eines Einflusses von Antiarrhythmika wären zur Bestätigung oder Widerlegung erforderlich.

5.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Zahl der Katheterablation in Deutschland ist in den letzten zwei Jahrzehnten kontinuierlich angestiegen. Hauptgründe sind neben der steigenden Inzidenz und Prävalenz von Vorhofflimmern die Überlegenheit der Pulmonalvenenisolation gegenüber einer medikamentös-antiarrhythmischen Therapie bei gleichzeitig zunehmender Sicherheit und Effektivität der Ablationsverfahren. Die CB-PVI hat zu kürzeren Eingriffszeiten und gleichzeitig zu einer Gleichwertigkeit in Bezug auf die Sicherheit im Vergleich zur Radiofrequenzablation geführt⁶⁶.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen sowie die Herzfrequenzvariabilität nach Cryoballon-Pulmonalvenenisolation (CB-PVI) bei Patienten mit paroxysmale oder persistierendem Vorhofflimmern als möglicher Ausdruck einer Modulation des autonomen Nervensystems untersucht.

Eine mögliche nachteilige Modulation des kardialen autonomen Nervensystems durch die CB-PVI konnten wir nach einem Follow-Up von durchschnittlich 11,15 Monaten in unserem Patientenkollektiv nicht feststellen. Es handelt sich bei der hier vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Auswertung prospektiv erhobener Daten mit den hierdurch bekannten Limitationen. Aufgrund des Studiendesigns erfolgten keine standardisierten Tests des autonomen Nervensystems, welche mögliche Effekte genauer untersuchen könnten. Das postinterventionelle Rhythmusmonitoring erfolgte in Form von 24-Stunden-Langzeit-EKGs und ist somit einer kontinuierlichen Überwachung wie z.B. mit einem implantierten Loop-Rekorder unterlegen. Mögliche Phasen mit einer erhöhten Inzidenz von ventrikulären Extrasystolen könnten hierdurch nicht erfasst worden sein. Eine genaue Aussage zu den Effekten der Cryoballon-Pulmonalvenenisolation auf das kardiale autonome Nervensystem – sowohl akut als auch chronisch – ist nur durch eine prospektive Studie möglich.

6 Literaturverzeichnis

1. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2002;105(23):2753-2759. doi:10.1161/01.CIR.0000018443.44005.D8
2. Bauer A, Deisenhofer I, Schneider R, et al. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart Rhythm*. 2006;3(12):1428-1435. doi:10.1016/j.hrthm.2006.08.025
3. Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: An elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev*. 2010;18(6):275-284. doi:10.1097/CRD.0b013e3181ebb152
4. Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger HR, Böhm M. Atrial autonomic innervation: A target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(3):215-224. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.020
5. Paton JFR, Sobotka PA, Fudim M, et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension*. 2013;61(1):5-13. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00064
6. Marshall JM. Peripheral Chemoreceptors and Cardiovascular Regulation. *Physiol Rev*. 1994;74(3).
7. Herring N. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2019;(June). doi:10.1038/s41569-019-0221-2
8. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy. *Circ Res*. 2014;114(9):1500-1515. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303772
9. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: Role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 1997;273(2 42-2). doi:10.1152/ajpheart.1997.273.2.h805
10. Shen MJ, Zipes DP. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. *Circ Res*. 2014;114(6):1004-1021. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.302549
11. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl)*. 2005;209(6):425-438. doi:10.1007/s00429-005-0462-1
12. Chiou CW, Eble JN, Zipes DP. Efferent vagal innervation of the canine atria and sinus and atrioventricular nodes: The third fat pad. *Circulation*. 1997;95(11):2573-2584. doi:10.1161/01.CIR.95.11.2573
13. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247(2):289-298. doi:10.1002/(SICI)1097-0185(199702)247:2<289::AID-AR15>3.0.CO;2-L
14. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardial neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259(4):353-382. doi:10.1002/1097-0185(20000801)259:4<353::AID-AR10>3.0.CO;2-R
15. Peyrol M, Barraud J, Koutbi L, et al. Vagal Reactions during Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation: A Clue for Autonomic Nervous System Modulation? *Biomed Res Int*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/7286074
16. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC.

- Autonomic Innervation and Segmental Muscular Disconnections at the Human Pulmonary Vein-Atrial Junction. Implications for Catheter Ablation of Atrial-Pulmonary Vein Junction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(1):132-143. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.054
17. Lemery R, Birnie D, Tang ASL, Green M, Gollob M. Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2006;3(4):387-396. doi:10.1016/j.hrthm.2006.01.009
 18. Po SS, Nakagawa H, Jackman WM. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation: Techniques and technology. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(10):1186-1189. doi:10.1111/j.1540-8167.2009.01515.x
 19. Lemola K, Chartier D, Yeh YH, et al. Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation : Role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation.* 2008;117(4):470-477. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737023
 20. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e275-e444. doi:10.1016/j.hrthm.2017.05.012
 21. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol.* 2004;287:262-271.
 22. Benjamin EJ, Chen PS, Bild DE, et al. Prevention of atrial fibrillation. Report from a national heart, lung, and blood institute workshop. *Circulation.* 2009;119(4):606-618. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380
 23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2020;1-126. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612
 24. Eckardt, L., Denecke, T., Diener, H-C., Hindricks, G., Hoffmeister, H., Hohnloser, S., Kirchhof, P., Stellbrink C. Pocket-Leitlinie Management Vorhofflimmern (Version von 2016). *Börm Bruckmeier Verlag GmbH.* 2016;2. überarb. doi:doi:10.1093/eurheartj/ehw210
 25. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *Heart Rhythm.* 2017;14(10):e445-e494. doi:10.1016/j.hrthm.2017.07.009
 26. HAÏSSAGUERRE M, GENCEL L, FISCHER B, et al. Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1994;5(12):1045-1052. doi:10.1111/j.1540-8167.1994.tb01146.x
 27. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-666. doi:10.1056/NEJM199809033391003
 28. Gregory Y. H. Lip, MD; Robby Nieuwlaat, PhD; Ron Pisters, MD; Deirdre A. Lane, PhD; and Harry J. G. M. Crijns M. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-272. doi:10.1378/chest.09-1584
 29. Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(5):393-394. doi:10.1056/NEJMoa1602014
 30. Hsieh MH, Chiou CW, Wen ZC, et al. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from

- pulmonary veins. *Circulation*. 1999;100(22):2237-2243. doi:10.1161/01.CIR.100.22.2237
31. Patel PJ, Ahlemeyer L, Freas M, et al. Outflow tract premature ventricular depolarizations after atrial fibrillation ablation may reflect autonomic influences. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;41(2):187-192. doi:10.1007/s10840-014-9914-y
 32. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary Vein Denervation Enhances Long-Term Benefit after Circumferential Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2004;109(3):327-334. doi:10.1161/01.CIR.0000112641.16340.C7
 33. Kocovic DZ, Harada T, Shea JB, Soroff D, Friedman PL. Alterations of heart rate and of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of supraventricular tachycardia: Delineation of parasympathetic pathways in the human heart. *Circulation*. 1993;88(4):1671-1681. doi:10.1161/01.CIR.88.4.1671
 34. Hou Y, Zhou Q, Po SS. Neuromodulation for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):584-592. doi:10.1016/j.hrthm.2015.10.001
 35. Scherlag BJ, Nakagawa H, Jackman WM, et al. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: Their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2005;13(SUPPL. 1):37-42. doi:10.1007/s10840-005-2492-2
 36. Katritsis DG, Pokushalov E, Romanov A, et al. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: A randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(24):2318-2325. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.053
 37. Sheng X, Scherlag BJ, Yu L, et al. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(5):563-571. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.034
 38. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* (80-). 1981;213(4504):220-222. doi:10.1126/science.6166045
 39. Pachon M JC, Pachon M EI, Pachon M JC, et al. A new treatment for atrial fibrillation based on spectral analysis to guide the catheter RF-ablation. *Europace*. 2004;6(6):590-601. doi:10.1016/j.eupc.2004.08.005
 40. Verma A, Saliba WJ, Lakkireddy D, et al. Vagal responses induced by endocardial left atrial autonomic ganglion stimulation before and after pulmonary vein antrum isolation for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1177-1182. doi:10.1016/j.hrthm.2007.04.023
 41. Scanavacca M, Pisani CF, Hachul D, et al. Selective atrial vagal denervation guided by evoked vagal reflex to treat patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*. 2006;114(9):876-885. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.633560
 42. Jaok H. Mechanisms of Ventricular Arrhythmias Associated with Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1969;24:800-813.
 43. Deneke T, Borggrefe M, Eckardt L, et al. ESC Pocket Guidelines Ventrikuläre Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. *ESC Pocket Guidel*. 2015.
 44. Cronin EM, Vice-chair FMB, Ehra PM, et al. 2019 HRS / EHRA / APHRS / LAHRS expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019;21:1143-1144. doi:10.1093/europace/euz132
 45. Rotman B. Ventrikuläre Extrasystolie bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung. *J für Kardiol - Austrian*. 2015;22:70-75.

46. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, Kangkagate C, Chaithiraphan S. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J.* 2002;144(6):4-8. doi:10.1067/mhj.2002.125516
47. Shimizu W. Arrhythmias originating from the right ventricular outflow tract: How to distinguish “malignant” from “benign”? *Heart Rhythm.* 2009;6(10):1507-1511. doi:10.1016/j.hrthm.2009.06.017
48. Kostis JB, McCrone K, Moreyra AE, et al. Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation.* 1981;63(6 I):1351-1356. doi:10.1161/01.CIR.63.6.1351
49. Katritsis DG, Zareba W, Camm AJ. Nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(20):1993-2004. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.063
50. Laplante L, Benzaquen BS. A Review of the Potential Pathogenicity and Management of Frequent Premature Ventricular Contractions. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(7):723-730. doi:10.1111/pace.12870
51. Topaloglu S, Aras D, Cagli K, et al. Evaluation of left ventricular diastolic functions in patients with frequent premature ventricular contractions from right ventricular outflow tract. *Heart Vessels.* 2007;22(5):328-334. doi:10.1007/s00380-007-0978-9
52. Takemoto M, Yoshimura H, Ohba Y, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular complexes from right ventricular outflow tract improves left ventricular dilation and clinical status in patients without structural heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1259-1265. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.073
53. Schoels W, Bethge KP, Brachmann J, Gonska BD, Jung W, Wehr M. Alltagsprobleme in der praxis: Die ventrikuläre extrasystolie. *Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2001;126(44):1245-1248. doi:10.1055/s-2001-18128
54. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden death. *Kardiologiya.* 2011;51(7):65-96. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.010
55. Aepc CC, Gregers B, Task W, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death Developed by the task force for the management of patients with death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and. 2022:3997-4126.
56. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793-2867l. doi:10.1093/eurheartj/ehv316
57. Pytkowski M, Maciag A, Sterliński M, et al. Novel algorithm for arrhythmogenic focus localization in patients with right ventricular outflow tract arrhythmias. *Cardiol J.* 2014;21(3):284-292. doi:10.5603/cj.a2013.0111
58. Altemose GT, Buxton AE. Idiopathic ventricular tachycardia. *Annu Rev Med.* 1999;50:159-177. doi:10.1146/annurev.med.50.1.159
59. PARKINSON J, PAPP C. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Br Heart J.* 1948;10(2):99. doi:10.1016/0002-8703(48)90699-1
60. Penela D, Van Huls Vans Taxis C, Aguinaga L, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: A prospective multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(13):1195-1202. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.012

61. Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract prospective randomized study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2014;7(2):237-243. doi:10.1161/CIRCEP.113.000805
62. Darrieux FCC, Scanavacca MI, Hachul DT, et al. Radiofrequency catheter ablation of premature ventricular contractions originating in the right ventricular outflow tract. *Arq Bras Cardiol.* 2007;88(3):236-243. doi:10.1590/S0066-782X2007000300003
63. Choi EK, Nagashima K, Lin KY, et al. Surgical cryoablation for ventricular tachyarrhythmia arising from the left ventricular outflow tract region. *Hear Rhythm.* 2015;12(6):1128-1136. doi:10.1016/j.hrthm.2015.02.016
64. Peachey H, Pedersen CT, Kay GN, et al. EHRA/HRS/APHS Expert Consensus on Ventricular Arrhythmias. *Hear Rhythm.* 2014;11(10):e166-e196. doi:10.1016/j.hrthm.2014.07.024
65. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Right and left atrial radiofrequency catheter therapy of paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(12):1132-1144. doi:10.1111/j.1540-8167.1996.tb00492.x
66. Reissmann B, Maurer T, Wohlmuth P, et al. Significant reduction of radiation exposure in cryoballoon-based pulmonary vein isolation. *Europace.* 2018;20:608-613. doi:10.1093/europace/eux066
67. Heeger C, Wissner E, Knöll M, et al. Three-Year Clinical Outcome After 2nd-Generation Cryoballoon-Based Pulmonary Vein Isolation for the Treatment of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation —. *Circ J.* 2017;81(July):974-980. doi:10.1253/circj.CJ-16-1334
68. Amr ABDIN, Christian-H. HEEGER, Kivanc YALIN Francesco SANTORO, Natale Daniele BRUNETTI, Thomas FINK, Spyridon LIOSIS, Ben BRUEGGEMANN, Ahmad KEELANI, Huong-Lan PHAN, Makoto SANO, Vanessa SCIACCA, Evgeny LYAN, Dong AN1 RM-S, Feifan OUYANG6, Karl-Heinz KUCK, Charlotte EITEL, Julia VOGLER RRT. Safety and Efficacy of Cryoballoon Ablation for the Treatment of Atrial Fibrillation in Diabetic Patients. *J Atr Fibrillation.* 2020;12(6):6-8.
69. Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol.* 1977;39(3):390-395. doi:10.1016/S0002-9149(77)80094-5
70. Yorgun H, Aytemir K, Levent S, Oto A. Additional benefit of cryoballoon-based atrial fibrillation ablation beyond pulmonary vein isolation: modification of ganglionated plexi. 2014:645-651. doi:10.1093/europace/eut240
71. Galloo X, Abugattas J, Tijskens M, et al. Impact of cryoballoon-guided pulmonary vein isolation on non-invasive autonomic tests in patients with paroxysmal atrial fibrillation. 2019;19. doi:10.1016/j.ipej.2019.05.002
72. Oswald H, Klein G, Koenig T, Luesebrink U, Duncker D, Gardiwal A. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol.* 2010;29(1):57-62. doi:10.1007/s10840-010-9491-7
73. Miyazaki S, Nakamura H, Taniguchi H. Autonomic Nervous System Modulation and Clinical Outcome after Pulmonary Vein Isolation Using the Second-generation Cryoballoon. doi:10.1111/jce.13262
74. Monte A Del, Pannone L, Bisignani A, Osório TG, Iacopino S. Cryoballoon ablation for atrial fibrillation: Effects on neuromodulation. *Card Rhythm.* 2022;(4). 10.3389/fcvm.2022.958316.

75. Kojic D, Bukumiri Z. Idiopathic premature ventricular complexes treatment: Comparison of flecainide , propafenone , and sotalol. *Clin Cardiol.* 2023;(June):1-7. doi:10.1002/clc.24090

7 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten meinen großen Dank aussprechen, die mich fachlich, persönlich und moralisch unterstützt und begleitet haben.

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. med. univ. Roland Richard Tilz, Direktor der Klinik für Rhythmologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck für die Möglichkeit, diese wissenschaftliche Arbeit an seiner Klinik durchführen zu können.

Des Weiteren gilt ein herzlicher Dank meiner Betreuerin Frau Dr. Julia Vogler. Sie hat mich von Anfang an bei der Durchführung dieser Studie begleitet, unterstützt und war mir immer behilflich.

Ich möchte mich weiterhin bei Marina Engel und den Mitarbeiter:Innen der Studienzentrale für das Bereitstellen der benötigten Unterlagen bedanken.

Vielen Dank auch an meine Freunde, die mich immer unterstützt und mich bei Rückschlägen weiter motiviert haben.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir mein Studium durch ihre Unterstützung ermöglicht und immer fest an mich geglaubt haben.

Lübeck, Februar 2025

8 Lebenslauf

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Lid...' with a stylized flourish at the end.