Modulation der kardialen vegetativen Funktion durch Katheterablation des Sinus coronarius

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin (Dr. med.)

an der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Aaron Phillipp Dietenberger

aus

Stuttgart

2025

Betreuer:in / Gutachter:in der Dissertation:	Prof. Dr. Christian Meyer
Gutachter:in der Dissertation:	Prof. Dr. Alexander Schwoerer
Vorsitz der Prüfungskommission:	Prof. Dr. Alexander Schwoerer
Mitglied der Prüfungskomission:	Prof. Dr. Andreas Metzner
Mitglieder der Prüfungskommission:	PD Dr. Ursula Valentiner
Datum der mündlichen Prüfung:	Mittwoch, den 16.07.2025

Inhaltsverzeichnis

1 Problemdefinition 5
2 Einleitung über den wissenschaftlichen Hintergrund dieser Arbeit 6
2.1 Anatomie und Physiologie der autonomen Innervation des Herzens 6
2.1.1 Anatomie der autonomen Innervation des Herzens 6
2.1.2 Autonome Physiologie des Herzens und intrinsisches kardiales Nervensystem 8
2.1.3 Ovine Anatomie der autonomen Innervation des Herzens 10
2.2 Kardiale Aktionspotentiallänge 12
2.2.1 Definition und allgemeine Physiologie der kardialen Aktionspotentiallänge 12
2.2.2 Frequenzabhängigkeit der kardialen Aktionspotentiallänge 13
2.2.3 Messung kardialer Aktionspotentiale und Surrogatparameter 13
2.3 Anatomie des Sinus coronarius und Rolle als Ziel von Ablationsstrategien 14
2.3.1 Humane und ovine Anatomie des Sinus coronarius 14
2.3.2 Einbindung in das autonome Nervensystem 15
2.3.3 Ablation des CS in der klinischen Praxis 17
2.4 Klinischer Kontext 18
2.4.1 Formen ventrikulärer Arrhythmien im Kontext dieser Arbeit 18
2.4.2 Rolle des kardialen Aktionspotentials in der Arrhythmogenese 19
2.4.3 Elektrophysiologische Effekte artifizieller Sympathikusstimulation 21
2.4.4 Rolle des autonomen Nervensystems in der ventrikulären Arrhythmogenese 24
2.4.5 Autonome Modulation als Therapieprinzip für ventrikuläre Arrhythmie 26
2.5 Arbeitshypothese und Zielsetzung dieser Arbeit 29
3 Material und Methoden 30
3.1 Allgemeiner Versuchsaufbau 30
3.1.1 Tiermodell 30
3.1.2 Studienprotokoll 30
3.2 Datenverarbeitung 37
3.2.1 Hämodynamik 37
3.2.2 Elektrophysiologie 38
3.2.3 Erfassung des klinischen Zustandes 40
3.3 Statistische Aufarbeitung 40
4 Ergebnisse 43
4.1 Allgemeines 43
4.1.1 Versuchsdurchführung 43
4.1.2 Frequenzabhängigkeit von ARI 43
4.2 Effekte der sympathischen Neurostimulation des linken Ganglion stellatum 44
4.2.1 SNS-Effekt auf Herzfrequenz und Blutdruck 44

4.2.2 SNS-Effekt im dreidimensionalen epikardialen Map 45
4.2.3 SNS-Effekt auf ARI 47
4.2.4 SNS-Effekt auf die Heterogenität von ARI 49
4.3 Effekte der koronarvenösen Ablation 49
4.3.1 Herzfrequenz und Blutdruck nach koronarvenöser Ablation 49
4.3.2 Ablationseffekte im epikardialen 3D-Map 50
4.3.3 Ablationseffekte auf ARI über beide Ventrikel und regionale Unterschiede 51
4.3.4 SNS-Effekt auf ARI nach Ablation 52
4.3.5 Ablations- und SNS-Effekt auf die Heterogenität von ARI 54
5 Diskussion 55
5.1 Einordnung zentraler Ergebnisse 55
5.1.1 Hämodynamische Effekte der SNS 55
5.1.2 Elektrophysiologische Effekte der SNS 56
5.1.3 Effekte der koronarvenösen Ablation 62
5.2 Klinische Relevanz dieser Arbeit 65
5.3 Verwendbarkeit des Modells, Stärken und Limitationen 71
5.4 Schlussfolgerung 75
6 Zusammenfassungen in deutscher und englischer Sprache 77
6.1 Deutsche Zusammenfassung 77
6.2 English abstract 78
7 Abkürzungsverzeichnis 79
8 Abbildungsverzeichnis 82
9 Tabellenverzeichnis 83
10 Literaturverzeichnis 84
11 Danksagung 97
12 Erklärung des Eigenanteils 98
13 Eidesstattliche Versicherung 99

1 Problemdefinition

Das autonome Nervensystem des Herzens stellt einen therapeutischen Ansatz für Patient:innen mit ventrikulären Arrhythmien dar, die je nach Arrhythmie-Form ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod tragen (Vaseghi et al. 2014, Franciosi et al. 2017). Dieses Konzept ist dabei keineswegs neu, schon 1836 stellte der Arzt Dr. John Calthrop Williams in einer letztlich 1838 veröffentlichten Arbeit einen Zusammenhang zwischen neuronalen Einflüssen und Palpitationen her (Williams 1838). Verschiedene, zumeist operative oder interventionelle Eingriffe modulieren autonomer Einflüsse, um ventrikuläre Arrhythmie zu unterbinden. Die aktuelle europäische Leitlinie zu ventrikulärer Arrhythmie bejaht die Wirksamkeit solcher interventioneller Verfahren zur autonomen Modulation und empfiehlt ausdrücklich den Einsatz der kardialen Sympathikoektomie in bestimmten Situationen (Zeppenfeld et al. 2022).

Die vorliegende Arbeit untersucht die transmurale Ablation autonomer Strukturen im koronarvenösen Sinus mit dem Ziel einer Modulation des sympathischen Einflusses auf die Herzkammern. Sie stellt die grundlegende Erprobung einer Katheter-basierten Modulation, wie sie klinisch schonend und minimal-invasiv eingesetzt werden könnte, in den Kontext einer artifiziellen Sympathikusaktivierung über das linke Ganglion stellatum. Mit einer Erfassung der kardialen Aktionspotentialdauer über beiden Herzkammern soll nicht nur die Arrhythmogenität des Sympathikuseinflusses charakterisiert, sondern auch gleich der Effekt einer Katheterablation im Sinus coronarius auf diesen zentralen Parameter der Arrhythmogenese untersucht werden. Dies verspricht vor dem Hintergrund etablierter Ablationen, die aufgrund verschiedener Indikationen abseits autonomer Modulation im Sinus coronarius durchgeführt werden, zusätzliche klinische Relevanz (Garabelli et al. 2015, Ahmed et al. 2019, Nantsupawat et al. 2021, Gunturiz-Beltrán et al. 2023).

2 Einleitung über den wissenschaftlichen Hintergrund dieser Arbeit

2.1 Anatomie und Physiologie der autonomen Innervation des Herzens

Die Grundfunktion des autonomen Nervensystems (ANS) besteht in der nicht bewusst steuerbaren Herstellung eines „optimalen Funktionszustand[es]“ (Jänig 2009: 45) für alle Körpergewebe in Anpassung an die jeweilige Umgebungssituation (Jänig 2009). Dabei unterliegt das ANS wie alle anderen neuronalen Komponenten zentralnervöser Kontrolle. Seine Komponenten können in ein sympathisches und ein parasympathisches System eingeteilt werden (Furness 2006, Neuhuber 2009).

Autonome Innervation erfolgt über zwei seriell hintereinander geschaltete Neuronen (Jänig 2006, Neuhuber 2009). Der Zellkörper des ersten Neurons ist im zentralen Nervensystem (ZNS), genauer im Hirnstamm oder im Rückenmark lokalisiert (Neuhuber 2009). Präganglionäre Efferenzen innervieren das zweite Neuron, das im Falle des Parasympathikus in organnahen, beim Sympathikus in organfernen Ganglien lokalisiert ist (Neuhuber 2009). Diese Anordnung ermöglicht bereits integrative oder regulierende Prozesse, indem ein präganglionäres Neuron auf mehrere postganglionäre projizieren kann (Divergenz) bzw. umgekehrte Anordnungen (Konvergenz) gebildet werden können (Jänig 2006, Neuhuber 2009). Postganglionäre Axone verzweigen sich in Zielorgannähe und üben ihren Einfluss über axonale Fortsätze, sogenannte Varikositäten aus (Handwerker und Kress 2013).

2.1.1 Anatomie der autonomen Innervation des Herzens

Präganglionäre Neuronen sympathischer Signalbahnen liegen in der Zona intermedia der Rückenmarkssegmente C8-L3 und bilden das sogenannte thorakolumbale System (Jänig 2006, Neuhuber 2009). Die zumeist myelinisierten Axone dieser Neurone treten durch die Vorderwurzeln aus dem Rückenmark aus und erreichen über Rami communicantes albi die Ganglien des Truncus sympathicus, der paravertebral verläuft und Ort der Umschaltung auf das postganglionäre Neuron ist (Neuhuber 2009). Dabei durchläuft das präganglionäre Axon oft mehrere Ganglien des Truncus und projiziert in mehreren Ganglien auf postganglionäre Neurone, deren Somata ihrerseits in den Grenzstrangganglien liegen. Das erschwert die Zuordnung sympathischer Funktionen zu einzelnen Rückenmarkssegmenten (Jänig 2006). Die Anordnung der Ganglien folgt keiner strikt segmentalen Einteilung. Der Truncus sympathicus enthält 2-3 zervikale (Ganglia cervicales superius/medium/inferius), 10-13 thorakale, 4 lumbale und 4-5 sakrale Ganglien. Dabei verschmilzt das unterste cervikale meist mit dem obersten thorakalen Ganglion zum Ganglion cervicothoracicum, üblicherweise als Ganglion stellatum bezeichnet (Neuhuber 2009). Postganglionäre Axone sind zumeist nicht myelinisiert und ziehen durch die Rami communicantes grisei zurück zu den Spinalnerven und erreichen so bzw. über die kaudalen Hirnnerven innerhalb von somatischen Nerven

oder paravasal ihre Zielorgane. Ein relevanter Anteil präganglionärer Fasern, insbesondere solche zur Versorgung der Bauch- und Beckenorgane, aber auch einige kardiale Fasern, werden dagegen nicht in den Grenzstrangganglien sondern in zusätzlichen prävertebralen bzw. präaortalen Ganglien umgeschaltet (Neuhuber 2009, Handwerker und Kress 2013). Zudem verlaufen einige postganglionäre Fasern auch in den Rami communicantes albi oder ziehen von den Ganglien in direkten viszeralen Ästen zu ihren Zielorganen (Jänig 2006).

Die Signaltransduktion im sympathischen Nervensystem erfolgt im ersten Schritt bei der ganglionären Umschaltung über den Transmitter Acetylcholin und postsynaptische nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (Jänig 2006). Bei der Übertragung von postganglionären Axonen auf Effektorzellen ist Noradrenalin der dominierende Transmitter (Neuhuber 2009, Handwerker und Kress 2013). Am Herzen dominieren sogenannte Beta-1-Adrenorezeptoren (β1) (Handwerker und Kress 2013).

Spezifisch kardiale präganglionäre Neurone sind in den Rückenmarkssegmenten T1-T6 lokalisiert. Dabei trägt T3 bei allen Säugetieren am stärksten zur sympathischen Versorgung des Herzens bei (Coote und Cauhan 2016). Andere Quellen beschränken die kardiale Relevanz auf Segmente T1-T4, tierexperimentell fanden sich jedoch Neurone mit kardialer Projektion bis T7 (Jänig 2006). Der Großteil präganglionärer kardialer Fasern wird im Ganglion stellatum, teilweise auch im Ganglion cervicale medium umgeschaltet, andere Axone aber in Ganglien auf Ebene ihrer Austrittsegmente oder erst Zielorgan-nah (Jänig 2006, Coote und Cauhan 2016). Diese Herz-nahe Verschaltung findet innerhalb des intrinsischen kardialen Nervensystems (siehe Kapitel 2.1.2) statt (Ardell et al. 2016).

Im Schwein war nach Entfernung der Ganglia stellata und der T2-Grenzstrangganglien ein unabhängiger sympathischer Effekt durch Stimulation der Ganglia cervicale media nachweisbar. Das lässt jedoch keine Aussage über die spinale Lokalisation der präganglionären Neurone zu (Irie et al. 2016). Humanatomisch fanden sich kardiale sympathische Fasern mit Ursprung im Ganglion cervicale superior (Kawashima 2005). Individuelle anatomische Variationen beschreiben beide Arbeiten (Kawashima 2005, Irie et al. 2016). Zusätzlich zum Truncus sympathicus können Ganglien durch variabel angelegte Ansae verbunden sein. Aus ganglionären Formationen beider Seiten entspringen kardiopulmonale Äste in variabler Anzahl, zumeist rechtsseitig drei und linksseitig vier Äste. Diese stehen über feine Nervenstränge in Kontakt mit anderen Strukturen des ANS, etwa inferioren Grenzstrangganglien und über den Nervus laryngeus recurrens auch mit dem parasympathischen System. Autonome Fasern ziehen entlang der großen Gefäße an die Herzbasis. Dort formieren sie sich zu einem größeren Plexus dorsal von Truncus pulmonalis und Aortenwurzel und einem kleineren ventralen Plexus (Janes et al. 1986). Größe und Lage dieser extrakardialen, gemischt-autonomen Plexus sind variabel. Mitunter finden sich gemischte kardiale Fasern

bereits auf Höhe der Carotisbifurkation (Kawashima 2005). Sympathische Fasern sind durch den Nachweis von Tyrosin-Hydroxylase (TH) identifizierbar (Jungen et al. 2017).

Seitendifferenzen der sympathischen Innervation sind umstritten. Während etwa Peter Schwarz von einer klaren funktionell-quantitativen Dominanz des Einflusses des linken Ganglion stellatum (LSG, *left stellate ganglion*) auf beide Ventrikel ausgeht (Schwartz 2014) und die Stimulation des LSG in mehreren Säugetieren stärkere Effekte hervorruft als jene des rechten (*right stellate ganglion*, RSG) (Priori et al. 1989, Vaseghi et al. 2012, Irie et al. 2016), verweisen Kapa und Kollegium auf überlappende Innervationsgebiete (Kapa et a. 2010). Yanowitz und Kollegium postulierten 1966 einen dominanten Einfluss des LSG auf die Hinter- bzw. des RSG auf die Vorderwand (Yanowitz et al. 1966). Letztlich erschwert der extrakardiale Faseraustausch zwischen beiden Seiten schon im extrakardialen Plexus sowie die Interaktion mit intrinsischen neuronalen Strukturen des Herzens (siehe 2.1.2) eine klare Zuordnungen (Janes et al. 1986, Kawashima 2005, Meyer und Scherschel 2017).

Im Gegensatz zum Sympathikus spricht man bei Parasympathikus von einem kraniosakralen System. Der sakrale Anteil mit präganglionäre Neuronen auf Höhe der Segmente S2-S4 im Kerngebiet des Nucleus intermediolateralis sowie medial davon in der Zona intermedialis, ist für die Innervation des Herzens nicht relevant. Der kraniale Anteil des Parasympathikus verläuft primär innerhalb der Hirnnerven III, VII, IX und X und besitzt mehrere Kerngebiete. Er innerviert über die Nervi vagi das Herz. Die autonomen Kerngebiete dieser Nerven liegen in der Medulla oblongata, besonders im Nucleus ambiguus (Neuhuber 2009). Auch der Nucleus dorsalis nervi vagi und die Zona intermedia zwischen beiden Kerngebieten enthalten präganglionäre parasympathische Neurone, die auf das Herz projizieren (Meng et al. 2018). Kardiale Fasern entspringen in der Regel dem Nervus laryngeus recurrens, ein Ast des Nervus vagus, und vermischen sich im Plexus-artigen Geflecht im Bereich der großen mediastinalen Gefäße mitunter schon auf Höhe der Carotiden auch mit sympathischen Fasern (Kawashima 2005). Vagale Efferenzen strahlen in zahlreichen Fasern auf die Herzoberfläche und werden in epikardialen Plexus über allen Herzhöhlen verschaltet (Meng et al. 2018), wobei die Dichte parasympathischer Fasern über den Vorhöfen und den suprahisären Reizbildungszentren höher ist (Petraitiene et al. 2014).

2.1.2 Autonome Physiologie des Herzens und intrinsisches kardiales Nervensystem

Gemäß medizinischer Lehrbücher wirkt der Sympathikus positiv chronotrop, dromotrop, inotrop und lusitrop, der Parasympathikus übt dagegen primär einen tonischen negativ chronotropen und dromotropen Einfluss auf höhere Reizbildungszentren aus (Fleischmann et al. 2013). Autonome Strukturen beeinflussen die kardiale Elektrophysiologie (Shen und

Zipes 2014). Auch metabolische Faktoren wie myokardialer Sauerstoffbedarf oder intrazelluläre Calciumkonzentration stehen unter autonomer Regulation (Ardell et al. 2016).

Über eine Hierarchie aus neuronalen Zentren der Medulla oblongata bzw. des Rückenmarks, die wiederum unter Kontrolle höherer neurologischer Ebenen stehen, extrakardialer Neuronen und intrinsischen kardialen Neuronen und Fasern, womit hauptsächlich der epikardiale Ganglion-haltige Plexus gemeint ist, besteht ein breiter Konsens (Armour 2008, Shen und Zipes 2014, Ardell et al. 2016, Coote und Cauhan 2016, Meyer und Scherschel 2017, Meng et al. 2018). Informationen werden entlang dieser Hierarchie auch afferent weitergeleitet und teilweise auf Zwischenebenen prozessiert. Sie bilden eine Grundlage für die schnelle Regulation der elektrischen und mechanischen Herzfunktion (Kalla et al. 2016). Verschaltungen afferenter Bahnen auf autonom-efferente Neurone finden im sympathischen wie parasympathischen System auf Ebene des Hirnstamms aber auch auf spinaler oder ganglionärer Ebene statt (Meng et al. 2018). Dabei stammen die Afferenzen auch aus anderen Organsystemen wie der Skelettmuskulatur (Ardell et al. 2016). Jänig postulierte zudem die Integration nicht-autonomer Afferenzen, etwa kardio-kardialen Reflexbögen, über die die kardiale Nozizeption Einfluss auf die autonome Regulation der Herzarbeit nimmt (Jänig 2016). Auch mechano- oder chemosensitive bzw. multimodale Einflüsse auf die autonome Kontrolle des Herzens sind bekannt (Ardell et al. 2016).

Eine zentrale Rolle in der autonomen Innervation des Herzens nimmt das intrinsische kardiale Nervensystem (*intrinsic cardiac nervous system*, ICNS) ein. Darunter versteht man das Ganglion-reiche epikardiale Geflecht, Plexus cardiacus, das mit basaler Betonung über dem gesamten Herzen vorhanden ist. Bei Menschen sind 700-1500 Ganglien hauptsächlich in sieben Subplexus organisiert (Pauza et al. 2000, Armour et al. 2008, Kapa et al. 2010, Meng et al. 2018). Diese enthalten gemischt prä- und postganglionäre Leitungsbahnen (Neuhuber 2009, Kapa et al. 2010, Kviesulaitis et al. 2017, Meng et al. 2018). Abhängig von der Region dominieren Fasern, die immunhistochemisch dem sympathischen oder dem parasympathischen System zuzuordnen sind (Petraitiene et al. 2014). Einige Plexus zeigen einen klaren Bezug zu kardialen Reizbildungszentren, andere finden sich entlang der Koronargefäße (Shen und Zipes 2014). Es existieren verschiedene Einteilungen dieser Subplexus des ICNS, die jedoch weitgehend miteinander vereinbar sind (Pauza et al. 2000, Armour 2008, Avazzadeh et al. 2020). Orientierend entspringt ein dorsal-rechtsatrialer Plexus im Bereich der Vena cava superior bzw. der rechts-kaudalen Lungenvene und erreicht Sinusknoten und hinteren rechten Vorhof. Ein zentral-dorsaler Plexus liegt zwischen den einmündenden Lungenvenen und gibt Äste v.a. in links-atriale und -ventrikuläre Region ab, verzweigt mit einem links-dorsalen Plexus. Zwei rechts- und links-atriale Plexus entspringen der Region ventromedial der oberen Hohlvene bzw. ventral der linken Pulmonalvenen. Zahlreiche Fasern, die auf die Ventrikel projizieren, entstammen dem rechts- und links-

koronaren Plexus, die wiederum nahe den entsprechenden koronaren Ursprungsgefäßen entspringen (Pauza et al. 2000, Petraitiene et al. 2014, Campos et al. 2018). Diese Einteilung erlaubt keine klaren Rückschlüsse auf das Innervationsgebiet (Armour 2008). Zudem unterscheidet sich die Gesamtanzahl aber auch die Verteilung und damit die regionale Dichte epikardialer Ganglien von Individuum zu Individuum erheblich (Pauza et al. 2000).

Dem ICNS wird eine stochastische Spontanaktivität zugesprochen. Neurone des ICNS stehen unter tonischen Einfluss höherer autonomer Zentren und zirkulierender Katecholamine, kommunizieren untereinander und nehmen sensorisch Informationen auf (Armour 2008). Insgesamt scheint das ICNS neben der reinen Signaltransduktion auch regulatorischen Funktionen zu dienen (Neuhuber 2009). Dennoch ist weder sein quantitativer Einfluss noch seine Funktion vollständig verstanden (Petraitiene et al. 2014, Ardell et al. 2016).

2.1.3 Ovine Anatomie der autonomen Innervation des Herzens

Schafe stellen einen etablierten Modellorganismus für kardiochirurgische und elektrophysiologische Forschung dar (Bolotin et al. 2007, Meyer et al. 2010, Puodziukynas et al. 2012, Milani-Nejad und Janssen 2014, Piktel und Wilson 2019). Grundstruktur und funktionelle Einteilung des ANS stimmen in allen großen Säugetieren überein (Janes et al. 1986, Jänig 2006, Nilsson 2011, Coote und Cauhan 2016). Makroskopisch entspringen kardial-autonome Nerven des Schafs dem Nervus laryngeus recurrens, dem Ganglion stellatum und dem Truncus sympathicus der Segmente T2 – T6 auf jeweils beiden Seiten. Sie erreichen das Herz primär an der Vena cava superior, der Vena azygos sinistra, die im Schaf in den Sinus coronarius einmündet (Genain et al. 2018), und zwischen Aorta und Truncus pulmonalis hindurch. Fasern, aus diesem arteriellen Teil des Herzhilus‘, ziehen weitgehend auf die Ventrikel. Aus den anderen Positionen hervorgehende Fasern geben atriale und ventrikuläre Äste ab. Das Schaf weist ein ICNS auf, das wie beim Mensch gemischt sympathische und parasympathische Fasern enthält und einen dorsal betonten epikardialen Plexus bildet, der in sieben Subplexus eingeteilt werden kann. Es enthält durchschnittlich 769 epikardiale Ganglien. Eine hohe Dichte an Ganglien weisen die Wände des Sinus coronarius, die Wurzel der Vena cava superior und die inferiodorsale bzw. superioventrale Region des rechten Vorhofs auf. Während die beiden rechts-atrialen nebst dem zentralen dorsalen Subplexus – letzterer beim Schaf nur schwach ausgeprägt – primär rechtslateralen Eingang erhalten, werden links-dorsaler und ventraler links-atrialer Plexus primär linkslateral beeinflusst. Rechts- und linkskoronarer Subplexus erhalten bilateralen extrinsischen Zufluss. Regionale Verteilung, Anzahl der Ganglien und Verzweigungsstruktur autonom-kardialer Nerven variieren wie im Menschen erheblich (Saburkina et al. 2010). Durch Stimulation autonomer Strukturen in Schafen konnten wie im Menschen auch vergleichbare Effekte

hinsichtlich Hämodynamik und Herzfrequenz erzielt werden (Downing et al. 1969, Reek et al. 2004, Meyer et al. 2010).

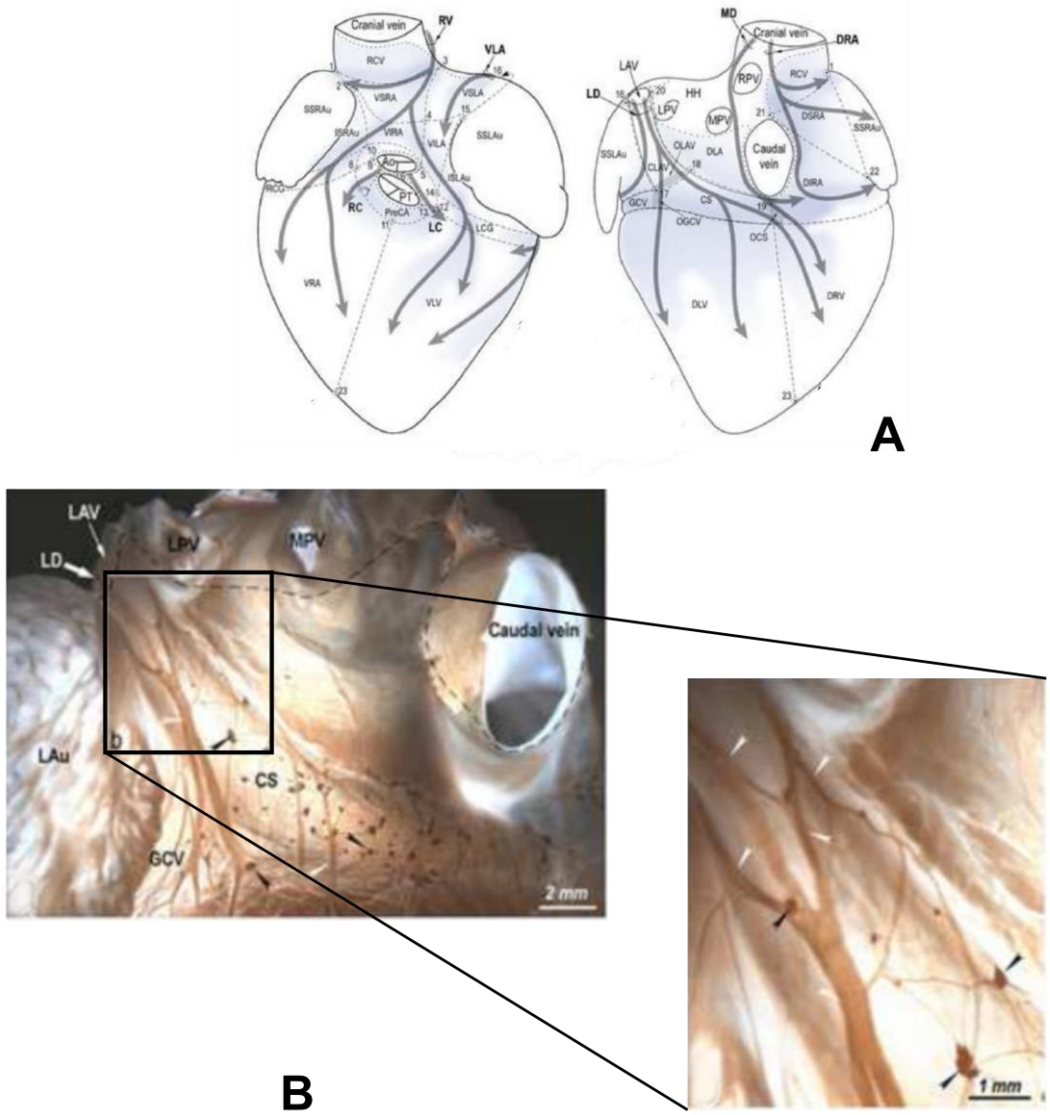

Abb. 1. Intrinsisches kardiales Nervensystem des Schafs
A - Schematischer Aufbau des intrinsischen kardialen Nervensystems (ICNS) im Schaf mit den sieben Subplexus in Relation zu den Herzhöhlen und großen Herzgefäßen, räumlich Nähe des linksdorsalen (LD) und des zentral-dorsalen Subplexus (MD) zum Sinus coronarius (CS) und seinem Ostium (OCS). **B** - Makroskopische Detailaufnahme des LD über dem ovinen CS mit Acetylcholinesterase-(AchE)-spezifischer Färbung. AchE-positive autonome Fasern über dem CS (weißen Pfeilspitzen). Epikardiale Ganglien (schwarze Pfeilspitzen).

Graphik modifiziert übernommen aus:
Saburkina I, Rysevaite K, Pauziene N, Mischke K, Schauerte P, Jalife J, Pauza DH (2010) The epicardial neural ganglionated plexus of the ovine heart: Anatomical basis for experimental cardiac electrophysiology and nerve protective cardiac surgery. Heart Rhythm 7(7):942-950. Seite 10 (National Institutes of Health public access, author manuscript).

Abdruck mit freundlicher Genehmigung durch Elsevier (Lizenz 5933760796579)

Originaltitel **A**: *Figure 2: Schematic ventral (a) and dorsal (b) views of the pressure-inflated lamb heart.* Originaltitel **B**: *Figure 3: Topography and structure of the dorsal subplexuses of the lamb heart*

2.2 Kardiale Aktionspotentiallänge

2.2.1 Definition und allgemeine Physiologie der kardialen Aktionspotentiallänge

APD beschreibt die Zeit, in der eine Kardiomyozyte depolarisiert ist, beginnt also mit ihrer initialen Depolarisation und endet mit ihrer vollständigen Repolarisation. Kardiale Aktionspotentiale breiten sich ausgehend vom Sinusknoten zunächst über die Muskelzellen der Vorhöfe, dann entlang spezialisierter Muskelzellen des Reizleitungssystems und im Verlauf von Myokardiozyte zu Myokardiozyte der Ventrikel aus. Sie weisen eine charakteristische, insbesondere auf ventrikulärer Ebene plateauförmige Morphologie auf und entstehen durch gekoppelte Aktivität spezifischer Ionenkanalproteine der Zellmembran und Proteinen, die einen depolarisationsabhängigen Kalziumkreislauf innerhalb der Zelle vermitteln. Das kardiale Aktionspotential verläuft in fünf Phasen: In „Phase 0“ verursacht die Öffnung spannungsabhängiger Natriumkanäle einen Natriumeinstrom, der die Zelle rasch auf etwa 30 mV depolarisiert. Durch den Schluss dieser Kanäle und die kurzzeitige Öffnung von Kaliumkanälen und konsekutivem Kaliumausstrom kommt es in „Phase 1“ zu einer partiellen Repolarisation. Das Öffnen von L-Typ-Kalziumkanälen und die Freisetzung von sarkoplasmatisch-retikulärem Kalzium führt bei gleichzeitigem kontinuierlichem Kalium-Ausstrom zu einem Plateau bei ungefähr 0 mV, das „Phase 2“ definiert. In „Phase 3“ überwiegt der Kalium-Ausstrom zunehmend und führt zur Repolarisation der Zelle. Diese ist in „Phase 4“ mit Erreichen des Ruhemembranpotentials bei ca. -85 mV abgeschlossen. Ionentransportproteine in Zellmembran und Membran des sarkoplasmatischen Retikulums stellen die ursprünglichen Ionengradienten wieder her. Abhängig von der Lage der Zelle im Herzen variiert die kardiale APD, die sich im Ventrikelmyokard bei etwa 200-400 ms liegt. Die längsten Aktionspotentiale können in distalen Purkinje-Fasern abgeleitet werden. Diese räumliche Verteilung gewährleistet in Kombination mit dem Prinzip der Refraktärzeit eine geordnete Erregungsausbreitung am Herzen. Unter Refraktärzeit versteht man den Zeitraum, in dem eine Kardiomyozyte nicht durch depolarisierende Impulse erregt werden kann. Während der absoluten Refraktärzeit bis zu einer Repolarisation auf ca. -40 mV, die somit große Teile der APD umfasst, kann die Herzmuskelzelle definitiv zu keinem Aktionspotential erregt werden. Die anschließende relative Refraktärzeit hält etwa 100 ms an, reicht über die APD hinaus und zeichnet sich dadurch aus, dass durch Depolarisationen mit zunehmend fallender Amplitude wieder ein Aktionspotential ausgelöst werden kann. Durch regional unterschiedliche APD und die Refraktärität von Myokardiozyten wird in einem gesunden Herz verhindert, dass noch depolarisierte Zellen bereits wieder erregbare Zellen aktivieren und kreisende Erregungen entstehen. Die zuletzt erregten Anteile, also v.a. subepikardiales und Apex-nahes Ventrikelmyokard repolarisieren zuerst und leiten eine geordnete Erregungsrückbildung ein (Fleischmann et al. 2013, Lakatta et al. 2013).

2.2.2 Frequenzabhängigkeit der kardialen Aktionspotentiallänge

Grundsätzlich nimmt die APD mit steigender CL, also sinkender Herzfrequenz der betrachteten Herzaktionen zu und sinkt mit sinkender CL, also steigender Herzfrequenz, wobei die Kinetik dieses Zusammenhangs je nach Untersuchungsform und betrachteter Spezies variiert (Zaza et al. 1991, Yue et al. 2004, Ng et al. 2009, Osadchii 2017, Winter et al. 2018, Zaniboni und Cacciani 2019). Die Verkürzung der APD bei reduzierter CL ist essentiell für eine adäquate Koronardurchblutung und ventrikuläre Füllung, da sie mit einer Verlängerung des diastolischen Intervalls gleichzusetzen ist (Osadchii 2017).

Die direkte Anpassung von APD an eine kürzere CL wird auch als elektrische Restitution bezeichnet. Sie wird durch einen relativen Überschuss von Kaliumauswärts- gegenüber Kalziumeinwärtsstrom bei einer verkürzten CL verursacht, da L-Typ-Kalziumkanäle zu diesem Zeitpunkt zum Teil noch inaktiviert sind. So führt jedes kürzere diastolische Intervall zu einer kürzeren APD, was wiederum ein längeres diastolischen Intervall nach sich zieht, welches zu einer längeren APD führt. Die resultierende oszillierende Bewegung der APD wird als APD- bzw. Repolarisations-Alternans bezeichnet. (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017, Winter et al. 2018).

2.2.3 Messung kardialer Aktionspotentiale und Surrogatparameter

Anstelle der APD wird häufig die sogenannte APD_{90} angegeben, was der APD bis zum Erreichen von 90% der Repolarisation entspricht. Aufgrund des nicht-linearen Kurvenverlaufs eines Aktionspotentials ist der exakte Moment vollständiger Repolarisation auch kaum zu bestimmen. Die direkte Messung von APD_{90} setzt aber das Ableiten elektrischer Potentialdifferenzen auf der Ebene einzelner Zellen voraus. Das Aktivierung-Inaktivierung-Intervall (ARI, *activation-recovery-interval*) dient als Surrogat, das auch aus unipolaren Elektrokardiogrammen (EKG), die über Arealen variabler Größen abgeleitet werden, bestimmbar ist. ARI bezieht sich also nicht auf einzelne Kardiomyozyten, sondern auf Zellverbände, deren Größe abhängig von der räumlichen Auflösung der Messung ist. Da die Begriffe De- und Repolarisation Vorgänge auf zellulärer Ebene bezeichnen, wird der Zeitpunkt der dominierenden Depolarisation im erfassten Zellverband als Aktivierung bezeichnet. Analog entspricht die Inaktivierung dem Repolarisationszeitpunkt des erfassten Verbandes (siehe Abb. 2). Definiert wird ARI in dem nach seinem Erstbeschreiber als Wyatt-Methode bezeichneten Ansatz als Intervall zwischen maximal-negativer Steigung im QRS-Komplex und der maximal-positiven Steigung in der T-Welle desselben Herzschlags im unipolaren EKG (Wyatt et al. 1981, Haws und Lux, 1990). ARI korreliert so eng mit APD_{90}, dass es bei entsprechender räumlicher Auflösung mit der lokalen APD gleichzusetzen ist (Haws und Lux, 1990, Yue et al. 2004, Yue et al. 2005, Coronel et al. 2006, Vaseghi et al 2013b).

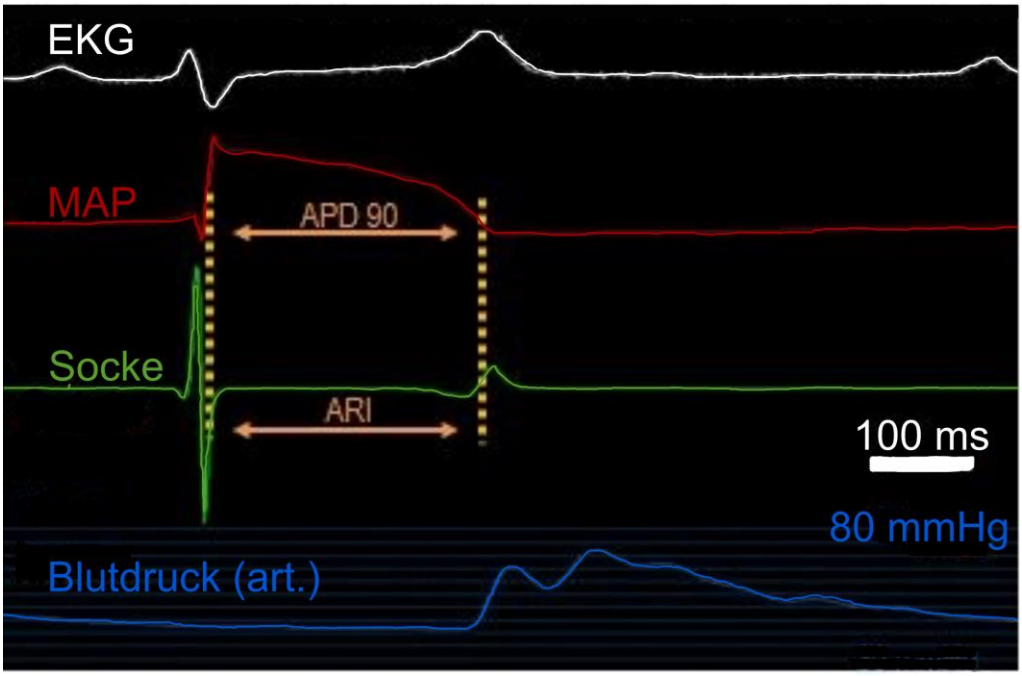

Abb. 2. Kardiales Aktivierungs-Inaktivierungs-Intervall im Kontext einer Herzaktion
Graphisch aufbereitetes Monitorstandbild (Labsystem Pro, Tabelle 3, siehe 3.3) aus einem der dieser Arbeit zu Grunde liegenden Versuche: In **weiß** Oberflächen-EKG. In **rot** unipolare endokardiale Ableitung eines monophasisches Aktionspotentials (Abkürzung MAP, in dieser Arbeit sonst für mittleren arteriellen Druck verwendet) mittels Ablationskatheter (Celsius Thermocool, Tabelle 2, siehe 3.2.2). Die Silber-Elektrode dieses Katheters erlaubt in Einzelfällen durch Ableitung einzelner Zellverbände die Aufzeichnung von Aktionspotentialen auf zellulärer Ebene. In **grün** unipolares epikardiales EKG mittels „Multi-Elektroden-Socke und Annotation des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI, *activation-inactivation-interval*). Obwohl dies bereits das Summationspotential einer kleineren Myokardregion repräsentiert, entspricht ARI in diesem Bereich der lokal abgeleiteten APD_{90}.

2.3 Anatomie des Sinus coronarius und Rolle als Ziel von Ablationsstrategien

2.3.1 Humane und ovine Anatomie des Sinus coronarius

Der Sinus coronarius (CS) ist die Endstrecke der venösen Drainage des Herzmuskels und mündet im rechten Vorhof, wobei das Ostium kranial des septalen Segels der Trikuspidalklappe, unterhalb des Foramen ovale und nahe der Mündung der Vena cava inferior liegt. Häufig weist das Ostium eine kleine Klappe bzw. einen Klappenansatz auf. Von dort zieht der CS parallel zur Klappenebene im rechts-dorsalen Sulcus coronarius über die Rückseite des Herzens, wobei Herzvenen inserieren, die meist parallel von koronararteriellen Ästen verlaufen. Zur Seitenwand hin geht der CS in die Vena cardiaca magna über, die die Vorder- und Seitenwand der Ventrikel drainiert. Das venöse System des humanen Herzens kann verschiedene anatomische Varianten aufweisen, etwa eine weitere Klappe bzw. Klappenansatz im Übergang von Vena cardiaca magna zum CS, die sogenannte Vieussen-Klappe, die sofern vorhanden den CS in diese Richtung begrenzt. Zudem mündet auf der Rückseite des linken Vorhofs eine kleine, häufig obliterierte Vene in den Vena cardiaca magna oder den CS, die Vena obliqua atrii sinistra oder Marshall-Vene (*vein of*

Marshall, VOM). Mit dem sie umgebenden Fett-, Binde- und Muskelgewebe bildet sie das sogenannte *ligament of Marshall* (LOM). Diese Struktur markiert den Übergang von Vena cardiaca magna zu CS von außen (Habib et al. 2009, Schünke et al. 2012, Garabelli et al. 2015, Genain et al. 2018, Ahmed et al. 2019). Der CS wird heute nicht mehr als einfache Vene verstanden, sondern mitunter als weitere Herzhöhle angesehen. Histologisch weist er eine muskulöse Wand mit abgrenzbarem Endo-, Myo- und Epikard auf. Letzterem liegen zahlreiche Ganglien auf. Das Muskelgewebe geht kontinuierlich in die Wandungen des rechten und linken Vorhofs über und stellt somit gleichermaßen eine elektrische Verbindung zwischen den Vorhöfen dar. Diese trägt vermutlich zu einer synchronisierten Vorhofsystole bei. In der Wandung des CS sind Purkinje- und P-Zell-artige Verbände nachweisbar, die jenen des Sinusknotens ähneln. Der CS ist wie das LOM ein Derivat des embryologischen Sinus venosus (Ahmed et al. 2019).

Das kardiale venöse System des Schafes ähnelt dem des Menschen in seinem Grundaufbau. Der CS des Schafes besitzt einen vergleichbaren Durchmesser wie der des Menschen, ist aber etwas kürzer. Bei Schafen ist wie beispielsweise auch bei Schweinen die Vena azygos paarig angelegt. Die Vena azygos sinistra mündet im dem Ostium abgewandten und im Folgenden als distal bezeichneten Drittel des CS in selbigen ein. In Schafen findet sich keine Marshall-Vene, wobei Genain und Kollegium, die diese Beobachtung machten, darauf hinwiesen, dass die Vena azygos sinistra an einer ähnlichen Stelle in den CS einmündet, wie die Marshall-Vene im Menschen (Genain et al. 2018). Während Genain und Kollegen das Fehlen der VOM auch für Schweine und Hunde postulierten (Genain et al. 2018), beschrieben andere Arbeitsgruppen dieses Gefäßes zumindest im Hund (Lin et al. 2008, Liu et al. 2018, He et al. 2021).

2.3.2 Einbindung in das autonome Nervensystem

Anatomische Studien wiesen Ganglion-haltige Plexus im Bereich des CS nach (Armour et al. 1997, Pauza et al. 2000, Petraitiene et al. 2014, Ardell et al. 2016). Während zunächst im Menschen über dem distalen CS ein im Vergleich zu anderen Formationen eher zellarmer Plexus beschrieben wurde (Armour et al. 1997), wurde genau hier später einer der zellreichsten Plexus des ICNS festgestellt (Pauza et al. 2000, Petraitiene et al. 2014). Dies entspricht der Anatomie im Schaf, das in diesem Bereich grundsätzlich ähnliche neuronale Strukturen wie der Mensch aufweist (Saburkina et al. 2010). Im Menschen erhält dieser linksdorsale Plexus über dem distalen CS neuronalen Eingang über Fasern entlang der links-superioren Pulmonalvene und innerviert neben dem linken Atrium vorwiegend die Hinterwand des LV (Pauza et al. 2000). Im Schaf erreichen Fasern primär entlang der Vena azygos sinistra diesen Plexus, seine Innervation erstreckt sich eher über die Dorsalseite

beider Ventrikel, auch über relevante Anteile der rechtsventrikulären Hinterwand (Saburkina et al. 2010). Nach rechts, also proximaler in Richtung des Ostiums, schließt sich im Menschen wie im Schaf ein mediodorsaler Plexus an, der für die Innervation des AV-Knotens und der Hinterwände beider Ventrikel relevant zu sein scheint. Rechts- und linkskoronarer Subplexus, Ganglion-arme Strukturen mit Bedeutung für die Innervation der Ventrikel, verlaufen eher parallel zu den ventralen Sulci coronarii. (Pauza et al. 2000, Saburkina et al. 2010). Marron und Kollegium untersuchten Proben des humanen CS und dem umliegenden Gewebe auf Nervenendigungen und fanden etliche Varianten hinsichtlich Durchmesser, Myelinisierung und Organisation in Varikositäten oder freien Endigungen. Die immunhistochemische Charakterisierung zeigte häufiger Tyrosin-Hydroxylase positive (TH) Fasern als solche, die Acetylcholinesterase-positiv (AchE) waren (Marron et al. 1995). Speziesübergreifend wiederholt sich das Vorhandensein sowohl sympathischer als auch parasympathischer Strukturen. Auch in der Maus (Jungen et al. 2017) und im Schaf (Saburkina et al. 2010) sind sowohl TH- als auch AchE-positive Fasern nachweisbar. Im Schaf wurde zudem demonstriert, dass ganglionäre Somata in diesem Bereich ausschließlich AchE-positiv waren und TH-positive Strukturen nur in Fasern nachweisbar waren (Saburkina et al. 2010). Im Menschen werden auch sympathisch-efferente postganglionäre Neurone im epikardialen Plexus des ICNS beschrieben (Ardell et al. 2016).

Dass beide Qualitäten des ANS in direkter räumlicher Nähe zum CS vorhanden sind, zeigen auch funktionelle Ansätze: Endokardiale Hochfrequenzstimulation im CS oder atrial im Bereich der Crux cordis führte zur Auslösung parasympathischer Effekte wie einer verzögerten atrioventrikulären Überleitung (Lemery et al. 2006). Aus der klinischen Praxis liegen Fallberichte über passageren Sinusarrest durch Hochfrequenzstimulation bzw. passageren AV-Block dritten Grades durch Schrittmacherstromabgabe im CS vor (Madadi et al. 2021, Nantsupawat et al. 2021). Schauerte und Kollegium konnten in 8 von 11 Patient:innen durch Katheter-gestützte Stimulation im CS einen AV-Block dritten Grades auslösen, der nach Stimulationsende spontan sistierte und unter Atropin nicht auslösbar war (Schauerte et al. 2001). In Schafen führte die Stimulation in einem Bereich nahe des Abganges der Vena marginalis sinistra zu einer Erhöhung des LV-Drucks und einer verstärkten Zunahme des endsystolischen Druck-Volumen-Verhältnisses. Dies entspricht einer Zunahme der Inotropie im Sinne eines Sympathikuseffektes auf ventrikulärer Ebene. Diese Zunahme bestätigte sich trotz des lokalen Stimulationsortes echokardiographisch in allen Segmenten des LV, septal und inferoseptal jedoch nicht signifikant. Die Stimulation im CS wirkte zudem positiv lusitrop und erhöhte die intraventrikuläre Leitungsgeschwindigkeit, nicht aber die effektive Refraktärzeit, das QT- und das QTc-Intervall. Sie zeigte anders als im klinischen Fallbericht (Nantsupawat 2021) keinen Effekt auf den Sinusknoten (Meyer et al. 2010).

Chen und Kollegium gelang es im caninen Tiermodell durch gezielte epikardiale Ablation eindeutig identifizierter autonomer Strukturen die Auftretensrate ventrikulärer Arrhythmie nach artifiziell herbeigeführtem Myokardinfarkt zu reduzieren, die ventrikuläre Refraktärzeit zu verlängern und den Noradrenalin-Spiegel im CS-Blut zu reduzieren (Chen et al. 2015). Vier Wochen nach Myokardinfarkt und selektiver epikardialer Ablation autonomer Strukturen auf dem CS bzw. der Vena cardiaca magna zeigte sich eine reduzierte Induzierbarkeit von ventrikulären Extrasystolen (PVC, *premature ventricular complex*) und ventrikulärer Arrhythmie durch Stimulation des LSG sowie eine reduziertes *sprouting* (siehe 2.4.4) autonomer Fasern in die post-ischämische Übergangszone (Liu et al. 2017). Im murinen ex-vivo Modell an Langendorff-perfundierten Herzen führte die epikardiale Ablation des CS zu einer Verlängerung ventrikulärer Refraktärzeiten (Kahle et al. 2023).

2.3.3 Ablation des CS in der klinischen Praxis

Auch ungeachtet seiner autonomen Innervation ist der CS von Interesse für die interventionelle Elektrophysiologie. Die elektrophysiologische Ablation des CS wurde langjährig als therapeutische Option zur Therapie des persistierenden Vorhofflimmerns, insbesondere bei Rezidiven nach Pulmonalvenenisolation (Ahmed et al. 2019) eingesetzt. Atriale Tachykardien erfordern gelegentlich eine Ablation im CS. Das Koch'sche Dreieck nahe des CS-Ostiums sowie unter Umständen das CS-Dach sind gängige Katheterpositionen zur ablativen Therapie von AV-Knoten-*re-entry*-Tachykardien (Garabelli et al. 2015, Nantsupawat et al. 2021). Akzessorische atrioventrikuläre Leitungsbahnen befinden sich manchmal in der Nähe des CS (Garabelli et al. 2015) bzw. innerhalb seiner muskulären Wand (He et al. 2021). Fokale Quellen ventrikulärer Tachykardie (VT) sind mitunter vom CS aus adressierbar. Verschiedene Ablationsstrategien, sowohl mittels Radiofrequenzablation (Khalil et al. 2023) als auch mittels Ethanol-Instillation einzelner kardialer Venen (Baszko et al. 2020), sind beschrieben und haben laut einzelner Fallberichte in Situationen nach mehrfachen Ablationsversuchen und frustraner Stellatum-Blockade therapeutische Erfolge erzielt (Gunturiz-Beltrán et al. 2023). Nach Interventionen im CS sind auch Komplikationen und Nebenwirkungen beschrieben worden, darunter Verletzungen oder Veränderungen der Koronararterien, primär am linkskoronaren Ramus circumflexus (CFX). Besonders nach linearer CS-Ablation zur Therapie eines *re-entry*-Mechanismus' am mitralen Isthmus trat dergleichen auf. Auch periinterventionelle Koronarspasmen wurden beobachtet (Garabelli et al. 2015, Zheng et al 2020). Eine totale Okklusion des CFX ist möglich (Ahmed et al. 2019). Weitere Risiken umfassen myozytäre Schädigungen, perikarditische Reaktionen, Perforation oder postinterventionelle Stenosierung des CS (Zheng et al. 2020).

2.4 Klinischer Kontext

2.4.1 Formen ventrikulärer Arrhythmien im Kontext dieser Arbeit

Diese Arbeit steht im klinischen Kontext hyperdynamer ventrikulärer Arrhythmien mit PVC als Minimalausprägung, VT im Zentrum und der kompletten elektrischen Desorganisation des Myokards, Kammerflimmern (VF, *ventricular fibrillation*), als Maximalform. Prinzipiell wohnt ventrikulären Arrhythmien das Risiko einer Degeneration mit hämodynamischer Instabilität bis hin zur Pulslosigkeit inne. Das Risiko für das Auftreten und potentiell letale Degenerieren ventrikulärer Arrhythmie gilt bei genetisch bedingten kardialen Ionenkanalerkrankungen als besonders hoch (Priori et al. 2002, Sohinki und Mathew 2018, Killu und Stevenson 2019, Chung et al. 2023a). Es gilt, die Trennschärfe zum Begriff des plötzlichen Herztodes (SCD, *sudden cardiac death*) zu wahren. Dieser bezeichnet natürliche Todesfälle kardialer Genese, die sich durch plötzliche Bewusstlosigkeit innerhalb einer Stunde nach Symptombeginn auszeichnen und selbst im Kontext kardialer Vorerkrankungen überraschend auftreten (Priori et al. 2002). Die Autor:innen dieser Definition betonten aber, dass in den meisten Fällen unabhängig von der zu Grunde liegenden Pathologie eine Tachyarrhythmie zur fatalen Eskalation des Krankheitsgeschehens führt (Priori et al. 2002).

VT ist definiert als Herzrhythmus, der auf Ebene der Ventrikel initiiert wird, mindestens drei Schläge andauert und eine Frequenz von über 100 Schlägen pro Minute (bpm, *beats per minute*) aufweist (Killu und Stevensen 2019). Bei der Entstehung von VT sind drei Hauptmechanismen zu beachten. Beim sogenannten *re-entry* entsteht eine kreisende Erregung auf ventrikulärer Ebene, indem eine Erregungsfront um ein nicht oder schlechter leitendes Areal, etwa eine Infarktnarbe oder auf irregulärem Ausbreitungsweg um die Ventrikel herum kreist. Dabei muss die CL länger als die Refraktärzeiten der beteiligten Areale sein, um den *re-entry* stabil zu halten. Die Induktion geschieht dabei entweder durch Leitung der Erregungsfront durch ein Areal, das die Weiterleitung nur in eine Richtung zulässt (unidirektionaler Block) oder durch ektope Reize, die irregulär fortgeleitet werden können. Diese Reize, *triggered activity*, entstehen etwa durch frühe oder späte Nachdepolarisationen (siehe 2.4.2) im Zuge regulärer Depolarisationsvorgänge, die benachbarte Zellen erregen und *re-entry*-Mechanismen auslösen können. Zudem kann das in jeder Herzmuskelzelle vorhandene Potential zu rhythmischer Eigenaktivität derart übersteigert sein, dass es zu ektoper Reizbildung in Form von Automatismen kommt, insbesondere am Rande ischämischer Areale (Killu und Stevenson 2019). In jedem Fall führt eine VT zu einer mehr oder weniger stabilen Aufhebung der geordneten Erregungsausbreitung. Je nach Form und Eigenschaften des myokardialen Substrats terminiert VT spontan, bleibt bis zu einer medikamentösen oder elektrischen Kardioversion stabil oder degeneriert zu VF (Tang et al. 2017).

Das Auftreten von VT gilt bei zahlreichen Grunderkrankungen hinsichtlich des SCD als prognostisch ungünstiger Faktor (Priori et al. 2002), die Prävention von VT bzw. die allgemeine Stabilität gegenüber ventrikulären Arrhythmien scheint daher sinnvoll (Priori et al. 2002, Al Mahameed und Ziv 2019). Selbst bei seltenem, monomorphem und spontan terminierendem Auftreten (Killu und Stevenson 2019, Al Mahameed und Ziv 2019), können PVC und VT zu Lebensqualitätseinbußen führen. Betroffene präsentieren sich etwa mit Palpitationen, (Prä-)Synkopen, selten auch mit Thoraxschmerzen (Priori et al. 2015, Killu und Stevenson 2018). Therapeutisch haben Ablationsstrategien, die pathologische rhythmische Aktivität interventionell unterbinden, an Bedeutung gewonnen (Priori et al. 2015, Killu und Stevenson 2019, Al Mahameed und Ziv 2019, Zeppenfeld et al. 2022, Eckhardt et al. 2023). Medikamentös stehen Antiarrhythmika zur Modulation kardialer Ionenströme oder des autonomen Tonus zu Verfügung. Besteht ein erhöhtes Risiko, an ventrikulärer Arrhythmie zu versterben, etwa bei bestimmten symptomatischen Ionenkanalerkrankungen oder nach dokumentiertem hyperdynamen Kreislaufstillstand, können implantierbare Defibrillatoren primär- oder sekundärprophylaktisch eingesetzt werden. Dies verhindert aber nicht das Auftreten von Arrhythmien, bedingt zusätzlichen Versorgungsbedarf, birgt Komplikationspotentiale und führt bei wiederholten Schockabgaben zu zusätzlicher Morbidität und psychosozialer Belastung (Priori et al. 2015, Vaseghi et al. 2017, Zeppenfeld et al. 2022).

2.4.2 Rolle des kardialen Aktionspotentials in der Arrhythmogenese

Physiologische wie auch pathophysiologische Prozesse modulieren die APD. Dazu zählen Herzfrequenz, neurologische, humorale und emotionale Einflüsse, genetische Varianten von Ionenkanälen und zelluläre Funktionsstörungen durch Ischämie, Elektrolytverschiebungen und Medikation (Carmeliet 1999, Taggart et al. 2003, Vaseghi et al. 2013b, Fleischmann et al. 2013, Child et al. 2014, Osadchii 2017, Nánási et al. 2020). Dies betrifft v.a. die Phasen zwei und drei des Aktionspotentials, das Repolarisationsverhalten hat folglich größeren Einfluss auf die APD (Osadchii 2017). Lange galt eine kurze APD durch das längere Vorliegen von erregbarem Myokard prinzipiell als proarrhythmisch. So müssten sich *re-entry*-Mechanismen leichter etablieren können. Die hohe Sterblichkeit unter Einnahme von APD-verlängernden antiarrhythmischen Medikamenten der Klassen eins und drei stellte dies in Frage. Neben der Idee, dass die medikamentöse APD-Verlängerung nicht in allen Regionen des Myokards gleich stark ausgeprägt ist, dürften dabei vor allem Nachdepolarisationen eine Rolle gespielt haben (Conradt und Opthof 2006)

Im Verlauf der Repolarisation kann es zu frühen (*early after-depolarization*, EAD) und späten Nachdepolarisationen (*delayed after-depolarization*, DAD) kommen. Definitionsgemäß sind EAD positive Spannungsausschläge in der späten Phase zwei bzw. Phase drei, die

bei ausreichender Amplitude und Weiterleitungsmöglichkeiten durch Nachbarzellen in der relativen Refraktärphase PVC oder höhergradige Arrhythmien auslösen können. EAD sind typischerweise Resultat einer Verlängerung der APD, was durch anhaltendes Überschreiten des Schwellenpotentials in der relativen Refraktärzeit zu einer erneuten Aktivierung von Natrium- oder auch Kalzium-Kanälen führt. Somit wirkt eine Verlängerung der APD potentiell proarrhythmisch, vor allem bei bestehendem Long-QT-Syndrom oder Hypokaliämie. DAD dagegen bestehen in Oszillationen des Ruhemembranpotentials nach abgeschlossener Repolarisation, die sowohl über- als auch unterhalb des Schwellenpotentials problematisch sind. Überschwellige DAD können fortgeleitet zur Arrhythmogenese führen. Unterschwellig kann DAD immer noch zur Inaktivierung von Phase-null-vermittelnden Natriumkanälen mit niedrigerem Schwellenpotential führen. Somit würden Voraussetzungen für einen semikonduktiven Block geschaffen. Obwohl eine APD-Verkürzung prinzipiell das Intervall, in dem DAD möglich sind, verlängert, wird die Hauptursache für DAD eher in einem erhöhten intrazellulären Kalziumspiegel vermutet. Da aber erst die Überleitung von EAD oder DAD auf nicht mehr absolut refraktäres Arbeitsmyokard zur Arrhythmie führt, müssten entweder relevante Myokardanteile betroffen sein oder weitere proarrhythmisch Faktoren vorliegen, damit es zur Induktion von Arrhythmie kommen kann (Osadchii 2017).

Insbesondere für die Etablierung von *re-entry*-Mechanismen müssen weitere Abweichungen, etwa ein semikonduktiver Block, eintreten. Voraussetzung dafür ist nicht die Veränderung der APD in einzelnen Zellen, sondern deutliche Unterschiede der APD in größeren Arealen (Opthof et al. 2016). Eine gesteigerte räumliche Heterogenität der APD bzw. der Repolarisationszeit schafft damit ein für *re-entry*-Mechanismen anfälliges Substrat (Osadchii 2017). Räumlich umschriebene Veränderungen der APD, z.B. postischämisch, sind dementsprechend als besonders proarrhythmisch anzusehen (Conradt und Opthof 2006). Daher wird auch die Uneinheitlichkeit der APD bzw. Repolarisationszeiten als proarrhythmisches Element diskutiert. Osadchii spricht von „*cardiac electrical instability*“ (Osadchii 2017: 1), Conradt und Opthof von „*heterogeneity in action potential duration and repolarization moments*“ (Conradt und Opthof 2006: 281). Hinter diesen unscharf definierten Begriffen verbergen sich regionale (Conradt und Opthof 2006, Ajijola et al. 2013a, Osadchii 2017) und transmurale Abweichungen der APD (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017) ebenso wie Beobachtungen, wonach die APD unmittelbar vor ventrikulärer Arrhythmie Schwankungen unterliegt (Osadchii 2017, Taggart et al. 2021) Hinzu kommen weitere Einflussfaktoren wie regional uneinheitliche autonome Innervation (Mantravadi et al. 2007, Ng et al. 2009, Vaseghi et al. 2012, Ajijola et al. 2013a, Vaseghi et al. 2013, Irie et al. 2016, Osadchii 2017), Krankheit (Shen und Zipes 2014, Kalla et al. 2016, Osadchii 2017, Boukens et al. 2020, Stavrakis et al. 2020, Taggart et al. 2021) und therapeutische Interventionen (Osadchii 2017), die eine Zunahme der Heterogenität elektrische Eigenschaften

begünstigen (siehe 2.4.3). Dennoch sind auch regionale Unterschiede der APD natürlich und entstehen aufgrund des je nach Lokalisierung unterschiedlichen Expressionsmusters verschiedener Ionenkanäle (Conradt und Opthof 2006, Ng et al. 2009). Von Relevanz ist zudem das Verhältnis von Refraktärzeit zu APD. Je länger die Refraktärzeit über die APD hinaus reicht, desto unwahrscheinlicher wird die Fortleitung eines ektopen Reizes auf erregbares Myokard. Verschiebungen dieses Verhältnisses sind aber möglich. So führen einige Natriumkanal-blockierende Pharmaka zu einer Verschiebung zu Gunsten der Refraktärzeit. Unter Hypokaliämie verkürzt sich die Refraktärzeit im Verhältnis zur APD (Osadchii 2017).

Die sogenannte Restitutions-Hypothese könnte ventrikuläre Arrhythmie auch in Abwesenheit struktureller Herzerkrankungen durch ein veränderte Restitutionsverhalten (siehe 2.2.2) erklären (Osadchii 2017). Durch ein verstärktes APD-Alternans, also einem steileren Zusammenhang zwischen APD und diastolischem Intervall, würde ein kurz angebundener Stimulus wie eine Extrasystole im nächsten Schlag zu einer APD führen, die so lange ist, dass der nächste einfallende Impuls in ihre Refraktärphase trifft. Tritt diese Situation lokal auf, entsteht ein Leitungsblock, was wieder *re-entry*-Mechanismen begünstigt (Osadchii 2017, Winter et al. 2018). Der Zusammenhang zwischen APD und diastolischem Intervall und damit die Kinetik des Restitutionsverhaltens ist außerdem frequenzabhängig, unter kurzfristig einfallenden Stimuli würde sich das Verhältnis abflachen. Zudem bestehen regionale Unterschiede hinsichtlich der Restitution (Conradt und Opthof 2006, Ng et al. 2009).

Taggart und Kollegium präsentierten in einer Übersichtsarbeit verschiedenen Studien über niederfrequente Oszillationen der APD bzw. von ARI unter EPU, aus ICD-Aufzeichnungen oder verschiedenen Tiermodellen. Die Autor:innen korrelierten diese mit in-vitro bzw. in-silico-Untersuchungen, die eine biphasische Antwort aus APD-Verlängerung und -Verkürzung bzw. eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für EAD auf erhöhten adrenergen Tonus ergaben (siehe 2.4.3) und Beobachtungen im Oberflächen-EKG, wonach oszillierende Abweichungen des T-Wellen-Vektors ein starker Prädiktor für ventrikuläre Arrhythmien sein könnten und stellten somit die Hypothese auf, dass zumindest in vorerkrankten Herzen jene oszillierende Veränderung der APD einen proarrhythmischer Mechanismus darstellt. Als Ursache wurde auch eine Dysbalance aus Kalziumein- und Kaliumausstrom und damit jener Mechanismus diskutiert, der elektrischer Restitution ermöglicht (Taggart et al. 2021).

2.4.3 Elektrophysiologische Effekte artifizieller Sympathikusstimulation

Um Effekte sympathischer Aktivität auf die kardiale Elektrophysiologie darzustellen, kommt künstliche Sympathikusstimulation zu Einsatz. Diese kann pharmakologisch (Vaseghi et al. 2012, Ajijola et al. 2013a), emotional (Child et al. 2014) oder elektrisch durch sympathische

Neurostimulation (SNS) durchgeführt werden, etwa spinal (Mantravadi et al. 2007, Ng et al. 2009 Winter et al. 2018), ganglionär (Randall und Rhose 1956, Priori et al. 1988, Irie et al. 2016, Yu et al. 2017) oder postganglionär (Nash et al. 2001, Meyer et al. 2010).

Sympathikusstimulation führte Arbeitsgruppen-übergreifend zu einer Blutdruckerhöhung (u.a. Meyer et al. 2010, Ajijola et al. 2013a, Ajijola et al. 2013b, Irie et al. 2016). Dies zeigte sich auch bei entlang der kraniokardialen Achse distal des Ganglion stellatum durchgeführter Stimulation (Meyer et al. 2010). SNS des mittleren zervikalen Ganglions, des RSG, beider Ganglia stellata oder systemische und spinale Stimulationsansätze führten uniform zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, also einer Verkürzung der kardialen Zykluslänge (CL, *cycle length*) (Mantravadi et al. 2007, Ng et al. 2009, Ajijola et al. 2013a, Ajijola et al. 2013b, Irie et al. 2016). Bezüglich einer LSG-Stimulation postulierten verschiedene Arbeiten im porkinen (Ajijola et al 2013b, Vaseghi et al. 2013b, Irie et al. 2016) und caninen (Randall et al. 1956) Modell das Fehlen von chronotropen Effekten, wobei sich mitunter nicht signifikante Tendenzen zeigten (Vaseghi et al. 2013b). In felinen und weiteren caninen Untersuchungen führte SNS des LSG dagegen zu einer Verkürzung der kardialen CL (Ueda et al. 1964, Priori et al. 1988). Der Vergleich der Frequenzeffekte bilateraler und rechtsseitiger Stellatum-Stimulation im porkinen Modell wies eine Differenz auf (Ajijola et al. 2013b).

Bezogen auf die kardiale APD oder entsprechende Surrogatparameter wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen und in verschiedenen Spezies eine Verkürzung in Folge von Sympathikusstimulation beobachtet (Martins und Zipes 1980, Priori et al. 1988, Mantravadi et al. 2007, Vaseghi et al. 2013b, Winter et al. 2018). SNS des LSG führte im porkinen Modell zu stärkeren Effekten an der linksventrikulären Hinter- und Seitenwand, der Effekt auf den rechten Ventrikel war ebenfalls in der Hinterwand stärker ausgeprägt, während sich SNS des RSG komplementär dazu verhielt und stärkere Effekte zeigte (Ajijola et al 2013b, Vaseghi et al. 2013b). So verkürzte SNS des RSG im porkinen Modell das mittlere ARI über dem rechten Ventrikel signifikant ($p<0,01$) von ca. 450 auf etwa 305 ms, unter SNS des LSG gelang nur eine Verkürzung von ca. 469 auf 447 ms (basal) bzw. von 483 auf etwa 402 ms apikal (Vaseghi et al. 2013b). Im caninen Modell mit dem Parameter Refraktärzeit zeigte sich Vergleichbares, eine bilaterale Stimulation homogenisierte regionale Schwankungen (Opthof et al. 1991). Andere Arbeiten zeigten stärkere Effekte bei SNS des LSG (Priori et al. 1989, Vaseghi et al. 2012, Irie et al. 2016).

Allerdings führen auch Veränderungen der kardiale CL zu Veränderungen von ARI (siehe 2.2.2). Dies wurde nicht in allen Studien, die eine ARI-Verkürzung unter SNS postulieren, berücksichtigt (Priori et al. 1988, Irie et al. 2016), in anderen dagegen schon (Winter et al. 2018, Boukens et al. 2020). Opthof und Kollegium zeigten unter induziertem Kammerflimmern, dass sowohl LSG- als auch RSG-Stimulation die Refraktärzeiten verkürzte. Der

Effekt war regional unterschiedlich ausgeprägt. In einigen Tieren bzw. Regionen wurde gar kein Effekt bzw. sogar eine Verlängerung gemessen (Opthof et al. 1991). Auch im Schwein wurden in einzelnen Regionen oder Ableitungen bestimmter Individuen ARI-Verlängerungen unter SNS gemessen (Ajijola et al. 2013a). Zudem gilt die Verlängerung der QT-Zeit – Surrogat der APD im Oberflächen-EKG – im felinen Modell durch Stimulation des LSG (Schwartz und Malliani 1975) als arrhythmogene sympathische Effektorfunktion (Schwartz 2014). SNS peripher der Grenzstrangganglien im Sinus coronarius erhöhte zwar im Schaf die intraventrikuläre Leitungsgeschwindigkeit, führte aber zu keiner signifikanten Abnahme der Refraktärzeiten im Ventrikel (Meyer et al. 2010). Eine Übersicht über Stimulationseffekte auf die kardiale APD oder entsprechende Surrogate in verschiedenen Arbeitsgruppen bietet Tabelle 5 (siehe 5.2). Kardiale Sympathikolyse durch Epiduralanästhesie führte im Hund konkordant zu verkürzenden SNS-Effekten zu einer Verlängerung der APD, jedoch nur bei zugrundeliegenden kurzen CL (Meissner et al. 2001).

Die Heterogenität von ARI bzw. der Repolarisationszeit ist von hoher Relevanz für die Arrhythmogenese (siehe 2.4.2). Diese Heterogenität nimmt unter Sympathikusstimulation uniform zu, jedoch mit regionalen Unterschieden (Mantravadi et al. 2007, Ajijola 2013b, Vaseghi et al. 2013b, Irie et al. 2016, Yu et al. 2017). Heterogenität wird zudem uneinheitlich definiert, etwa als Varianz des APD-Surrogates (Ajijola et al. 2013b), als Differenz zwischen maximaler und minimaler Ausprägung (Ajijola et al. 2015) oder als apiko-basaler Gradient (Mantravadi et al. 2007).

Im Menschen beobachteten Vaseghi und Kollegium in Patient:innen mit ischämischer Kardiomyopathie, die sich einer elektrophysiologischen Untersuchungen (EPU) unterzogen, nach Isoprenalin-Infusion eine Verkürzung von ARI in myopathischem, aber nicht von einem Infarkt betroffenen Myokard, während diese Verkürzung im Bereich der Infarktnarbe und der Übergangszone weniger stark ausgeprägt war (Vaseghi et al. 2012). Child und Kollegium belasteten Patient:innen emotional, die sich wegen Vorhofflimmerns einer EPU unterzogen, und stellten – unter Korrektur respiratorischer Schwankungen und Ausschaltung des Frequenzeffekts durch atrialen Schrittmacherrhythmus – eine geringe, aber signifikante Verkürzung von ARI fest, wobei diese in einigen Individuen deutlich höher ausfiel, während andere sogar eine Verlängerung von ARI zeigten. ARI-Veränderungen streuten je nach Region und Proband:in zwischen -15,3 und 7,7 ms. Im Mittel fiel die ARI-Verkürzung im rechten Ventrikel (RV) etwas stärker aus als im linken Ventrikel (LV). Der Blutdruck dagegen stieg bei allen Proband:innen an (Child et al. 2014). Ajijola und Kollegium führten ebenfalls in fünf EPU-Patient:innen eine perkutane Stimulation des LSG durch. Unter Blutdruckanstieg zeigte sich keine signifikante Erhöhung der Herzfrequenz bei positiver Tendenz. Vier Patient:innen zeigten unter erheblicher Streuung eine ARI-Verkürzung. Im verbleibenden Versuch wurde eine ARI-Verlängerung gemessen, die nach Atropingabe in eine

Verkürzung überging und mit dem zweithöchsten Betrag innerhalb der Studiengruppe zum Gesamtergebnis beitrug (Ajijola et al. 2015).

Ein anderes Verständnis vom Einfluss des Sympathikus auf die kardiale APD vermitteln Untersuchungen an isolierten Kardiomyozyten von Hasen bzw. entsprechender Simulationen dieses Tiermodells in silico. Dort verursachte Isoprenalin initial eine Verlängerung der APD für einige Schläge, gefolgt von einer Verkürzung. Dafür wird die unterschiedliche Phosphorylierungs-Kinetik von L-Typ-Kalziumkanälen (I_{CaL}) und der langsamen Komponente des verzögerten Kalium-Auswärtsstroms (I_{Ks}) verantwortlich gemacht. Demnach führt die Erhöhung des β-adrenergen Tonus schnell zu einer verstärkten Aktivierung von L-Typ-Kalziumkanälen und damit einer Verlängerung der APD, während einige Schläge später die verstärkte Aktivierung des Kaliumausstroms überwiegt und zu einer APD-Verkürzung führt, wobei die Auswirkung dieser Effekte in vivo unklar bleiben (Liu et al. 2012, Xie et al. 2013). Taggart und Kollegium sehen darin eine mögliche Ursache für lokal erfasste Änderungen von APD bzw. ARI bzw. Oszillationen des T-Wellen-Vektors im Oberflächen-EKG im Vorfeld ventrikulärer Arrhythmie (Taggart et al. 2021, siehe auch 2.4.2). Experimentelle Daten zeigten außerdem ein verstärktes APD-Alternans unter Sympathikuseinfluss (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017, Chung et al. 2023a).

2.4.4 Rolle des autonomen Nervensystems in der ventrikulären Arrhythmogenese

Experimentell konnten alle drei Grundmechanismen zur Induktion ventrikulärer Arrhythmie (siehe 2.4.1) – ektope autonome Reizbildung, *triggered activity* und *re-entry*-Mechanismen – unter Sympathikuseinfluss verstärkt oder gehäuft beobachtet werden (Meng et al. 2018). Unter SNS fielen Amplituden von EAD höher aus (Vaseghi et al. 2013a), DAD traten häufiger auf (Priori et al. 1988, Osadchii 2017). SNS führte zu Veränderungen im Bereich der T-Welle des Oberflächen-EKG und einer erleichterten Induzierbarkeit von VF (Yanowitz et al. 1966, Shen und Zipes 2014, Irie et al. 2016). Schwartz wies auf QT-Verlängerung und eine veränderte T-Wellen-Morphologie unter SNS des LSG hin (Schwartz und Malliani 1975, Schwartz 2014), was in Kontrast zur Verkürzung der Repolarisationszeit in anderen Modellen steht (Priori et al. 1988, Mantravadi et al. 2007, Vaseghi et al. 2013b, Irie et al. 2016). Der Sympathikus erhöht die intrazelluläre Kalzium-Konzentration (Lakatta et al. 2013, Kalla et al. 2016), führte zu einer steileren APD-Restitutionskurve (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017) und förderte mit der Induktion ventrikulärer Arrhythmie assoziierte APD-Oszillationen (Taggart et al. 2021). Konkordant dazu konnte in Hunden ohne strukturelle Herzerkrankung durch SNS des LSG bzw. eines linksseitigen Ganglion cervicale medium in mehr als der Hälfte der Individuen VT bzw. VF ausgelöst werden (Cardinal et al. 1986).

Eine verstärkte Rolle hinsichtlich der Arrhythmogenese kommt dem Sympathikus im Kontext myokardialer Ischämie zu (Shen und Zipes 2014). Postischämisches Narbengewebe oder kardiale Fibrose auf dem Boden anderer Herzerkrankungen begünstigt aufgrund fehlender oder schwer beeinträchtigter Leitungseigenschaften ohnehin *re-entry*-Mechanismen erheblich. SNS führte zu vermehrtem Auftreten von VT und VF im porkinen Myokardinfarktmodell, wobei insbesondere fehlendes Ansprechen des infarzierten Areals auf SNS zu einer Konstellation führen könnte, in der noch depolarisiertes Myokard der ischämischen Region an bereits wieder repolarisiertes Myokard der nicht-ischämischen Region grenzt. Der proarrhythmische Mechanismus bestünde in einer SNS-induzierten Verkürzung der Repolarisationszeit des intakten Myokards (Boukens et al. 2020). Dabei diente die künstliche Stimulation des LSG in diversen Studien mit ischämischen Modellen als adäquater Auslöser proarrhythmischer Phänomene (Irie et al 2016, Yu et al. 2017). Zudem führte die Stimulation des RSG in Hunden nicht zu einem vermehrten Auftreten von ventrikulärer Arrhythmie (Gantenberg und Hagemann 1992). Vernarbt das Infarktareal, bestehen zwischen Narbe, Übergangsbereich und intaktem Myokard erhebliche Unterschiede hinsichtlich elektrophysiologischer Eigenschaften wie APD, Repolarisationszeit und Dichte der autonomen Innervation (Shen und Zipes 2014, Kalla et al. 2016, Stavrakis et al. 2020). Diese Heterogenität kann durch einen weiteren Mechanismus verstärkt werden: Durch *sprouting*, also das verdichtete Einsprießen sympathischer Fasern in den Randbereich einer Infarktnarbe oder in myopathische Areale verliefe eine Modulation elektrophysiologischer Eigenschaften durch Sympathikusaktivierung in benachbarten Arealen unterschiedlich stark (Vaseghi et al. 2013a , Shen und Zipes 2014, Stavrakis et al. 2020). Postischämische Veränderungen (*remodeling*) finden auch auf höherer autonomer Ebene statt. Im caninen Modell war eine verstärkte Spontanaktivität von LSG und RSG sowie des linken Nervus vagus und eine verdichtete Synapsenbildung im LSG und RSG nachweisbar (Han et al. 2012).

In verschiedenen Tiermodellen und Humanversuchen war auch ohne strukturelle Herzerkrankung durch SNS eine Zunahme der Verteilungsbreite von Repolarisationszeiten (DOR, *dispersion of repolarization*) nachzuweisen (Mantravadi et al. 2007, Vaseghi et al. 2012, Vaseghi et al. 2013, Irie et al. 2016). Ajijola und Kollegen zeigten in Schweinen ohne Frequenzkontrolle eine ARI-Verkürzung und eine Zunahme der Varianz von ARI unter bilateraler Stellatum-Stimulation um über 100% in einigen Individuen, nach rechts-atrialer Noradrenalin-Injektion in einigen Individuen sogar um über 300%. In anderen Individuen verringert sich die Varianz jedoch (Ajijola et al. 2013a).

Sympathikus-vermittelte elektrophysiologische Effekte können auch durch zentralnervöse oder humorale Stimulation entstehen. Unter hypothalamischer Stimulation traten EKG-Veränderungen auf, Erregungsrückbildungsstörungen und ventrikuläre Arrhythmie sind bekannte Begleitsymptome des zerebralen Insults (Rabinstein 2014). Eine unselektive

Sympathikusaktivierung durch mentalen Stress beeinflusste die kardiale APD (Child et al. 2014). Zudem nahm die Heterogenität der Repolarisationszeit unter mentalem Stress zu, ventrikulärer Arrhythmie trat in emotional belastenden Situationen häufiger auf (Rabinstein 2020). Katecholamine und emotionaler Stress sind bekannte Trigger ventrikulärer Arrhythmien in Belastungs- und Krankheitssituationen (Shen und Zipes 2014, Meng et al. 2018).

Obwohl von einigen Arbeiten gestützt (Cardinal et al. 1986), entspräche ein mechanistischer Ansatz, in dem Sympathikusaktivierung direkt zu Arrhythmieinduktion führt, auf Basis der für diese Arbeit herangezogenen Studien einer starken Vereinfachung. Die direkte Stimulation dorsaler mediastinaler Nerven im Menschen, die a.e. sympathische Fasern erhalten, führte nicht zwangsläufig zu Arrhythmien (Murphy et al. 1985, Zhou et al. 2008). Nash und Kollegium stellten Sympathikusaktivierung zudem in einen ganz anderen Kontext: Durch punktuelle epikardiale Applikation von Noradrenalin ausgelöste VT konnten im porkinen Modell reproduzierbar mittels SNS eines rechtskardialen Nervs zugunsten einer Sinustachykardie mit höherer Frequenz als die VT unterbrochen werden, während vagale Stimulation ebenfalls zur Konversion der VT führte. Nash und Kollegium diskutierten eine Wiederherstellung der normalen Hierarchie rhythmischer Zentren gegenüber der lokal-adrenerg induzierten VT (Nash et al. 2001). Andere Autor:innen sehen ohnehin eine allgemein oder räumlich begrenzte Imbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus als entscheidend für das arrhythmogene Potential des ANS an (Franciosi et al. 2017, Osadchii 2017). Zudem erhöhte kardiale autonome Neuropathie, etwa durch Diabetes mellitus das Risiko für plötzlichen Herztod (Aksu et al. 2024).

2.4.5 Autonome Modulation als Therapieprinzip für ventrikuläre Arrhythmie

Mit beta-Adrenorezeptor-blockierenden Substanzen stehen Medikamente zu Verfügung, die das ANS modulieren (Priori et al. 2015, Zeppenfeld et al. 2022). Deren antiarrhythmisches Potential ist jedoch begrenzt und zudem abhängig von der Adhärenz der Patient:innen. Nicht zuletzt wird durch die Blockade der Rezeptoren deren Expression hochreguliert, was zu einer grundsätzlich gesteigerten Sensitivität gegenüber sympathischen Einflüssen führt (van Weperen et al. 2017).

Vagale Stimulation (*vagal nerve stimulation*, VNS) führt im Tiermodell zu verlängerter Refraktärzeit, verminderter Induzierbarkeit von Arrhythmien und Verhinderung kardialen Remodelings. Eine randomisierte und verblindete Studie zeigte aber allenfalls milde Effekte (Stavrakis et al. 2020 Die Stimulation bestimmter thorakaler Spinalsegmente (SCS, *spinal cord stimulation*) hat den Vorteil, dass entsprechende implantierbare Aggregate für andere Indikationen bereits verfügbar sind. Tierexperimente zeigten, dass SCS in Infarktmodellen das Auftreten von VT minderte und zu einer funktionalen und laborchemischen

Verbesserung einer induzierten Kardiomyopathie führte (Lopshire und Zipes 2012). Der kardiale Noradrenalinspiegel und die Auftretensrate maligner Arrhythmien konnten gesenkt werden, wobei als korrelierender Mechanismus eine Stabilisierung intrathorakaler autonomer Reflexbögen (siehe 2.1.2) infolge einer spinalen Blockade autonomer Afferenzen und Efferenzen angenommen wird (Ardell et al. 2019). Thorakale Epiduralanästhesie führte im Tiermodell zu einer verlängerten APD bei kurzen Zykluslängen (Meissner et al. 2001) und konnte in klinischen Studien in Akutsituationen eine hohe arrhythmische Last gelegentlich reduzieren, wobei der epidurale Applikationsweg nur eine passagere Therapie zulässt (Bourke et al. 2010). Renale Denervation adressiert den direkten neuronalen Einfluss auf das Herz nicht. Dennoch konnten ICD-Schockabgaben bei Kardiomyopathie-Patient:innen mittels renaler Denervation reduziert werden (Stavrakis et al. 2020).

Durch die zentrale Rolle des LSG in der sympathischen Innervation des Herzens ist dieses Ganglion ein attraktives Ziel antiarrhythmischer Modulationsversuche (Schwartz 2014). Unter kardialer sympathischer Denervation (*cardiac sympathetic denervation*, CSD) versteht man die thorakoskopische Entfernung des linken, seltener auch das rechten sympathischen Grenzstranges, beginnend mit der Entfernung der unteren Hälfte bzw. des unteren Drittels des Stellatum (entspricht T1) und endend mit der Entfernung von T4 (Vaseghi et al. 2017, Barwad et al. 2021). Dies bedingt selbst unter Einsatz Video-assistierter Thorakoskopie ein hohes Maß an Invasivität sowie eine Ein-Lungen-Ventilation (Barwad et al. 2021).

Analog zu den Effekten von SNS (siehe 2.4.3) bzw. proarrhythmischen Mechanismen des Sympathikus (siehe 2.4.4) führte CSD primär zu einer Minderung der Verteilungsbreite von APD und Repolarisationszeiten sowie einer verminderten Katecholaminfreisetzung (Vaseghi et al. 2017, Dusi et al. 2019). Als totale Blockade der Efferenzen über die entsprechenden Ganglien könnte CSD über alpha-antagonistische Eigenschaften auch zu einer verbesserten Koronardurchblutung beitragen (Dusi et al. 2019). Klinisch verringerte CSD das Wiederauftreten von VT sowie ICD-Schockabgaben und ermöglichte eine Reduktion der begleitenden antiarrhythmischen Therapie (Vaseghi et al. 2017). Durch Unterbrechung sympathischer Efferenzen, die einen hemmenden Einfluss auf parasympathische Efferenzen ausüben, nimmt zusätzlich der Vagotonus zu (Schwartz 2014, Dusi et al. 2019). CSD verhindert neuronales *remodeling* auf Ebene des Myokards, *sprouting* in postischämische Bereiche, inflammatorische Prozesse und Veränderungen von Zellgrößen und neurochemischer Signatur. Die Modulation weiterer möglicher proarrhythmischer Faktoren, etwa auf Ebene neuronaler Co-Transmitter wie Neuropeptid Y und Stickstoffmonoxid, ist Gegenstand aktueller Forschung (Dusi et al. 2019). Ardell und Kollegium beschrieben eine bilaterale CSD als autonome Dezentralisation, in deren Folge intrathorakale Reflexbögen des ANS gegenüber einer systemischen sympatho-exzitatorischen Reaktion nach myokardialer Ischämie stabilisiert werden könnten (Ardell et al. 2019). Vaseghi und Kollegium

beobachteten in einer retrospektiven Kohortenstudie mit mittlerer Beobachtungsdauer von 1,5 Jahren nach CSD verbesserte antiarrhythmische Effekte einer bilateralen gegenüber einer linksseitigen CSD (Vaseghi et al. 2017). Dem steht die Sorge vor einem Verlust sympathischer Regulation insbesondere der kardialen Inotropie gegenüber (Schwartz et al. 2014). Zudem liegt Schwartz und Ackermann zufolge in zahlreichen Fällen eines Therapieversagens linksseitiger CSD eine unvollständigen Ausführung dieser Prozedur vor (Schwartz und Ackermann 2022). Im porkinen Modell schien allerdings eine sympathische Innervation über das Ganglion cervicale medium auch nach bilateraler CSD funktionell ausreichend gegeben zu sein (Irie et al. 2016). Ein unilateraler rechtsganglionärer Block hingegen förderte in einem caninen Modell sogar das Auftreten ventrikulärer Arrhythmie (Schwartz 2014). Manifest sind zudem unerwünschte Nebenwirkungen durch CSD, die z.T. nur als meist transiente Einzelfälle beschrieben werden. Teilweise traten aber auch schwerwiegende Nebenwirkungen auf, darunter Hämatothorax, Pneumothorax, Horner-Syndrom und Hypotension, die zumindest eine vorübergehende Katecholamintherapie notwendig machte (Vaseghi et al. 2017). In einer Beobachtungsstudie mit mittlerem Beobachtungszeitraum von 29 Monaten nach linksseitiger CSD (n = 44) beschrieben 95% der Teilnehmenden Nebenwirkungen, etwa Hauttrockenheit, unilaterale Hyperhidrose, fazialen Veränderungen und psychiatrisch relevante Symptome (Waddell-Smith et al. 2015). Eine Untersuchung der Auswirkungen bilateraler CSD auf die psychische Gesundheit erbrachte gemittelt über die Studiengruppe (n = 10) eine signifikante Reduktion von Angstsymptomen bei unklarer Auswirkung auf Depressivität und Auftreten einer posttraumatischen Belastungsstörung, in Einzelfällen kam es zu einer Zunahme der Symptome (Khalsa et al. 2021). Nichtsdestotrotz führte CSD selbst im Studienkollektiv von Waddell-Smith und Kollegium zu einer hohen Zufriedenheit der Behandelten (Waddell-Smith et al. 2015). Die aktuelle Leitlinie trägt dem Rechnung und empfiehlt den Einsatz links-lateraler CSD unter bestimmten Voraussetzungen bei hoher VT-Last nach elektrischem Sturm oder mehrfacher ICD-Entladung, Long-QT-Syndrom und katecholaminerger polymorpher VT (Zeppenfeld et al.2022).

Weitere Verfahren zur Modulation des autonomen Einflusses auf das Herz werden evaluiert oder befinden sich in klinischer Erprobung (Chung et al. 2023a, Chung et al. 2023b, Aksu et al. 2024). Hier reiht sich die Idee einer peripheren Axotomie als Lösungsansatz ein. Eigentlich eher im Kontext der Behandlung von Vorhofflimmern evaluiert, zeigt die Ablation von epikardialen Plexus hinsichtlich ventrikulärer Arrhythmien uneindeutige Ergebnisse: Die Ablationen linksatrialer Geflechte unter anderem über dem CS in Schafen führte zu Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, die eher mit einer Tonuszunahme des Sympathikus bzw. -abnahme des Parasympathikus assoziiert wurden und sich nach einigen Monaten zurückbildeten (Kviesulaitis et al. 2017). Die totale chemische Ablation

epikardialer Plexus im Hund führte zu erhöhter Resilienz gegen ventrikuläre Arrhythmien, auch nach Infarzierung (Zhou et al. 2019). Einen weiteren Ansatz stellt die gezielte Axotomie autonomer Leitungsbahnen dar. Epikardiale Ablationen des Sinus coronarius (Kahle et al. 2023) oder von Leitungsbahnen auf CS bzw. Vena cardiaca magna (Chen et al. 2015, Liu et al. 2017) führten im Tiermodell zu verlängerter Refraktärzeit bzw. erschwerter Auslösbarkeit ventrikulärer Arrhythmie nach Myokardinfarkt. Liu und Kollegium untermauerten die Hypothese einer erfolgreichen Dissektion sympathischer Leitungsbahnen in ihrem caninen Modell, da sie zur Induktion ventrikulärer Arrhythmie SNS des LSG nutzten und nach Ablation auf diesem Wege seltener Arrhythmien auslösen konnten (Liu et al. 2017). Dagegen führte die Ablation epikardialer Plexus im Schwein sechs Wochen nach Ablation zu häufigerem und früherem Auftreten ventrikulärer Arrhythmie bis hin zu VF (Chung et al. 2023b). Bereits im klinischen Gebrauch befindet sich die transmurale Ablation atrialer Plexus bei kardial bedingten Reflexsynkopen bzw. symptomatischer Bradykardie durch erhöhten parasympathischen Tonus, wobei dabei keine Wirkung auf das ventrikuläre Myokard intendiert wird, sondern vielmehr ein parasympathikolytischer Effekt auf Sinus- und Atrioventrikularknoten intendiert wird (Aksu et al. 2024).

2.5 Arbeitshypothese und Zielsetzung dieser Arbeit

Die Modulation des ANS wird zunehmend zur Behandlung ventrikulärer Arrhythmien eingesetzt. Die Ergänzung des therapeutischen Arsenals ist ebenso notwendig wie ein verbessertes Verständnis des autonomen Einflusses auf die Arrhythmogenese. Der CS zeichnet sich speziesübergreifend durch eine enge Lagebeziehung zu ausgedehnten neuronalen Strukturen des kardialen ANS aus und nimmt deshalb in Bezug auf die kardiale Neuromodulation eine zentrale Rolle ein.

Vor diesem Hintergrund kann vermutet werden, dass eine transvenöse Ablation des CS eine Modulation der ventrikulären Elektrophysiologie bedingt.

Zur Validierung dieser Hypothese wurde eine Katheterablation im Bereich des CS mit der Intention einer lokalen Axotomie durchgeführt. Insbesondere Blutdruckwerte und ventrikuläre APD wurde vor und nach Ablation jeweils unter Basisbedingungen sowie unter elektrischer Stimulation des LSG aufgezeichnet.

Übergeordnete Fragen sind neben dem Verständnis für die Effekte des Sympathikus auf die ventrikuläre Elektrophysiologie die Suche nach einem schonend einsetzbaren Verfahrens zur Modulation des autonomen Einflusses auf die Herzkammern und eine Evaluation möglicher autonomer Implikationen interventioneller oder kardiochirurgischer Prozeduren im Bereich des CS.

3 Material und Methoden

3.1 Allgemeiner Versuchsaufbau

3.1.1 Tiermodell

Es wurden 13 weibliche Hausschafe (Ovis aries, Alter: 1-4 Jahre, mittleres Gewicht 53,9 kg, 39 – 79 kg, SD = 13,68 kg) der Rasse „Bentheimer Landschaf“ eingesetzt. Die Versuche wurden als Tierversuchsvorhaben 137/15 durch die Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz, Fachbereich Veterinärwesen, der Freien und Hansestadt Hamburg genehmigt und gemäß den Vorgaben des Tierschutzgesetzes durchgeführt. Katheter-basierte Interventionsverfahren sind in Schafen gut etabliert und mit klinisch üblichen Instrumentierungen durchführbar (Piktel und Wilson 2019). In der ausführenden Arbeitsgruppe bestand für diese Verfahren bereits praktische Erfahrung (Meyer et al. 2010, Klatt et al. 2016).

3.1.2 Studienprotokoll

Nach seitlicher Thorakotomie wurde das Herz sowie das LSG im offenen Situs dargestellt. Eine Multi-Elektroden-Socke ermöglichte die epikardiale Messung elektrophysiologischer Parameter über die gesamten Ventrikel. Es erfolgte eine elektrische Stimulation des LSG und die Katheter-basierte Ablation der koronarvenösen Gefäßwand.

Bei allen Schafen wurde zunächst über drei Minuten hämodynamische Daten unter Ruhebedingungen, dann unter SNS des LSG aufgezeichnet. Im Anschluss wurde per rechtsventrikulärem Schrittmacher die Herzfrequenz kontrolliert (CL = 461 ms). Es erfolgte die Aufzeichnung von unipolaren EKGs über die Multi-Elektroden-Socke zunächst in Ruhe, dann mit eingeschalteter, mindestens 150 s fortgesetzter SNS. In einer Subgruppe aus vier Individuen wurde unter SNS in festgesetzten Abständen zusätzliche EKGs aufgezeichnet (*SNS-trains*), um SNS-Effekte im zeitlichen Verlauf darzustellen. Zur Untersuchung der Frequenzabhängigkeit von ARI wurden – je nach *Capture* und organisatorischen Möglichkeiten – zwischen 250 und 750 ms Schrittmacher-CL Messungen (*pacing protocols*) durchgeführt. Das gesamte Protokoll wurde nach koronarvenöser Ablation wiederholt.

3.1.3 Operative Versuchsdurchführung

Anästhesie, Monitoring und Beatmung

Vor Induktion der Narkose wurden die Schafe 12 Stunden nüchtern gestellt. Anästhesie und Beatmung erfolgten in Kooperation mit veterinärmedizinischem Fachpersonal und basierte auf etablierten Protokollen (Meyer et al. 2010, Klatt et al. 2016). Die Tiere erhielten

0,2 mg/kg Xylazin (Tabelle 1) zur Sedierung intramuskulär appliziert und anschließend einen Ohrvenenkatheter angelegt. Die Sedierung wurde mittels 4 mg/kg Propofol (Tabelle 1) vertieft. Es folgte die endotracheale Intubation und Aufrechterhaltung der Narkose mittels 1,5 - 3% Isofluran (Tabelle 1) endtidal unter kontinuierlicher Gabe von 20-40 µg/kg/h Fentanyl (Tabelle 1) zur Analgesie. Die maschinelle Ventilation (Narkosegerät: Julian, Tabelle 2) erfolgte unter Verwendung eines Gemisches aus Raumluft und Sauerstoff unter Isofluran-Beimischung. Im Thorax- und Abdomenbereich wurden die Schafe geschoren, mit EKG-Elektroden versehen und in Rückenlage positioniert. Zur Überwachung (Infinity Delta Monitor, Tabelle 2) wurden HR, 12-Kanal-Oberflächen-EKG, Pulsoxymetrie, Kapnometrie und invasiv gemessener arterieller Blutdruck aufgezeichnet. Die Schafe wurden pro Stunde mit 500 ml plasmaadaptierter, isotoner kristalloider Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO, Tabelle 1) versorgt. Mindestens stündlich wurden venöse Blutgasanalysen (BGA) durchgeführt (ABL90 Flex, Tabelle 2). Zur Aufrechterhaltung des metabolischen Gleichgewichts wurden verschiedene Injektabila (Tabelle 1) eingesetzt.

Tabelle 1. Verbrauchsmaterialien zur intravenösen Injektion bzw. Inhalation

Wirkstoff	**Konzentration**	**Hersteller**
Xylazin	100mg/ml	Bayer, Leverkusen, Deutschland
Propofol	10mg/ml	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Fentanyl	0,05mg/ml	Janssen-Cilag, Neuss, Deutschland
balancierte Vollelektrolytlösung (Sterofundin ISO)	309 mOsmol/l	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Glucose-Monophosphat	5% (wasserfreie Glucose)	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Kaliumchlorid	7,45%	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Calciumgluconat	10%	B. Braun, Melsungen, Deutschland
Magnesiumsulfat	49,3%	Protina Pharmazeutische GmbH, Ismaning, Deutschland
Isofluran	100%	Abbvie, North Chicago, USA

Nach Thorakotomie, aber vor Beginn der Katheter-gestützten Verfahren wurden die Schafe mit stündlich 2500 IE Heparin (Tabelle 1) antikoaguliert. Zuletzt erfolgte die Entleerung des Pansens über eine großlumige Magensonde bzw. im Falle einer fortgesetzter Aufgasung kurzfristig eine Ruminozentese („Pansenstich“) zur Prävention hämodynamischer

Beeinträchtigungen. Für den Fall relevanter Arrhythmien wurde ein Kardioverter/Defibrillator (Heartstart XL, Tabelle 2) vorgehalten.

Gefäßzugänge, Instrumentierung und operatives Procedere

Zur Positionierung langer Gefäßschleusen und für die Durchführung Katheter-basierter Verfahren wurde ein mobiler Röntgen C-Bogen (Arcadis Varic, Tabelle 2) genutzt. Alle Schafe erhielten in Seldinger-Technik eine arterielle 6 F-Schleuse (Radiofocus Introducer II, Tabelle 2) in die Arteria femoralis sinistra. Ebenfalls femoral wurden zwei venöse 8 F-Schleusen gelegt (Fast-Cath, Tabelle 2). Sie dienten als sicherer Gefäßzugang und Abnahmeort zur venösen BGA. Über die linke Vena jugularis wurde zusätzlich eine 8 F-Schleuse (Fast-Cath) etabliert. Primär über diese juguläre Schleuse wurde im Verlauf ein gekühlter Diagnostik- und Ablationskatheter mit vier Iridium-Platin-Elektroden (Celsius Thermocool, Tabelle 2, Ablationsgenerator: Stockert 70, Tabelle 2) eingebracht.

Tabelle 2. Übersicht der eingesetzten Geräte, Gefäßschleusen und Katheter

Produkt	Beschreibung	Hersteller
Julian	Beatmungs- und Narkosegerät	Drägerwerk, Lübeck, Deutschland
Infinity Delta Monitor	Monitor zur Überwachung von Vitalparametern	Drägerwerk, Lübeck, Deutschland
ABL90 Flex	Point-of-Care BGA-Gerät	Radiometer, Krefeld, Deutschland
Heartstart XL	Kardioverter / Defibrillator	Koninklijke Philips N.V., Amsterdam, Niederlande
Arcadis Varic	Röntgen-C-Bogen	Siemens AG, München, Deutschland
Stockert 70	Ablationsgenerator	Biosense Webster Inc., Waterloo, Belgien
STG4002	digitaler Stimulationsgenerator	Multi Channel Systems, Reutlingen, Deutschland
ME128-FAI-MPA-System	Erfassungssystem für elektrophysiologische Forschungsdaten	Multi Channel Systems, Reutlingen, Deutschland
Radiofocus Introducer II, 6F	Gefäßschleuse	Terumo Medical Corp., Elkton, USA
Fast-Cath, 8F	Gefäßschleuse	Abbot, North-Chicago, USA
Celsius Thermocool, D-Type, 4 Elektroden, Elektrodenabstand 2-5-2 mm, 3,5 mm-Spitzenelektrode	Diagnostik- und Ablationskatheter	Biosense Webster Inc., Irvine, USA

Der Hautschnitt erfolgte über der linken Thoraxhemisphäre auf Höhe der zweiten Rippe. Nach Darstellung der knöchernen Thoraxwand und Teilresektion der je nach Größe der Tiere und Zugangsverhältnissen zum Perikard zweiten bis vierten Rippe wurde das Mediastinum eröffnet. Intrathorakal diente die Vena azygos sinistra zudem als Leitstruktur zum Aufsuchen des LSG, das sich in einem Fettgewebepolster zwischen Vena azygos sinistra und Vena subclavia sinistra auf Höhe der ersten bis zweiten Rippe befindet und im nächsten Schritt des Eingriffs dargestellt wurde. Erst jetzt erfolgte eine begrenzte anteriore Fensterung des Perikards, um hämodynamische Beeinträchtigungen möglichst gering zu halten, sowie die anschließender Durchführung des Versuchsprotokolls. Im Rahmen derselben Prozeduren wurden Folgeversuche durchgeführt. Durch dabei evoziertes, therapierefraktäres VF oder durch finale Entnahme des Herzens verstarben die Tiere in Narkose.

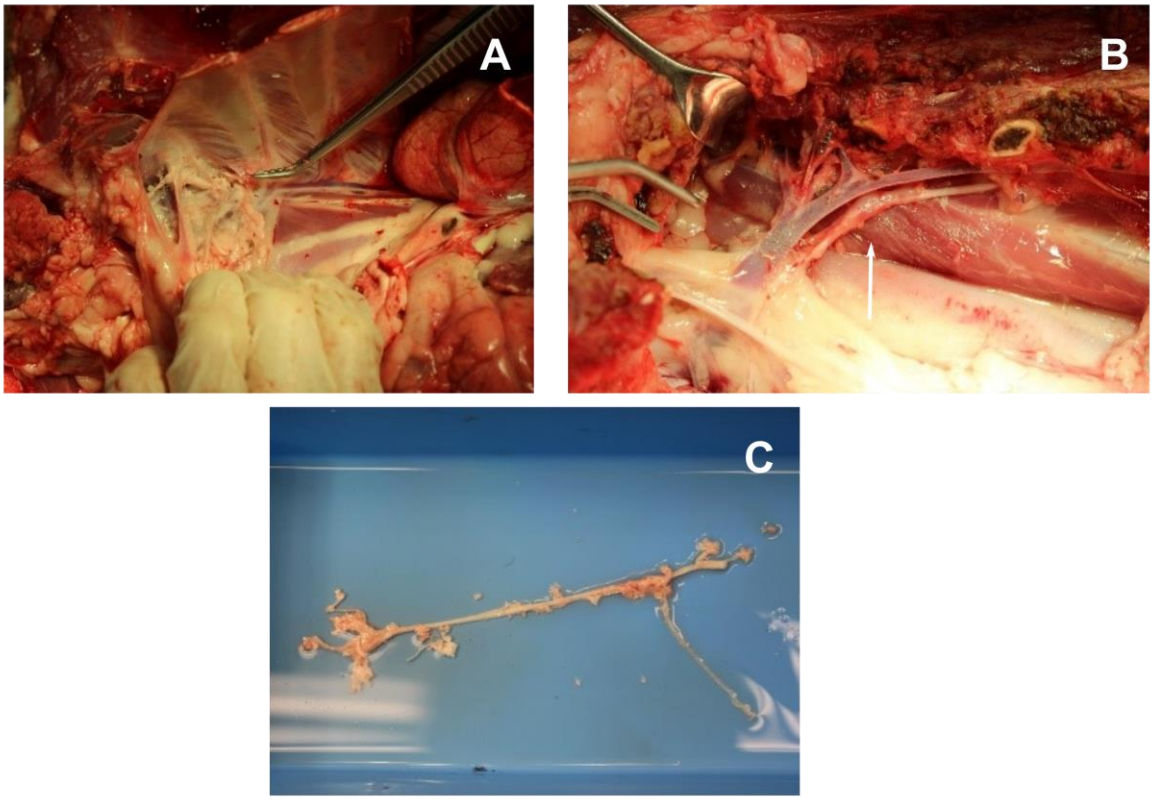

Abb. 3. Lage und Präparation des LSG
A - Situs im ovinen Thorax, Pinzette zeigt auf das Fettgewebspolster, in dem sich das linke Ganglion stellatum (LSG) befindet, **B** - nach Resektion des Fettgewebes, weißer Pfeil markiert das LSG, darüber die Vena azygos sinistra, **C** - Grenzstrangresektat

Sympathische Neurostimulation

Das LSG wurde mit einer in Epoxidharz eigegossenen, Platin-beschichteten, Doppelelektrode für bipolare Stimulation, Elektrodenabstand 0,5 cm, punktiert, über die im Verlauf sympathische Efferenzen auf das Ventrikelmyokard unter Einsatz eines digitalen Stimulators

(STG4002, Tabelle 2) evoziert werden konnte. Die bipolare Stimulation erfolgte als biphasischer Rechteckpuls zwischen den beiden Einzelelektroden.

Dabei wurde die für jedes Tier individuelle Stimulationsamplitude (*threshold*) bestimmt, die nötig war, um einen effektiven sympathischen Stimulationseffekt zu erzeugen (Irie et al. 2016). Als effektiv galt die Stimulation bei einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks um mindestens zehn Prozent innerhalb von 30 Sekunden (Irie et al. 2016). Der mittlere *Threshold* lag bei 915,38 mV (450 mV – 1675 mV, SD = 427,75 mV). Um einen effektiven sympathischen Stimulationseffekt sicher zu reproduzieren, wurde die Stimulation mit einer Amplitude von 150% des *Threshold* durchgeführt. Danach erfolgte eine mindestens dreiminütige Erholungsphase. Standardmäßig wurde das LSG mit einer Frequenz von 5 Hz stimuliert (Ramirez et al. 2011, Vaseghi et al., 2013).

Koronarvenöse Ablation

Unter stabilem Sinusrhythmus wurde über die juguläre Schleuse ein Ablationskatheter (Celsius Thermocool) unter fluoroskopischer Kontrolle im CS positioniert (siehe Abb. 4). Der verwendete Katheter ermöglicht zwar ein anatomisches Kartieren der dreidimensionalen Struktur des CS unter Protokollierung der Ablationspunkte, angesichts des klar umrissenen Ablationsfeldes wurde diese Funktion in den hier ausgewerteten Versuchen nicht benötigt. Das Kartieren anatomischer oder elektrophysiologischer Merkmale bzw. die fertige Karte werden in dieser Arbeit unter Übernahme der auch klinisch gebräuchlichen englischen Begriffe als Mapping bzw. Map bezeichnet.

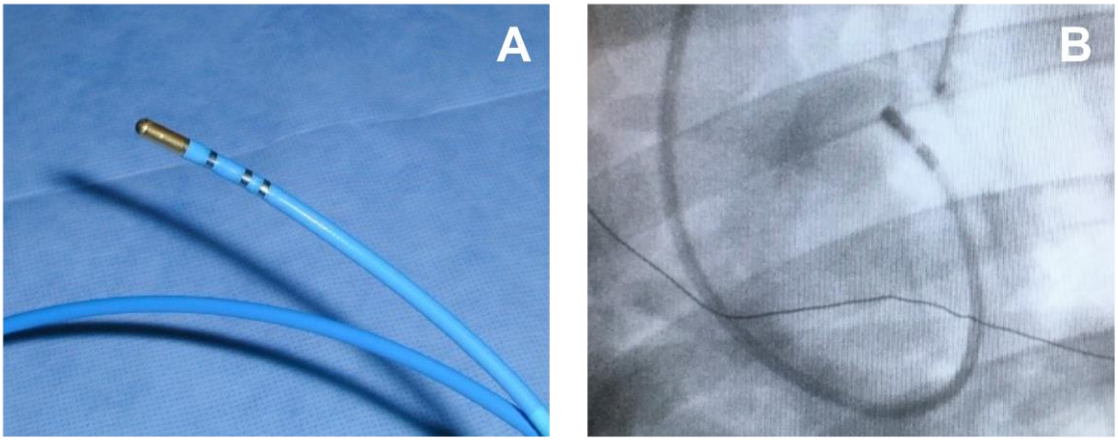

Abb. 4. Ablationskatheter
A - Katheterspitze (Celcius Thermocool, D-Type, Biosense Webster Inc.), **B** – rechts-anterior-abgelenkte Projektion (RAO, *right anterior oblique*) des Katheter im Sinus coronarius (CS).

Angestrebt wurde eine möglichst umfassende Ablation der koronarvenösen Gefäßwand zwischen rechtsatrialen Ostium und Abgang der Vena azygos sinistra. Distal dieses Abgangs ist der CS mit dem Ablationskatheter zunehmend schwer passierbar. Problematisch erwies sich in der Enge des Gefäßes teilweise der Aufbau eines adäquaten Anpressdrucks. Da bei den meisten Tieren unter der Ablation hämodynamisch nicht relevantes Vorhofflimmern auftrat, wurden die Tiere am Ende der Prozedur einmalig mit einer Energieabgabe von 15 Joule kardiovertiert.

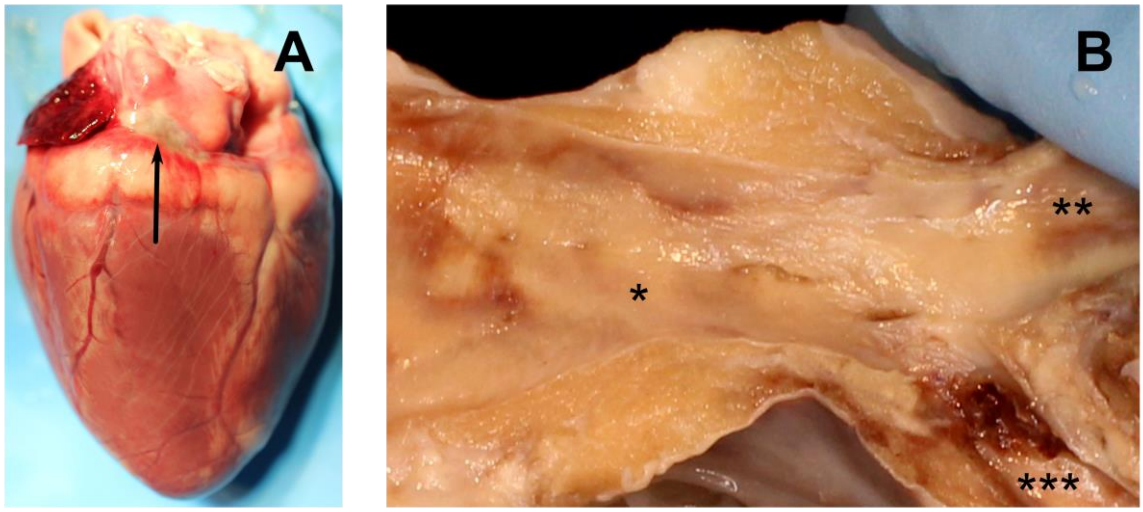

Abb. 5. Ablationsmarken im ovinen Sinus coronarius
A – Übersichtsaufnahme des entnommenen Herzens, die Pfeilspitze markiert die als weiß-gräuliche Aufhellung erkennbare Außenwand des abladierten Sinus coronarius (CS). **B** - Longitudinal eröffneter CS mit weißlich erkennbaren Läsionen nach Ablation, (*) markiert den CS, (**) die Vena azygos, (***) die Vena cardiaca magna. Fotos entstammen zwei verschiedenen Präparaten.

Multi-Elektroden Socke

Die Messung von ARI innerhalb einer Herzaktion auf dem Epikard sollte durch eine gute räumliche Auflösung Eigenschaften verschiedener Herzregionen wiedergeben. Gängige Multi-Elektroden-Arrays wären nicht in der Lage, das gesamte ventrikuläre Epikard abzubilden. Deshalb wurde eine Multi-Elektroden-Socke nach Vorbildern im porkinen Modell (Nash et al. 2001, Vaseghi et al. 2013) entwickelt.

Dafür wurde im Rahmen eines vorangegangenen Tierversuchsvorhabens ein Schafherz asserviert und dreidimensional gescannt. Dieser Datensatz ermöglichte in einem dreidimensionalen Druckverfahren die Herstellung einer Replik im Maßstab 1:1, auf der die Anordnung von Elektroden vorgenommen wurde und die als Schablone für die Anfertigung des eigentlichen Messinstruments diente.

Elektroden wurden in 16 longitudinalen Reihen (*Splines*) von basal nach apikal angeordnet. Zwischen den einzelnen *Splines* wurde basal ein Abstand von einem Zentimeter angenommen, ebenfalls innerhalb der *Splines* zwischen den einzelnen Elektroden. Bedingt durch die natürliche Form des Herzens, das sich zum Apex hin in seinem Durchmesser verjüngt, wurden nicht alles S*plines* bis zum Apex fortgeführt. Hieraus ergab sich eine Anordnung von fünf bis acht Elektroden je S*pline*. Zur Herstellung der 104 Elektroden wurde die Socke vorsichtig mit handelsüblichem Silberdraht zweifach durchstochen und der Draht umgebogen. Der Scheitelpunkt dieser Biegung lag später dem Epikard auf, um eine punktgenaue Ableitung zu gewährleisten. Die freien Enden des Drahtes wurden durch ein pailettenartig gestanztes Kunststoffplättchen gezogen, an einen farbkodierten Draht gelötet und mit einem Klebstofftupfer elektrisch isoliert.

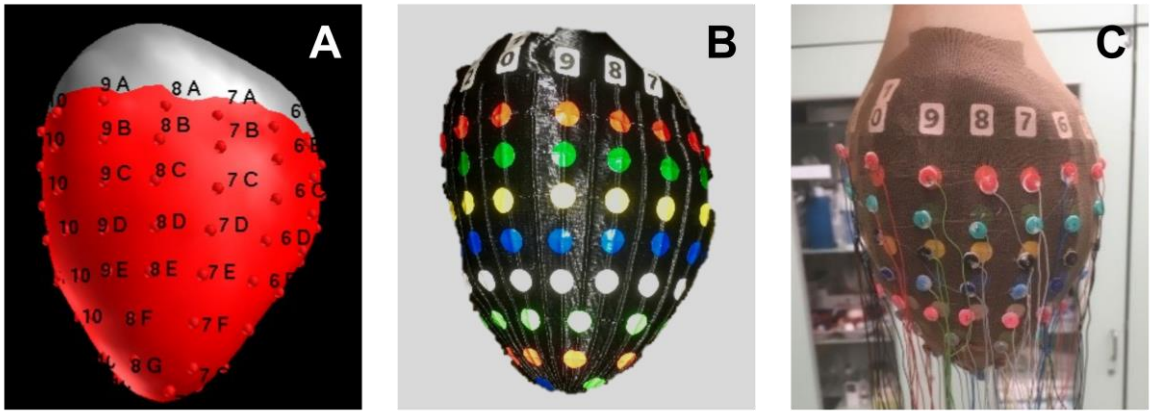

Abb. 6. Herstellungsprozess der Multi-Elektroden-Socke:
A – dreidimensionales elektronisches Modell auf Basis eines asservierten Schafherzens. **B** – in dreidimensionalem Druck hergestelltes Modell der Oberfläche der ovinen Ventrikel, erkennbar bereits *splines* und Farbkodierung. **C** – fertige Multi-Elektroden-Socke, aufgezogen auf das dreidimensionale Modell. Herstellung: Dr. med. Niklas Klatt.

Die Multi-Elektroden-Socke wurde, während eine Person das Herz nach ventral luxierte, von einer zweiten Person positioniert. Als Leitstruktur diente der Sulcus interventricularis posterior, der zwischen *Splines* 1 (RV) und 16 (LV) zum Liegen kam.

Zur Wiedergabe der lokalen elektrischen Aktivität wurde an den 104 Messpunkten ein unipolares EKG abgeleitet. Dafür wurde als gemeinsame Referenzelektrode eine lange Silberdrahtelektrode möglichst herzfern im kaudalen linken Thorax mit möglichst großer Kontaktfläche in das interkostale Bindegewebe eingestochen. Über jede Elektrode der Multi-Elektroden-Socke war neben der Ableitung eines unipolarer EKG auch die Applikation von Schrittmacherströmen möglich.

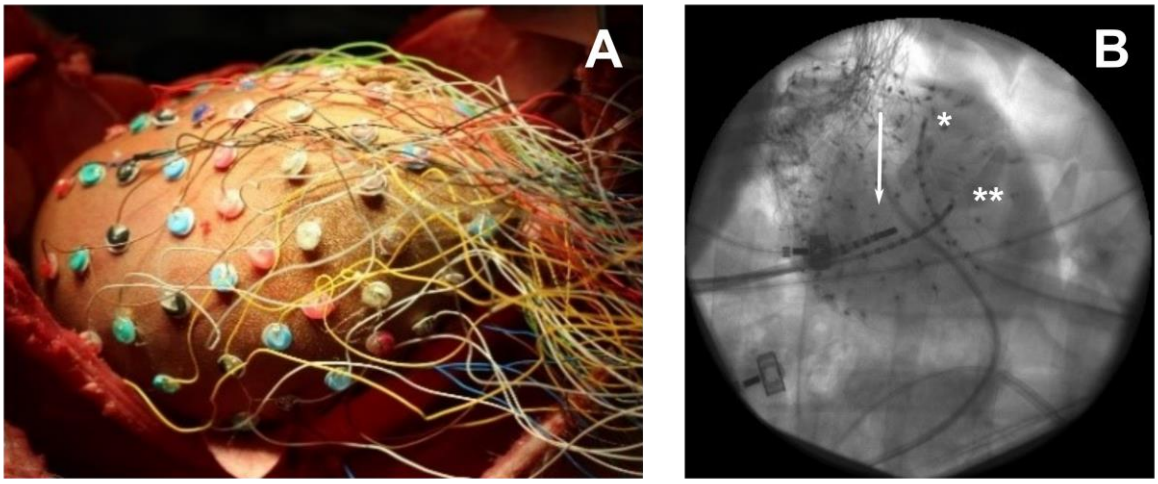

Abb. 7. Einsatz der Multi-Elektroden-Socke
A – Multi-Elektroden-Socke im Situs des ovinen Thorax. **B** - Unter Durchleuchtung: Herz mit angelegter Multi-Elektroden-Socke, im Herzen die Instrumentierung mit Kathetern im hohen rechten Atrium (*, HRA), Sinus coronarius (**, CS) und zur Ablation (Pfeil)

3.2 Datenverarbeitung

3.2.1 Hämodynamik

Über die gesamte Versuchsdauer wurden Oberflächen-EKG, ggf. intrakardiale Ableitungen und arterieller Blutdruck über ein klinisch gebräuchliches Erfassungssystem (Labsystem Pro, Tabelle 3) für EPU aufgezeichnet. Zum Nachweis eines effektiven Sympathikuseffektes durch die Stimulation des LSG wurden im Sinusrhythmus je über eine Messstrecke von 60 Sekunden vor Start der Stellatum-Stimulation über mindestens 180 Sekunden Stimulationsdauer hinweg bis 120 Sekunden nach Beendigung der Stellatum-Stimulation in definierten Abständen hämodynamische Daten erfasst. Dazu wurde je drei aufeinander folgende, EKG-morphologisch unauffällige Herzaktionen ausgewählt.

Zur Bestimmung der HR wurden mittels manueller Annotation an drei Kammerkomplexen die beiden dazwischenliegenden RR-Intervalle in einer EKG-Ableitung gemessen, gemittelt und in Herzschläge pro Minute (*beats per minute*, bpm) umgerechnet:

$$HR = \frac{60000}{gemitteltes\ RR - Intervall}$$

Systolischer (SBP, *systolic blood pressure*, systolischer Blutdruck), diastolischer und mittlerer arteriellen Blutdruck (MAP) konnten über manuelle Annotation der Druckamplitude gemittelt über drei Herzaktionen bestimmt werden. Aufgrund der retrospektiven Auswertung wurde der mittlere arterielle Blutdruck wie folgt berechnet:

$$MAP = (diastolischer\ Blutdruck) + \frac{1}{3} * (Blutdruckamplitdude)$$

3.2.2 Elektrophysiologie

Alle EKG-Elektroden der Socke wurden direkt auf eine eigens hergestellte Konnektorbox (Dr. med. Niklas Klatt) mit parallelgeschalteter Erdung gegen die gemeinsame Referenzelektrode aufgeschaltet (möglich bis zu 128 Messelektrode, 4 Referenzelektroden). Durch direkte Steckverbindungen konnten bereits an dieser Stelle alle Elektrodensignale auch mit den Verstärkerboxen des *LabSystem Pro* (Tabelle 3) verbunden und für periprozedurales Monitoring verwendet werden.

Ebenfalls durch direkte Steckverbindungen wurde ein externer Herzschrittmacher (UHS 20, Biotronik, Berlin, Deutschland) mit zwei Socken-Elektroden verbunden, über die später ein rechtsventrikulärer Schrittmacherstrom appliziert werden konnte. Zum Einsatz kamen für die hier besprochenen Versuche die Elektroden 1C und 1D (dritte und vierte Elektrode im ersten *Spline*, positioniert über rechts-medianen Hinterwand).

Alle 104 Ableitungen wurden zudem mit einem geeigneten Erfassungssystem (ME128-FAI-MPA-System, Tabelle 2) aufgezeichnet, das bis zu 128 Ableitungen prozessieren kann und üblicherweise für Multi-Elektroden-Arrays zum Einsatz kommt. Technisch werden hier Signale von je 32 Ableitungen über vier in Steckern untergebrachte Vorverstärker auf Verteilerboxen verschaltet, erneut verstärkt und schließlich aufgezeichnet, wobei jede Ableitung einem von 128 Punkten auf einer virtuellen planen Fläche zugeordnet wurde. Die Abtastrate der Erfassung lag bei 50 kHz, die Messamplitude je 20 mV in positive wie negative Richtung. Die Aufzeichnung erfolgte mit der zum Messsystem gehörenden Software MC-Rack (Tabelle 3) auf einem handelsüblichen Computer.

Innerhalb desselben Programms wurden die aufgezeichneten Rohdaten in einem ersten Fenster optisch auf Störsignale, Plausibilität und Vollständigkeit geprüft. Um das ubiquitäre Stromnetz-bedingt Frequenzband von 50 Hz herauszufiltern, wurde ein Bandstoppfilter angewendet. Die gefilterten Daten wurden erneut morphologisch kontrolliert, ehe anhand des Zeitstempels der mcd-Datei ein zwei-sekündiger Messabschnitt (*sweep*) ausgewählt wurde, der dem gewünschten Messzeitpunkt entsprach. Das unipolare EKG jeder einzelnen Ableitung innerhalb des *sweeps* wurde in eine allgemeine Daten-Datei (.dat) exportiert.

Für die weitere Verarbeitung wurde eine speziell für diese Forschungszwecke angefertigte Softwarelösung verwendet, EPAS (Entwickler und Eigentümer: Dr. Pawel Kuklik, Hamburg, Deutschland). EPAS importiert die 104 dat-Dateien eines Messzeitpunktes und verwendet das dreidimensionale Modell eines Schafherzens, das bereits aus der Entwicklung der Multi-Elektroden-Socken bekannt ist, als Schablone, um jedes EKG einem Punkt auf der Herzoberfläche zuzuordnen. In diesem dreidimensionalen Modell ist auch eine regionale Zuordnung der Elektroden zu einem von neun Sektoren (siehe Abb. 8) hinterlegt, die die Basis für die Auswertung regionaler Effekte bildete. Je Ventrikel werden vier Sektoren, je

ein anterior- und posterior-basaler bzw. -zentraler Sektor unterschieden, zusätzlich wurde ein apikaler Sektor definiert.

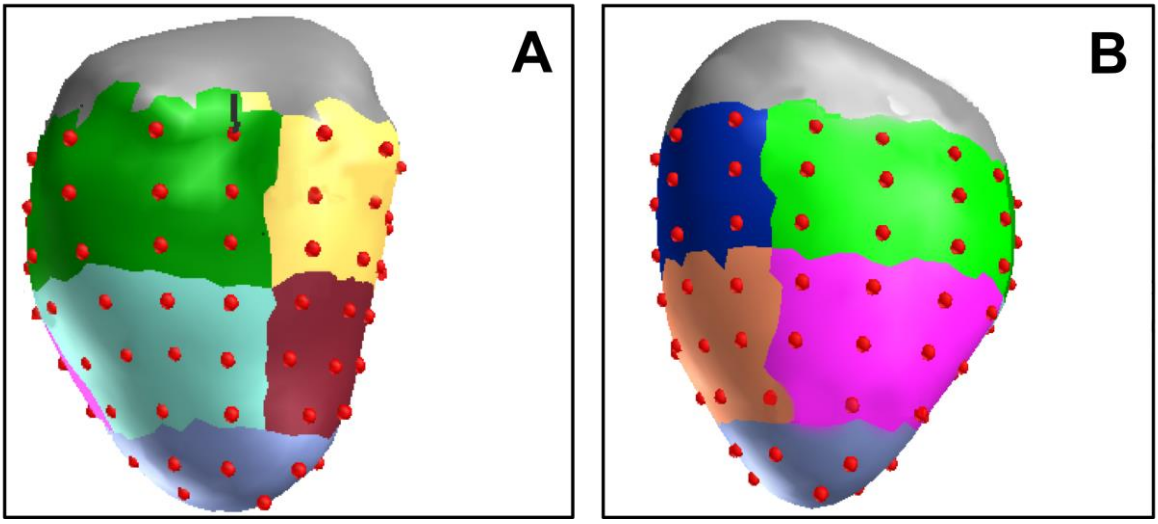

Abb. 8. Regionale Aufteilung des dreidimensionalen Herzmodells
Zuordnung einzelner Datenpunkte zu einer von neun Regionen, hier in unterschiedlichen Farben hinterlegt. Links- wie rechtsventrikulär je eine anterior-basale, anterior-zentrale, posterior-basale und posterior-zentrale Region, zudem eine apikale Region.

Das EKG jeder Elektrode konnte ausgewählt und angezeigt, über frei verschiebbare Messbarken konnten zudem Zeiten und Intervalle an jedem dieser Punkte ausgemessen werden. Der Auswertung mittels EPAS erfolgte mittels semiautomatischer Annotation. Es wurden für alle Elektroden eine gemeinsame Referenz, zu untersuchende Intervalle, in denen QRS-Komplexe und T-Wellen zu erwarten waren und ein mathematisches Kriterium, etwa maximal negative bzw. positive Steigung, festgelegt. Innerhalb dieser Vorgaben annotierte EPAS automatisch entsprechende Ziel-Parameter. Diese wurden im Anschluss kontrolliert und korrigiert, wobei das Ausmaß des manuellen Eingriffs abhängig von der EKG-Morphologie und der Qualität der Messung war.

Im praktischen Vorgehen wurde zunächst ein allgemeiner Referenzpunkt gesetzt. In einem nahe am Ort der Schrittmacherstromapplikation (*pacing site*) aufgezeichneten unipolaren EKG wurde ein Zeitpunkt zwischen Schrittmacher-Artefakt und Aktivierungskomplex im EKG definiert. Der auf diese Weise zur Analyse ausgewählte Herzschlag sollte darüber hinaus selbst gute Ankopplung an den Schrittmacherimpuls aufweisen, also keine Extrasystole sein, und auch nicht auf eine Extrasystole folgen bzw. einer solchen vorangehen.

Idealerweise ergab sich jetzt in der dreidimensionalen Darstellung bereits ein plausibles Muster aus automatisch annotierten Aktivierungs- und Inaktivierungszeiten sowie ARI.

Zusätzlich wurden alle 104 Ableitungen morphologisch kontrolliert. Signale von Elektroden, die während der Versuche ausgefallen waren, Defekten unterlagen oder durch Störsignale überlagert waren, wurden gelöscht und nicht in die Analyse einbezogen. Die automatische Annotation wurde kontrolliert und bei Bedarf korrigiert. Insbesondere bei EKG-Kurven, die sigmoidalen oder weiteren nicht idealen Mustern folgten, war die mutmaßliche reale Aktivierung bzw. Inaktivierung meist nur manuell zu annotieren, auch unter Einbeziehung der Umgebung und anhand der Kurvenmorphologie (siehe Abb. 9).

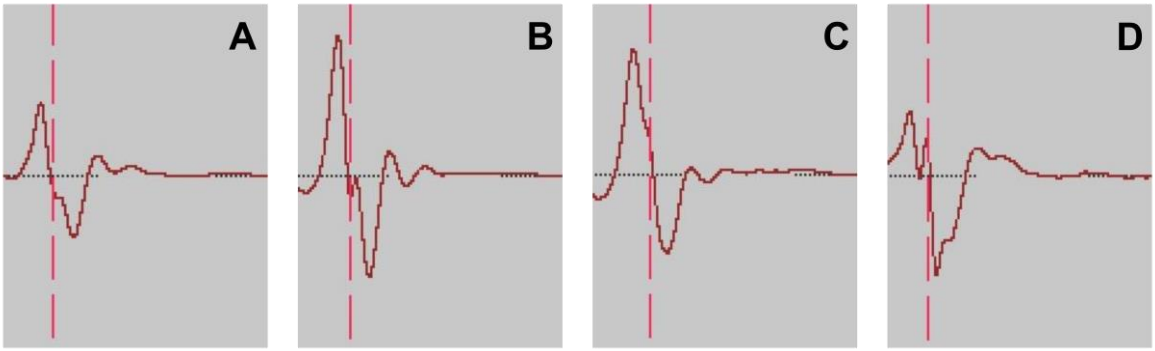

Abb. 9. Annotation des Aktivierungszeitpunktes
A-D – Sicherstellung einer einheitlichen Qualität der Annotation bei unterschiedlichen Kurvenmorphologien von Aktivierungskomplexen durch manuelle Annotation.

3.2.3 Erfassung des klinischen Zustandes

Während der Versuche kam es vereinzelt zu Situationen, die respiratorisch, zirkulatorisch oder metabolisch als kritisch einzuschätzen waren. In solchen Situationen wurden stets Maßnahmen nach klinischem Standard eingeleitet, sodass der Versuch in nahezu allen Fällen fortgesetzt werden konnte. Um der Möglichkeit Rechnung zu tragen, dass schwere Zwischenfälle oder deren zugrundeliegende Pathologie Auswirkungen auf hämodynamische oder elektrophysiologische Zielparameter haben können, wurden diese Zwischenfälle protokollarisch erfasst und ausgewertet. Die Notwendigkeit einer mechanischen Reanimation bzw. nach Defibrillation persistierendes VF oder pulslose VT sowie die Notwendigkeit einer antiarrhythmischen Medikation führten zum Ausschluss aller danach generierter Daten. Katecholamingaben bzw. druckerhaltende Schrittmachertherapie zur Therapie einer periprozeduralen Hypotonie führten für die Dauer der Therapie bis zur hämodynamischen Erholung ohne medikamentöse oder elektrische Hilfsmittel, mindestens aber für fünf Minuten nach Beendigung der Maßnahmen zum Ausschluss aller darunter generierten Daten.

3.3 Statistische Aufarbeitung

Die statistische Aufarbeitung erfolgte in Kooperation mit Herrn Eric Bibiza-Freiwald, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf.

Hämodynamische und elektrophysiologische Daten wurden aus der jeweiligen Primärquelle in die Software SPSS (Tabelle 3) übertragen und mit zusätzlichen kategoriellen Variablen zur Beschreibung des Stimulations- und Ablationszustandes kodiert. Daten zu Herzfrequenz und Blutdruck wurden manuell aus dem *LabSystem Pro* übernommen und in SPSS eingepflegt. ARI wurden in EPAS gemessen und von dort in eine Datei vom Format „excel spreadsheet“ (.xls) exportiert. Diese wurde mittels SPSS eingelesen und ebenfalls um kategorielle Variablen (z.B. Stimulation ja / nein und Ablation ja / nein) ergänzt. Die Berechnung und graphische Darstellung von Mittelwerten sowie Standardfehlern (*standard error*, SE) und Konfidenzintervalle der Mittelwertberechnung wurde ebenfalls mit SPSS durchgeführt. Die weitere Analyse wurde unter Verwendung von SAS (Tabelle 3) durchgeführt.

Zur Abschätzung der Effektstärken von SNS und koronarvenöser Ablation sowie Signifikanztestung dieser Effekte kam ein gemischt-lineares Modell (*generalized linear mixed model*, GLMM) zum Einsatz. Generalisierte lineare Modelle berücksichtigen auch womöglich nicht-normalverteilte unbeobachtete Störvariablen und beinhalten zudem die Annahme sogenannter Zufallseffekte, also unbeobachteter Störvariablen, die auch nicht mit den beobachteten Variablen korrelieren (Fahrmeier et al. 2009).

Das Modell gibt Effektstärken nicht im Sinne von durchschnittlicher Veränderung eines Parameters an, sondern als sogenannte *estimates* („Schätzer“). Diese mittels einer Vorhersagefunktion approximierten Werte geben Aufschluss darüber, wie viel Veränderung des Zielparameters mit einer Veränderung der unabhängigen Variable zu erwarten ist. Haupteffekte geben den Einfluss einzelner unabhängigen Variablen wieder, Interaktionseffekte die Modulation des Effekts einer unabhängigen Variable durch Veränderung einer anderen.

Zu einigen Analysen können sogenannte Randmittel (marginale Mittelwerte, *least square means*) angegeben werden. Dabei handelt es sich, vereinfacht ausgedrückt, um die Mittelwerte der gemessenen Daten unter Berücksichtigung der Auswirkungen der Faktoren des Modells, also der *estimates*. Ihre Betrachtung ist jedoch nur sinnvoll, wenn keine stetigen Variablen wie Zeit, SNS-Dauer oder CL in den *pacing protocols* Teil des Modells sind.

Die Verteilungsbreite von ARI bzw. der APD wird als relevanter proarrhythmischer Faktor diskutiert (siehe 2.4.2). Allerdings wird sie mit verschiedenen Konzepten quantifiziert, entweder als Differenz zwischen höchstem und niedrigstem gemessenen Wert (Ajijola et al. 2015) oder aber als Varianz von ARI (Irie et al. 2016). Um die Effekte einzelner womöglich falsch hoher bzw. niedriger Werte, die trotz aller Bemühungen in den Datensätzen enthalten sein könnten, zu reduzieren, wurde für diese Arbeit das Konzept der Varianz eingesetzt. Dafür wurde die Varianz des globalen ARIs in jedem einzelnen Tier, für das Datensätze mit und ohne Stimulation bzw. Ablation vorlagen, mittels SPSS berechnet. Die Varianzen je

Tier und Messsituation konnten unter Erfüllung der Zugangsvoraussetzungen mittels gepaartem T-Test analysiert werden.

Messwerte sind in dieser Arbeit als Mittelwert ± SE bzw. Standardabweichung (*standard deviation*, SD) und 95%-Konfidenzintervall angegeben. Zur Illustration interindividueller Streuung wird an geeigneter Stelle die Spannweite aller gemessene Werte, also alle für die jeweilige Betrachtung ausgewerteten Herzaktionen, angegeben. Standardmäßig werden alle Werte gerundet auf die zweite Nachkommastelle angegeben. Signifikante Effekte wurden bei einem P-Wert < 0,05 angenommen.

Tabelle 3. Übersicht der verwendeten Software
Die verwendete Software benötigte z.T. eigene Hardware-Komponenten.

Software	Funktion	Hersteller
Datenerfassung		
LabSystem Pro	Erfassungsystem für EPU	Boston Scientific, Marlborough, USA
MC-Rack, Vers. 4.6.2	Erfassung und Verarbeitung für elektrophysiologische Forschungsdaten	Multi Channel Systems, Reutlingen, Deutschland
EPAS, Vers. 1.2.9	Annotation und Export elektrophysiologischer Messdaten	Dr. Pawel Kuklik, Hamburg, Deutschland
Verarbeitung und Auswertung		
SPSS, Vers. 25	Prozessierung zur weiteren Verarbeitung in SAS, Signifikanztestung bei Analyse der ARI-Varianz	IBM Corporation, Armonk, USA
SAS, Vers. 15.2	Berechnung GLMM	SAS Institute Inc., Cary, USA

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeines

4.1.1 Versuchsdurchführung

Die mittlere Prozedurdauer einschließlich Thorakotomie und operativer Präparation betrug 09:12 Stunden (SD: ± 1,18 h). Eine Übersicht über klinische Zwischenfälle bietet Tabelle 2. Zwölf Tiere wurden abladiert, davon entwickelten zehn Tiere unter Ablation Vorhofflimmern, dass hämodynamisch nicht relevant war und entweder spontan terminierte bzw. durch Magnesiumgabe oder elektrische Kardioversion therapiert wurde. Fünf Tiere entwickelten stabile VT, von denen eine in VF degenerierte und defibrilliert werden musste. In drei Fällen kam es durch unsynchronisierte Kardioversion ebenfalls zu VF. Alle anderen VT terminierten spontan oder nach Magnesiumgabe. Ein Tier verstarb unter der Ablation durch therapierefraktäres VF nach der fünften Stromabgabe, nachdem es zuvor hämodynamisch und elektrokardiographisch unauffällig blieb und bereits aufgezeichnete epikardiale Maps ebenfalls keine Auffälligkeiten zeigten.

Tabelle 4. Versuchsdaten und klinische Zwischenfälle
Die eingetragenen Zahlen entsprechen der Anzahl der Individuen, die von einem klinischen Zwischenfall in der jeweiligen Experimentalsituation betroffen waren. Dementsprechend können einzelne Individuen mehrfach in der Tabelle berücksichtigt werden.

	vor Ablation		**Ablation**	**nach Ablation**	
	Basis	**SNS**		**Basis**	**SNS**
n vor Ausschluss	13	12	13	12	11
Katecholamin-bedürftige Hypotonie	1	-	-	-	1
VT-runs	1	1	6	-	1
stabile VT	-	1	3	-	1
VF	1	-	3	-	-
Kardioversion / Defibrillation aufgrund VT / VF	1	-	3	-	1
Kardiopulmonale Reanimation	-	-	1	-	-
vorzeitiger Tod	-	-	1	-	-
n nach Ausschluss	13▲ (12∆)	12▲	12	11▲	11▲

(▲) abweichende n-Zahlen für einzelne Fragestellung, siehe 3.1.2
(∆) für einzelne Messungen in Schaf 9

4.1.2 Frequenzabhängigkeit von ARI

Unter rechtsventrikulärer epikardialer Schrittmacherstimulation zeigte ARI eine Abhängigkeit von der CL des Schrittmachers. Grundsätzlich wurden in den Versuchstieren (n = 10) CL von 250 – 750 ms in Intervallen von 50 ms vorgegeben. Eine CL von 461 ms entsprach

dem Standard in anderen Versuchsteilen, daher wurde zumeist auf ein Schrittmacher-CL von 450 ms verzichtet. Aufgrund von unzureichendem *Capture* des Schrittmacherimpulses bzw. einer kürzeren intrinsischen CL wurden aber insbesondere in den Randbereichen nur niedrigere n-Zahlen erreicht. Die Modellierung mittels GLMM ergab einen signifikanten Haupteffekt der CL auf ARI ($p < 0{,}001$) mit einem *estimate* von 0,23 ms (± 0,001 ms). Das entspricht einer geschätzten ARI-Verlängerung von ca. 0,23 ms pro Millisekunde CL-Zunahme (siehe Abb. 10). Erweitert man das Modell um regionale Unterschiede von ARI, ergibt sich ein *estimate* von 0,22 ms (± 0,001 ms).

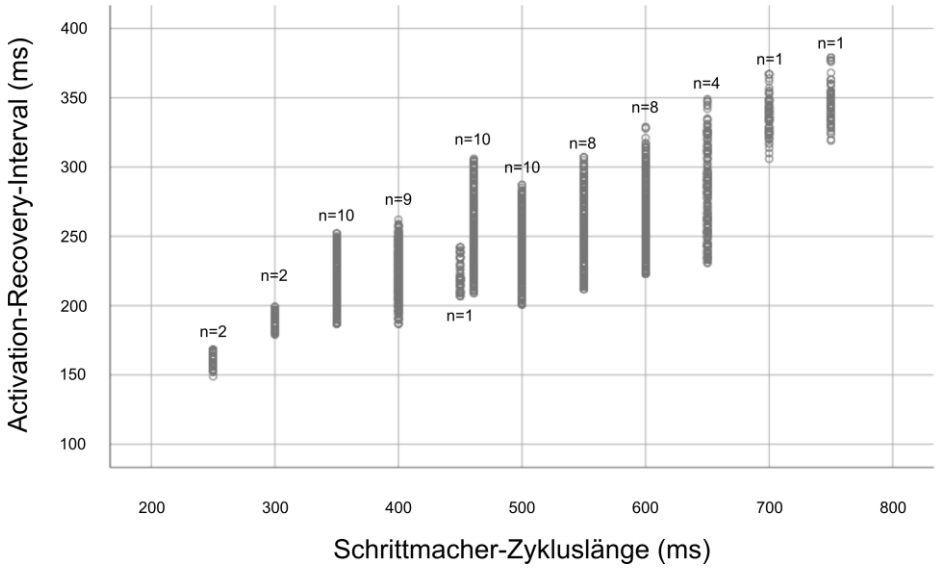

Abb. 10. Frequenzabhängigkeit von ARI
Aktivierung-Inaktivierung-Intervalle (ARI) nahmen mit zunehmender Zykluslänge (CL) des Schrittmachers zu.

4.2 Effekte der sympathischen Neurostimulation des linken Ganglion stellatum

4.2.1 SNS-Effekt auf Herzfrequenz und Blutdruck

In Bezug auf Herzfrequenz und Blutdruck zeigten sich bereits im Ruhezustand gemittelt über 60 Sekunden vor Einschalten der Stimulation deutliche interindividuelle Unterschiede zwischen den Versuchstieren (n = 13) im Sinusrhythmus (siehe Abb. 11).

Die mittlere CL im Sinusrhythmus lag bei 662 ± 6,54 ms (95%-Konfidenzintervall (CI): 649,05 – 674,94 ms, Streubreite 540 – 770 ms). Die niedrigste über die Versuchstiere (n = 11) gemittelte CL wurde nach 170-sekündiger SNS mit 618,05 ± 26,84 ms (95%-CI: 558,25 – 677,84 ms) gemessen. Die generalisierte gemischt lineare Modellierung zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen Stimulationsdauer und SNS auf die CL ($p < 0{,}001$).

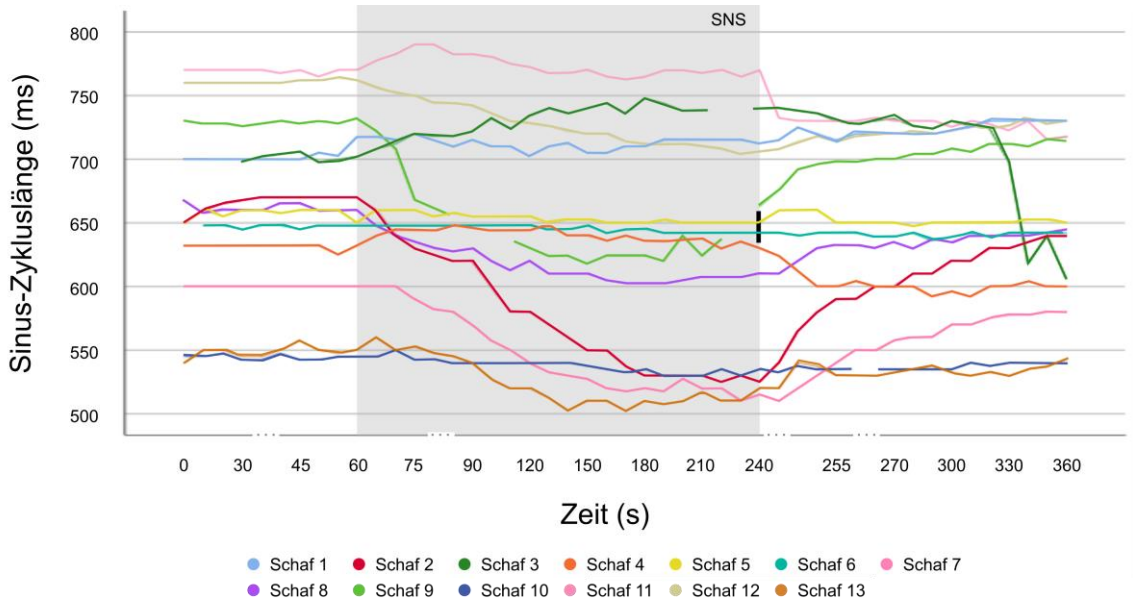

Abb. 11. Individuelle Streuung des Herzfrequenzanstiegs unter SNS
Unter sympathischer Neurostimulation (SNS, grau hinterlegt) verkürzt sich die Zykluslänge (CL) im Sinusrhythmus, für jedes ausgewertete Tier einzeln aufgetragen, wobei sowohl Ausgangszustand als auch Effektstärke erheblicher interindividueller Unterschiede unterliegen. Am Ende des SNS-Intervalls zur Illustration eingezeichnet die Amplitude des errechneten *estimates* der CL-Verkürzung (n = 13, p < 0,001) nach generalisierter gemischt-linearer Modellierung.

Die Versuchstiere (n = 12) wiesen im Ruhezustand einen mittleren SBP von 61,06 ± 1,07 mmHg (95%-Konfidenzintervall (CI): 58,93 – 63,18 mmHg, Streubreite: 47,90 mmHg bis 85 mmHg) auf. SNS verursachte gemäß den Stimulationskriterien einen Blutdruckanstieg, wobei der höchste gemittelte (n = 12) SBP nach 140-sekündiger SNS mit 82,83 ± 4,86 mmHg (95%-CI: 72,12 – 93,53 mmHg) erreicht wurde. Die Modellierung zeigte einen signifikanten Haupteffekt der SNS (p < 0,001) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen SNS und Stimulationsdauer (p < 0,001). Nach dreiminütiger SNS errechnete sich eine geschätzte Erhöhung des SBP von 21,53 ± 2,38 mmHg.

Der MAP betrug im Ruhezustand, gemittelt über alle Individuen (n = 12) 60 Sekunden vor Einschalten der Stimulation 45,08 ± 0,77 mmHg (95%-Konfidenzintervall (CI): 43,56 – 46,60 mmHg, Streubreite: 34,74 - 63,92 mmHg). Unter SNS stieg der MAP an, nach 140-sekündiger SNS wurde der höchste über alle Individuen (n = 12) gemittelte Wert mit 58,76 ± 3,37 mmHg (95%-CI: 51,70 – 62,67 mmHg) gemessen. Der Schätzwert für die Zunahme nach dreiminütiger betrug 14,31 ± 1,73 mmHg.

4.2.2 SNS-Effekt im dreidimensionalen epikardialen Map

Epikardiale ARI-Maps einzelner Individuen unterschieden sich bereits im Ruhezustand erheblich voneinander. Zu beachten ist außerdem der basal-septale Stimulationsort der

rechtsventrikulären Schrittmacherelektroden. Trotzdem dominierten über dem LV kürzere ARI, als über dem RV. In beiden Herzhälften wies die Hinterwand gegenüber der Vorderwand kürzere ARI auf. Die Übergangszone zwischen beiden Ventrikeln war im Bereich des posterioren Sulcus interventricularis schärfer ausgeprägt als über der Vorderwand (siehe Abb. 12). Epikardiale ARI-Maps unter SNS zeigten verschiedene, z.T. auch kontradiktorische Veränderungen gegenüber Maps unter Basisbedingungen. In den meisten Tieren war ein Effekt erkennbar, teilweise dominierten Verlängerungen, teilweise Verkürzungen.

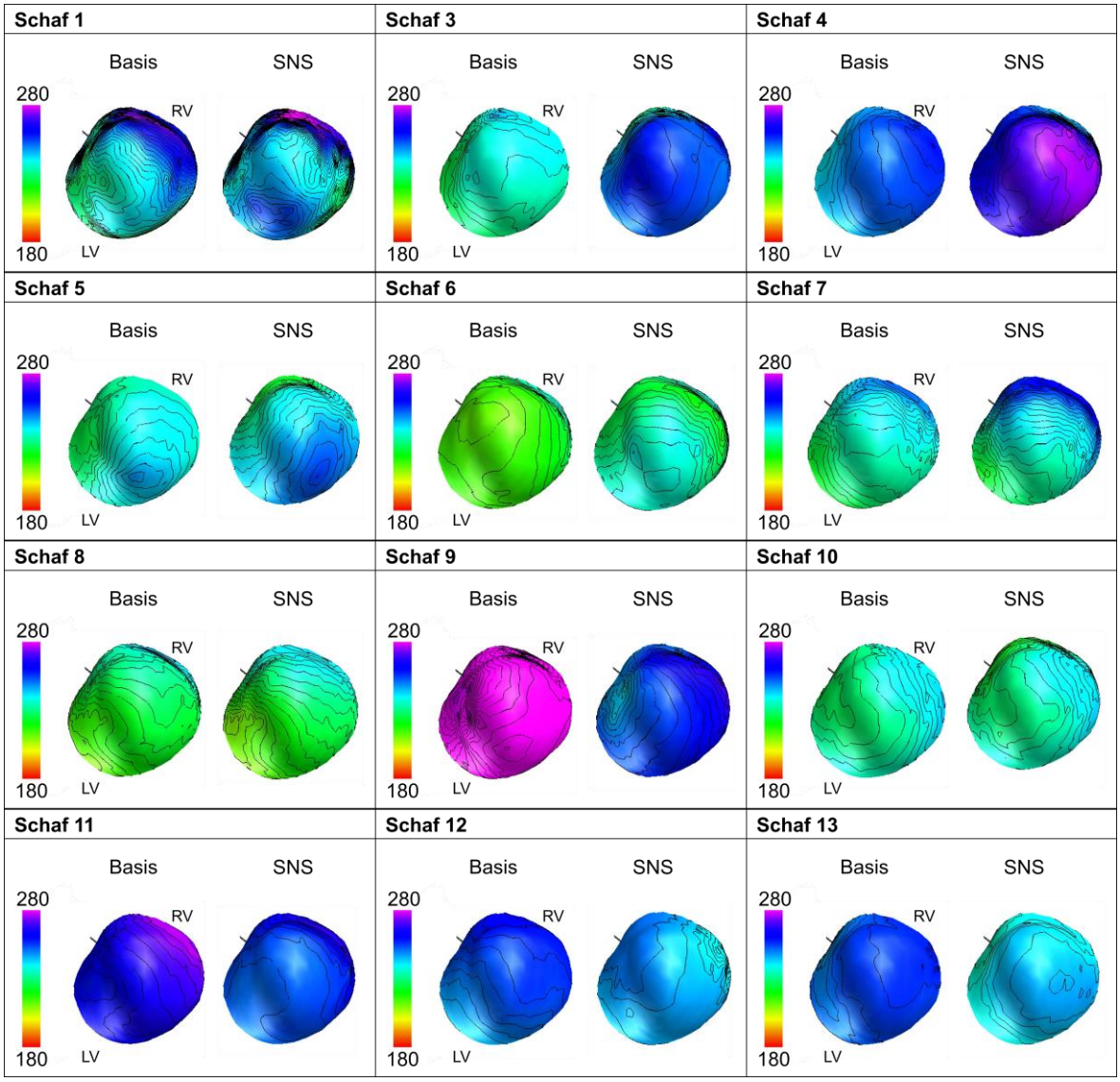

Abb. 12. Apikale ARI-Maps unter Basisbedingungen und SNS vor Ablation.
Apikale Sicht auf epikardiale Maps des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI). In sämtlichen Tieren ist ein morphologischer Effekt des sympathischen Neurostimulation (SNS) erkennbar. In „Schaf 4“ zeigte sich unter SNS etwa eine ARI-Verlängerung beider Ventrikel, v.a. der rechtsventrikulären Vorderwand. „Schaf 12“ zeigte dort jedoch eine Verkürzung. „Schaf 5“ zeigte eine ARI-Verlängerung über der Vorderwand, in „Schaf 7“ war unter SNS eine ARI-Verlängerung über dem rechten Ventrikel (RV), jedoch eine ARI-Verkürzung über dem linken Ventrikel (LV) zu beobachten.

In zwei Tieren („Schaf 4“, „Schaf 12“) bildete sich unter SNS ein Areal aus, in dem im Vergleich zum umgebenden Myokard sehr kurze ARIs dominierten. Diese befanden sich jeweils in der rechten Seitenwand. In zwei weiteren Tieren („Schaf 5“, „Schafe 6“) waren unter SNS über dem RV kürzere ARI erkennbar als über dem LV. Die Übergangszonen zwischen längeren und kürzeren ARI waren in den meisten Tieren unter SNS verschoben, die Konfiguration der ARI-Verteilung über den Ventrikeln änderte sich also.

4.2.3 SNS-Effekt auf ARI

Das über alle Elektroden und Individuen (n = 13) gemittelte ARI betrug vor Stimulation 244,61 ± 0,59 ms (95%-CI: 243,44 – 245,77, Streubreite: 209 – 306 ms). Damit zeigte das mittlere ARI schon vor SNS eine interindividuelle Streuung von ca. 100 ms. Nach 150 s unter SNS (n = 12) wurde ein kaum abweichendes mittleres ARI von 244,55 ± 0,44 ms (95%-CI: 243,68 – 245,43 ms, Streubreite: 207 – 285 ms) gemessen. Das GLMM zeigte keinen signifikanten Effekt von SNS (p = 0,84) auf ARI. Auch unter Einbezug regionale Unterschiede in das Modell, ist kein signifikanter SNS-Effekt auf ARI erkennbar (p = 0,49).

Wie in Kapitel 3.2.3 dargelegt, waren alle Elektroden einem von insgesamt neun Sektoren (siehe Abb. 8), zugeordnet. Regionale Differenzen fielen schon bei Betrachtung der Messmittelwert im Basiszustand (also vor Ablation und ohne SNS, aber unter RV-Schrittmacher mit CL = 461 ms) auf: Klammerte man den Apex aus, war ARI im LV kürzer als im RV (LV: 239,90 ± 0,89 ms vs. RV: 249,20 ± 0,86 ms). Im RV zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Vorder- und Hinterwand, im LV wurden über der Hinterwand geringfügig kürzerer ARIs gemessen als über der Vorderwand (237,57 ± 1,22 ms vs. 241,88 ± 1,26 ms). Ein deutlicher apiko-basaler Gradient bestand beim Vergleich der Mittelwerte der vier basalen Segmente und des Apex nicht. Die Mittelwerte der einzelnen Regionen mit und ohne SNS unterschieden sich allenfalls um wenige Millisekunden.

Die generalisierte gemischt lineare Modellierung bestätigte regionale Unterschiede. Im zentralen Segment der rechten Hinterwand bestanden demnach die längsten ARI mit einem Randmittel unter Basisbedingungen von 249,92 ± 4,03 ms. Die anderen Regionen des RV zeigten keine signifikanten Haupteffekte, also keinen Nachweis signifikanter ARI-Abweichungen innerhalb des RV. Apex und alle LV-Regionen zeigten jeweils signifikante Haupteffekte (p < 0,001) im Sinne kürzerer ARI gegenüber dem RV. Der ausgeprägteste Effekt bestand für die links-basale Hinterwand mit einem *estimate* von -12,43 ± 1,39 ms (p < 0,001). Das Randmittel dieser Region betrug vor SNS 237,49 ± 4,06 ms.

Auch regional differenziert erbrachte das GLMM keinen Nachweis signifikanter Effekte der SNS auf ARI. Über der rechts-basalen Hinterwand bestand jedoch ein knapp nicht

signifikanter Interaktionseffekt (p = 0,06) zwischen SNS und dieser Region mit einem *estimate* von -3,52 ± 1,89 ms, also einer ARI-Verkürzung sowie eine signifikante Randmitteldifferenz (p < 0,001) von -4,45 ± 1,32 ms.

In vier Tieren wurden sogenannte *SNS-Trains* (siehe 3.1.2) durchgeführt. Auch bei diesen Tieren streute ARI unter Basisbedingungen erheblich (mittleres ARI: 251, 36 ± 0,676 ms, 95%-CI: 250,03 – 252,69 ms, Streubreite: 221 – 276 ms). Drei dieser vier Tiere zeigten unter SNS eine Verkürzung des mittleren ARI, ein Tier zeigte keinen erkennbaren Effekt. Über die vorhandenen Daten gemittelt wurde nach 180 Sekunden unter SNS das kürzeste mittlere ARI gemessen. Ausgerechnet für das Schaf mit den längsten mittleren ARI lagen jedoch keine Daten zu diesem Zeitpunkt vor (siehe Abb. 13). Der kürzeste Mittelwert, der Daten der gesamten Gruppe (n = 4) enthielt, wurde nach 120 Sekunden mit 242,28 ± 0,476 ms (95%-CI: 241,35 – 243,22 ms, Streubreite: 216 – 261 ms) erreicht.

Die Signifikanztestung mittels GLMM ergab in dieser Subgruppe einen signifikanten Haupteffekt der SNS und der SNS-Dauer auf ARI (p < 0,001), wobei der *estimate* des zweiten Effekte mit -0,007 ± 0,0007 ms je Sekunde unter SNS sehr gering blieb. Der Schätzwert der ARI-Verkürzung nach 180-sekündiger SNS betrug -3,45 ± 0,67 ms und lag damit unter der Differenz der Messmittelwerte. Zudem blieb der SNS-Effekt in zwei Tieren auch 60 Sekunden nach Ende der SNS erkennbar (siehe Abb. 13)

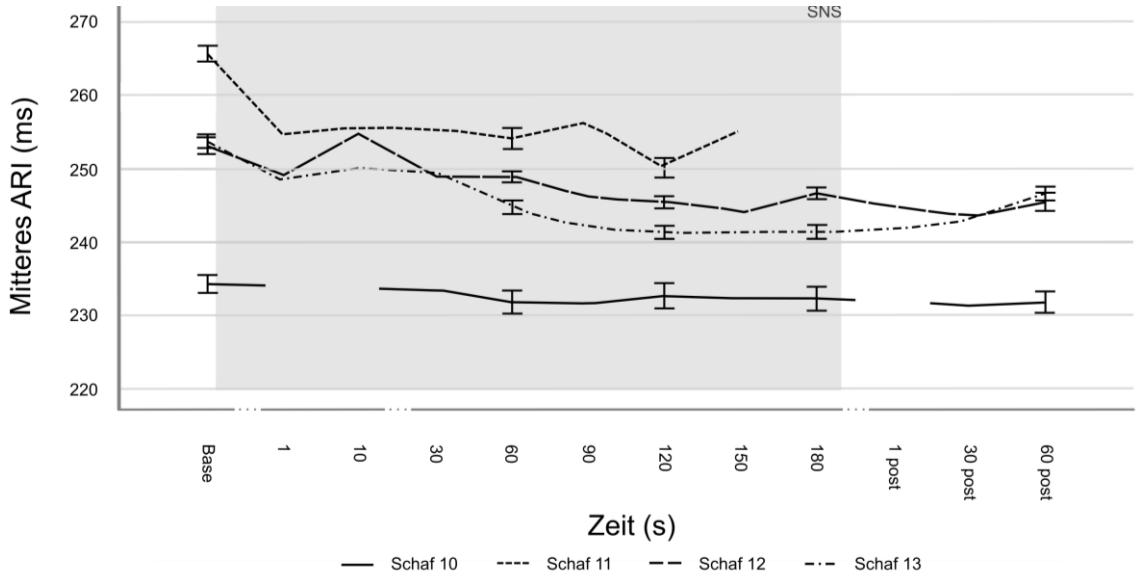

Abb. 13. SNS-trains vor Ablation mit signifikantem Verkürzungseffekt auf ARI
Verläufe des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI) in vier Tieren, die *SNS-trains* unterzogen wurden. Grau hinterlegt der Zeitraum der sympathischen Neurostimulation (SNS). Aufgetragen das gemessene mittlere ARI mit jeweiligem Standardfehler. Schafe 12 und 13 zeigten nach Ende der SNS keine zeitnahe Rückkehr auf das ARI-Niveau vor Stimulation. In Schaf 10 fehlt ein klarer SNS-Effekt.

4.2.4 SNS-Effekt auf die Heterogenität von ARI

Die mittlere Varianz von ARI lag vor Ablation unter Basisbedingungen bei 65,63 ± 22,28 ms^2 über alle Tiere (n=13), wobei dieser Parameter individuell stark streute: Die höchste in einem Tier gemessene Varianz lag bei 297 ms^2 in Schaf 1, die niedrigste gerade einmal bei 14,99 ms^2 in Schaf 13.

Durch SNS über einheitlich 150 s erhöht sich die Varianz von ARI um durchschnittlich 25,38 ± 10,53 ms^2 auf nunmehr 91,01 ± 26,01 ms^2. Diese Differenz erwies sich im gepaarten t-Test als signifikant (p = 0,04). Dennoch schwankte auch die Veränderung der Varianz unter SNS zwischen den einzelnen Individuen. In zwei Tieren, Schafe 6 und 9, verringert sich die Varianz. In drei Tieren, Schafe 4, 5 und 7 nahm die Varianz unter SNS um mehr als das Doppelte zu.

4.3 Effekte der koronarvenösen Ablation

4.3.1 Herzfrequenz und Blutdruck nach koronarvenöser Ablation

Die koronarvenöse Ablation führte zu einer deutlichen Suppression der Kreislaufsituation, nicht aber des hämodynamischen Stimulationseffekt unter SNS. Die CL betrug im Sinusrhythmus vor SNS und über 60 Sekunden vor Stimulation und die Versuchstiere (n = 10) gemittelt 735 ± 10,11 ms (95%-CI: 714,95 – 755,11 ms, Streubreite: 575 – 1200 ms). Auch nach Ablation verursachte die SNS eine Verringerung der CL, wobei die kürzeste über alle Versuchstiere (n = 10) gemittelte CL nach 140-sekündiger Stimulation mit 685,40 ± 79,38 ms (95%-CI: 628,61 – 742,19 ms) gemessen wurde. Die generalisierte gemischt-lineare Modellierung ergab einen signifikanten (p = 0,0013) Interaktionseffekt zwischen Stimulationsdauer und SNS auf die CL. Der Betrag des *estimates* des Interaktionseffektes von SNS und SNS-Dauer war größer als vor Ablation (-0,2 ± 0,06 vs. -0,13 ± 0,03, siehe Abb. 14).

Der SBP war gegenüber der Messstrecke vor Ablation erniedrigt, gemittelt über alle Individuen (n = 11) und Messzeitpunkte vor SNS lag er bei 47,59 ± 0,98 ms (95%-CI: 45, 63 – 49,54 ms, Streubreite 31,27 – 63,00 mmHg). Unter SNS nach Ablation erreichte der Messmittelwert des SBP bei einer SNS-Dauer von 140 s (n = 11) ein Maximum mit 63,92 ± 6,19 mmHg (95%-CI: 50,12 – 77,73 mmHg). Das GLMM zeigte nach Ablation weiterhin einen signifikanten Haupteffekt der SNS (p < 0,001) sowie zusätzlich einen signifikanten Interaktionseffekt zwischen SNS und Stimulationsdauer (p < 0,001) auf den SBP. Nach dreiminütiger SNS ließ sich aus dem Modell eine geschätzte Erhöhung des SBP um 15,28 ± 2,13 mmHg errechnen, etwas weniger als vor Ablation (21,53 ± 2,38 mmHg, siehe Abb. 14).

Der MAP verhielt sich auch nach Ablation konkordant zum SBP. Ausgehend von 34,14 ± 0,64 mmHg (95%-CI: 32,87 – 35,41 mmHg, Streubreite 23,23 – 42,80 mmHg) über alle

Individuen gemittelt (n = 11) erreichte der MAP unter SNS bei 170 Sekunden ein Maximum von 43,17 ± 3,72 mmHg (95%-CI: 34,88 – 51,45 mmHg). Das GLMM bestätigte hier ebenfalls einen signifikanten Haupteffekt der SNS ($p < 0,001$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt aus SNS und SNS-Dauer ($p < 0,001$). Daraus errechnet sich ein geschätzter SNS-Effekt von 8,59 ± 1,23 mmHg MAP-Erhöhung nach Ablation, ebenfalls etwas weniger, als vor Ablation (14,31 ± 1,73 mmHg, siehe Abb. 14).

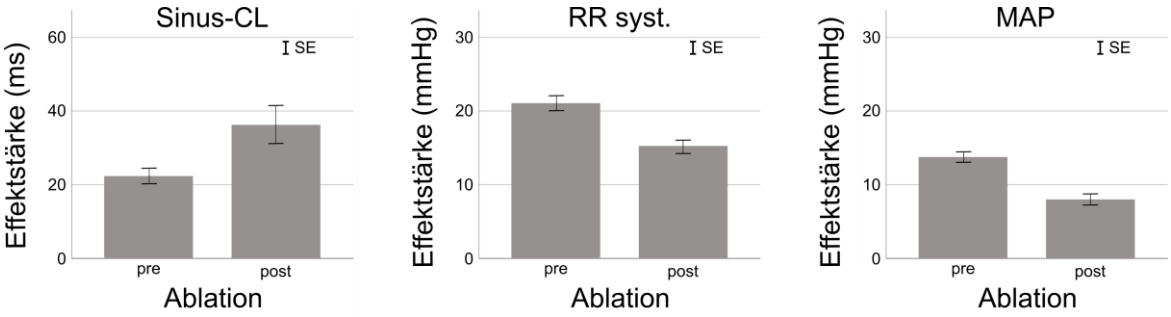

Abb. 14. SNS-Effekt auf Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach Ablation
Als Effektstärke aufgetragen die errechneten Schätzwerte für Veränderungen der Sinus-Zykluslänge (links), des systolischen Blutdrucks (Mitte) und des mittleren arteriellen Blutdrucks (rechts) nach dreiminütiger sympathischer Neurostimulation vor (pre) und nach (post) koronarvenöser Ablation.

4.3.2 Ablationseffekte im epikardialen 3D-Map

Die qualitative Betrachtung der epikardialen Maps zeigte eine deutliche ARI-Verkürzung nach koronarvenöser Ablation an. In einigen Tieren war das morphologische Muster der ARI-Verteilung uneingeschränkt erhalten. Andere Tiere zeichneten sich durch ein deutlich homogeneres Muster isovalenter Werte aus oder zeigten ein inhomogeneres Muster mit verschärften Übergangszonen gegenüber dem Ausgangszustand (siehe Abb. 15).

Zwei Tiere („Schaf 2“, „Schaf 11“) zeigten nach Ablation im RV kürzere ARIs als im LV, allerdings nicht dieselben Individuen, bei denen dies bereits unter SNS der Fall war (siehe 4.2.2 sowie Abb. 12).

Die Stimulation nach Ablation führte bei morphologischer Beurteilung zu einem heterogenen Eindruck einer ARI-Verlängerung unter postablativer SNS in einigen, und einer ARI-Verkürzung in anderen Tieren, auch eine ARI-Verkürzung über dem LV bei gleichzeitiger Verlängerung über dem RV kam in mehreren Individuen vor. Anekdotisch ist die Ausbildung einer sehr scharfen Übergangszone zwischen LV und RV nach Ablation und eine Homogenisierung dieser Situation unter SNS in einem Tier („Schaf 5“) zu erwähnen (siehe Abb. 15).

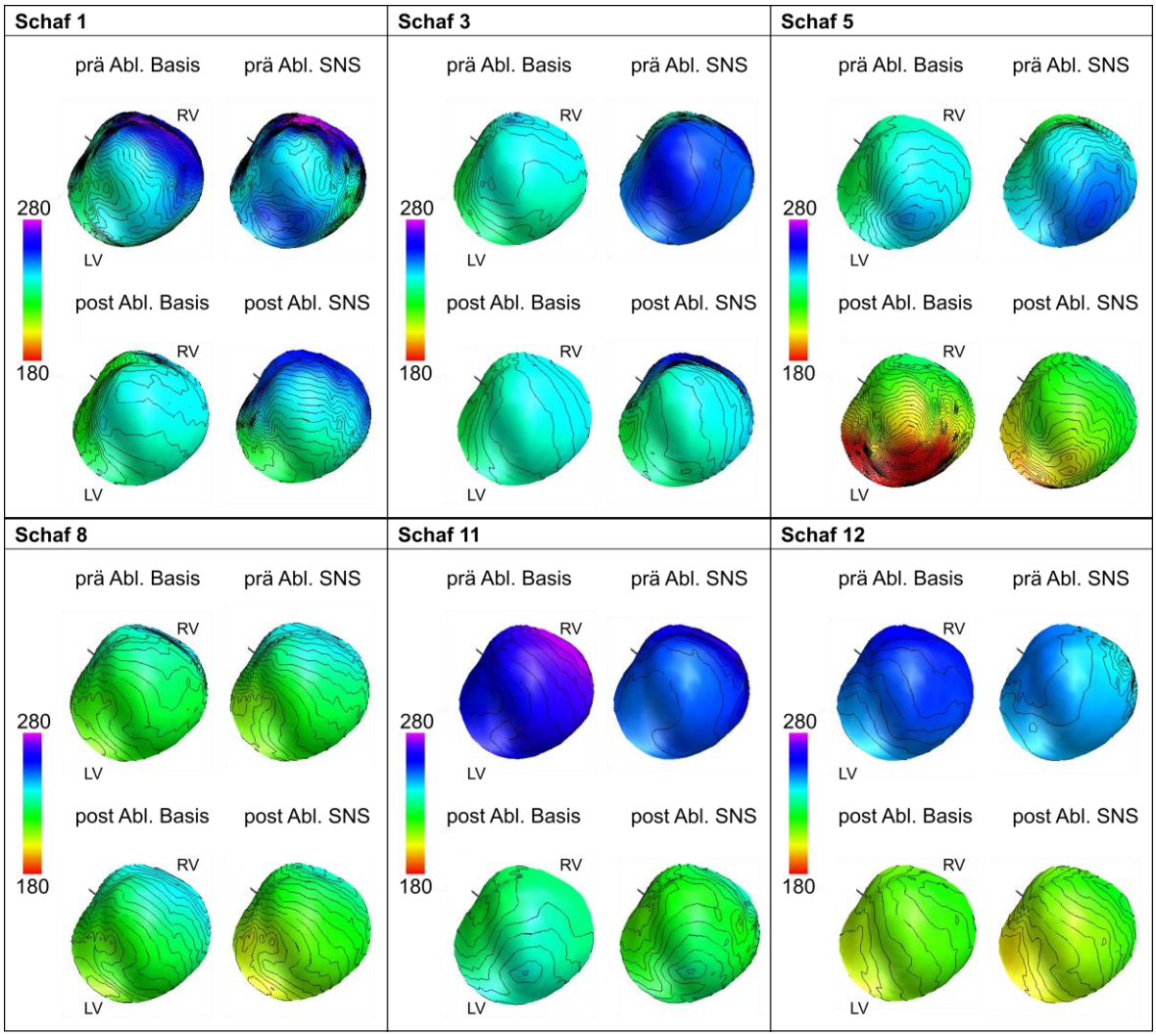

Abb. 15. Ausgewählte apikale ARI-Maps vor bzw. nach Ablation
Epikardiale Darstellung des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI) von sechs Tieren vor und nach Ablation, unter Basisbedingungen und unter sympathischer Neurostimulation (SNS), fixierte Skala. Optisch erkennbarer verkürzender Effekt der Ablation auf ARI. Konformationsänderungen des elektrophysiologischen Substrates in einigen Tieren bei Betrachtung der Isovalenten. SNS-Effekt nach Ablation morphologisch uneinheitlich.

4.3.3 Ablationseffekte auf ARI über beide Ventrikel und regionale Unterschiede

Gemessene ARI nach Ablation waren im Mittel (n = 11) unter Basisbedingungen kürzer als vor der Ablation. Vor Ablation betrug ARI im Mittel 244,61 ± 0,59 ms (95%-CI: 243,44 – 245,77 ms). Es bestand eine erhebliche interindividuelle Streuung (Streubreite 209 – 306 ms). Nach Ablation war ARI im Mittel 223,18 ± 0,53 ms (95%-CI: 222,15 – 224,21) lang bei vergrößerter interindividueller Streuung (Streubreite 153 – 267 ms). Die Testung dieses Effektes mittels GLMM bestätigte einen signifikanten Effekt der Ablation ($p < 0{,}001$). Nach Erweiterung des Modells um die Regionen ($p < 0{,}001$) ergab sich ein *estimate* von -24,91 ± 1,45 ms, der jedoch wegen signifikanten Interaktionseffekten zwischen der Ablation und einzelnen Regionen nur eingeschränkt interpretationsfähig ist.

So zeigte etwa das rechts-basale Vorderwandsegment einen signifikanten Interaktionseffekt mit der Ablation mit einem *estimate* von 6,39 ± 2,06 ms (p = 0,002). Das bedeutet, dass in dieser Region der Ablationseffekt um geschätzt 6,39 ms weniger stark ausgeprägt ist als in anderen Regionen. Signifikante Interaktionseffekte finden sich außerdem im links-basalen Vorderwandsegment (*estimate*: 4,97 ± 1,96 ms; p = 0,01) und im links-basalen Hinterwandsegment (*estimate*: 4,45 ± 2,13 ms; p = 0,04).

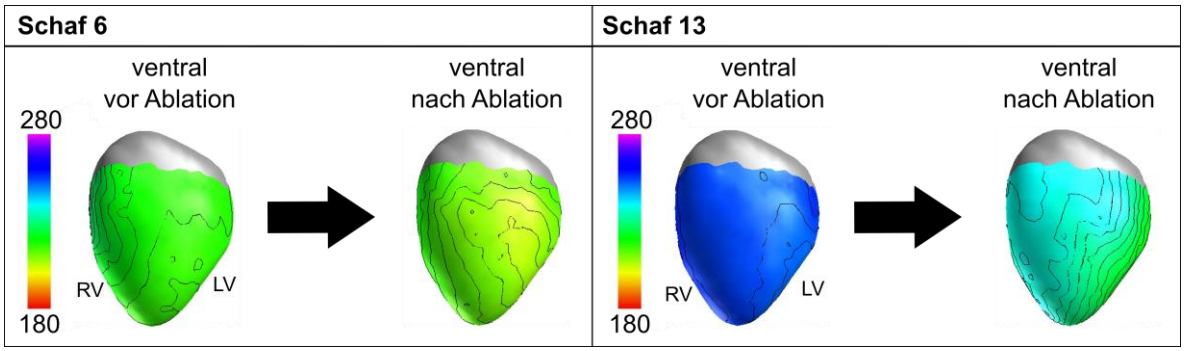

Abb. 16. Repräsentative Ablationseffekte im epikardialen Map
Illustration des Ablationseffekts in zwei Tieren, in denen die errechneten Effekte auch im epikardialen Map gut erkennbar sind: Gemittelt über alle Tiere war eine generelle Verkürzung des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI) zu erwarten, jedoch entlang der der basalen Segmente, mit Ausnahme der rechts-basalen Hinterwand in schwächerer Ausprägung aufgrund positiver Interaktionseffekte dieser Regionen mit der Ablation.

4.3.4 SNS-Effekt auf ARI nach Ablation

Die über alle Individuen und Regionen gemittelten ARI (n = 11) nach Ablation unterscheiden sich unter Basisbedingungen und unter SNS (n = 10) geringfügig voneinander. Unter Basisbedingungen wurde als mittleres ARI nach Ablation 223,18 ± 0,53 ms (95%-CI: 222,15 – 224,21 ms, Streubreite: 153 – 267 ms) gemessen, unter SNS nach 150-sekündiger Stimulationsdauer 225,50 ± 0,53 ms (95%-CI: 224,46 – 226,54 ms, Streubreite 180 – 271 ms, siehe Abb. 17). In den Regionen des LV kam es auch nach Ablation anhand der Messmittelwerte zu keinen nennenswerten SNS-Effekten, in allen Regionen des RV dagegen kam es unter SNS zu verlängerten Messmittelwerten. Diese betrug in der basalen Vorderwand des RV 4,68 ± 1,99 ms, in der zentralen Vorderwand 4,58 ± 2,01 ms, in der basalen Hinterwand 9,73 ± 2,16 ms und in der zentralen Hinterwand 7,23 ± 2,13 ms. In der apikalen Region war die Mittelwertdifferenz unerheblich.

Der Testung mittels GLMM hielt diese Beobachtung jedoch nicht stand, in der Modellierung von Daten vor und nach Ablation mit und ohne SNS war der Effekt der SNS nicht signifikant (p = 0,33). Es bestand kein Interaktionseffekt zwischen Ablation und SNS (p = 0,15). Auch die Einbeziehung der Regionen in das GLMM führte zu keinem signifikanten Effekt der SNS (p = 0,995). Demnach ist davon auszugehen, dass SNS in dieser Versuchsreihe gemittelt

über alle Individuen und unter Berücksichtigung regionaler Unterschiede auch nach Ablation keinen signifikanten Effekt auf ARI ausgeübt hat.

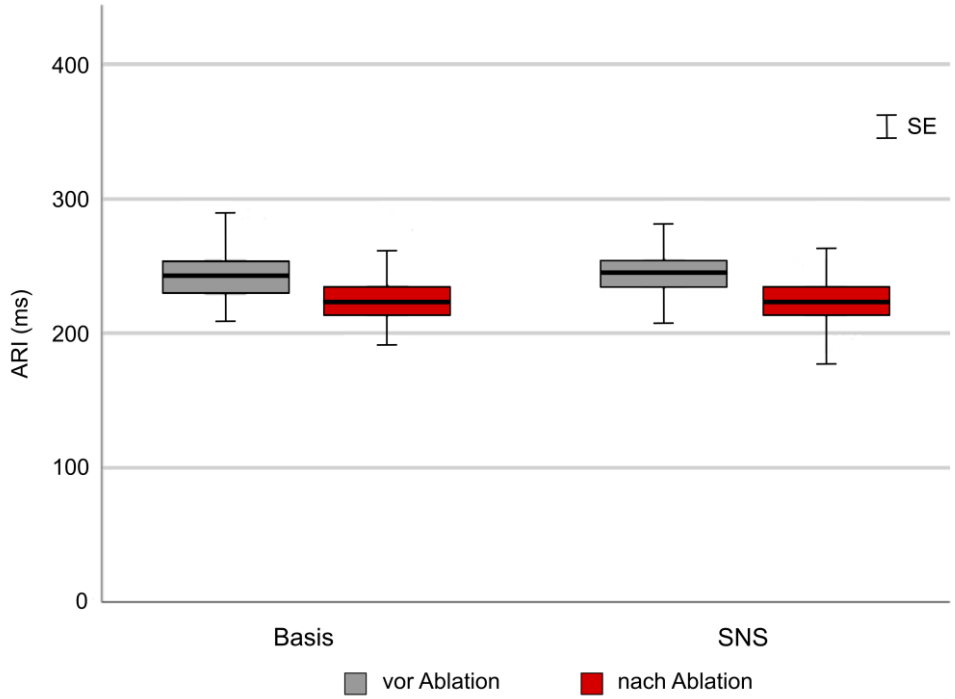

Abb. 17. Messmittelwerte von ARI in allen Messsituationen
Messmittelwerte des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI) unter Basisbedingungen und nach 150 Sekunden unter sympathischer Neurostimulation (SNS).

Auch nach Ablation wurden an vier Tieren sogenannte SNS-Trains (siehe 4.2.3) durchgeführt. Wie vor Ablation streute ARI unter Basisbedingungen erheblich. Insgesamt bestand eine Verkürzung gegenüber derselben Gruppe vor Ablation (mittleres ARI: 220, 75 ± 0,55 ms, 95%-CI: 219,68 – 221,82 ms, Streubreite: 201 – 239 ms). Drei dieser vier Tiere zeigten unter SNS eine Verkürzung des mittleren ARI, ein Tier zeigte eine leichte Verlängerung. Theoretisch wurde über diese vier Tiere gemittelt unmittelbar nach Einschalten der SNS das kürzeste mittlere ARI gemessen (siehe Abb. 18), wobei für das Tier, das eine Verlängerung gezeigt hat, für diesen Zeitpunkt keine Daten vorlagen. Das kürzeste mittlere ARI mit Daten aller vier Tiere wurde nach 150 Sekunden gemessen (214,44 ± 0,522 ms, 95%-CI: 215,41 – 217,47 ms, Streubreite: 195 – 233 ms).

Tatsächlich zeigte sich ebenso wie vor der Ablation im GLMM ein signifikanter Haupteffekt durch die SNS ($p < 0,001$). Zudem zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt der SNS-Dauer ($p < 0,001$) und ein signifikant positiver Interaktionseffekt ($p < 0,001$) zwischen SNS-Dauer und der Ablation. Dieser Effekt zeigte allerdings nur einen minimalen *estimate* von 0,003 ± 0,0006 ms je Sekunde unter SNS. Letztlich betrug der Schätzwert des Effektes nach 180-

sekündiger SNS -3,62 ± 0,48 ms, was gegenüber dem Schätzwert vor Ablation (-3,45 ± 0,67 ms) einer leichten Betragserhöhung entspricht.

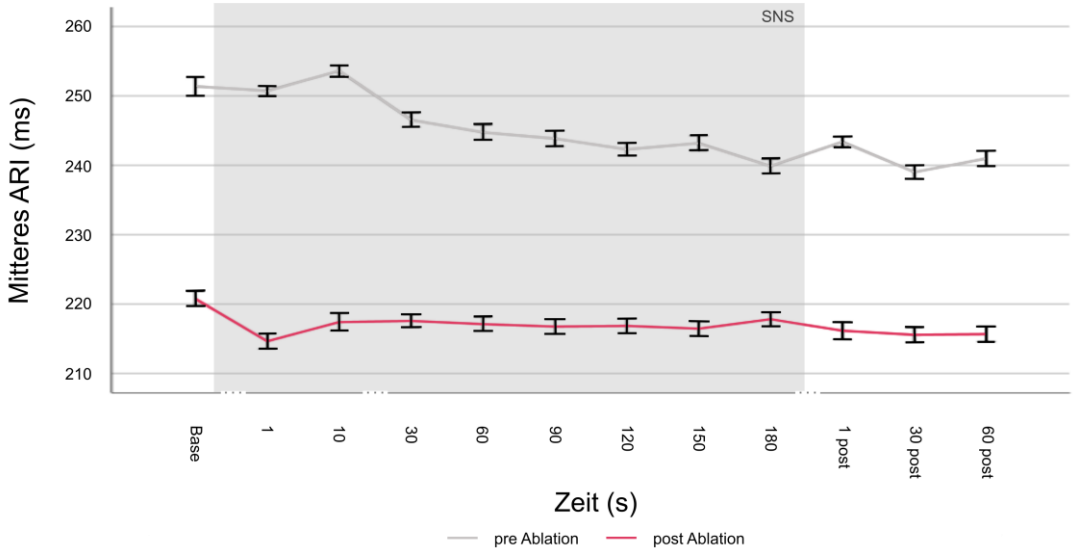

Abb. 18. SNS-Effekt in einer Untergruppe vor und nach koronarvenöser Ablation
Dieselbe Untergruppe, die schon vor Ablation eine Verkürzung des Aktivierung-Inaktivierung-Intervalls (ARI) unter sympathischer Neurostimulation (SNS) zeigte, zeigte diese auch nach koronarvenöser Ablation. Wie schon vor der Ablation erreichte ARI auch nach Ablation selbst 60 s nach SNS-Ende nicht das vorherige Niveau.

4.3.5 Ablations- und SNS-Effekt auf die Heterogenität von ARI

Die Varianzen von ARI in den einzelnen Tieren (n = 11) verhalten sich nach Ablation uneinheitlich und sind von ausreißenden Werten in beide Richtungen geprägt. Signifikante Effekte sind nicht erkennbar. Die Ablation führte unter Basisbedingungen in fünf Tieren zu einer Verringerung der Varianz. In drei Tieren änderte sich die Varianz kaum bzw. um maximal 2 ms^2. In sechs Tieren nahm die Varianz nach Ablation zu.

Die SNS nach Ablation (n = 10) führte in drei Individuen, jeweils Tiere, bei denen die Ablation an sich die Varianz erhöht hatte, zu einer geringeren Varianz von ARI. Die übrigen sieben Individuen zeigten unter SNS eine Zunahme der Varianz innerhalb der Spannweite von 18,74 ms^2 – 132,53 ms^2. Ein Individuum, Schaf 5, fiel sowohl hinsichtlich des Ablationseffekts als auch hinsichtlich des postablativen SNS-Effektes mit einem Extremwert auf. Unter Ausschluss dieses Individuums (n = 9) war weiterhin kein signifikanter Ablationseffekt auf die Varianz von ARI nachweisbar, die SNS führte dann aber in signifikantem Ausmaß zu einer Zunahme der Varianz um 54,64 ± 18,80 ms^2 (p = 0,02) von zuvor 53,73 ± 10,84 ms^2 auf nunmehr 108,37 ± 17,56 ms^2, während die Zunahme der Varianz unter SNS vor Ablation gerade einmal 25,38 ± 10,53 ms^2 entsprach.

5 Diskussion

5.1 Einordnung zentraler Ergebnisse

Das ANS übt Einfluss auf die kardiale APD aus (Priori et al. 1988, Vaseghi et al. 2013b, Child et al. 2014 Winter et al. 2018). Es moduliert die Anfälligkeit für ventrikuläre Arrhythmie (Yanowitz et al. 1966, Vaseghi et al. 2013b, Yu et al. 2017, Boukens et al. 2020, Taggart et al. 2021). Autonome Modulation hat daher therapeutisches Potential (Zeppenfeld et al. 2022). In diesem Kontext verfolgt diese Arbeit zur Kontrolle der Hypothese, eine transvenöse Ablation des CS würde die ventrikulären Elektrophysiologie modulieren, einen zweistufigen Ansatz: Mittels SNS des LSG wurden Sympathikuseffekte auf die ventrikuläre APD untersucht, im zweiten Schritt der Einfluss der CS-Ablation auf die ventrikuläre APD studiert. ARI diente als Surrogat der APD (Wyatt et al. 1981, Vaseghi et al 2013b).

Zentrale Ergebnisse dieser Arbeit bestehen in folgenden Punkten:

- SNS des LSG führte im vorliegenden Modell zu einem Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck.
- Unter SNS ergaben sich morphologisch Veränderungen im epikardialen ARI-Map, jedoch keine signifikante Veränderung von ARI. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung der Varianz von ARI als Surrogat für die Heterogenität der APD unter SNS.
- Nach koronarvenöser Ablation zeigte sich eine regional unterschiedlich ausgeprägte Verkürzung von ARI.

5.1.1 Hämodynamische Effekte der SNS

Diese Arbeit demonstrierte einen signifikanten Effekt der SNS auf die Herzfrequenz (siehe 4.2.1). In verschiedenen Tiermodellen und Humanexperimenten (siehe 2.4.3) wurde kein signifikanter Frequenzeffekt durch LSG-Stimulation beschrieben (Randall und Rhose 1956, Ajijola et al 2013b, Vaseghi et al. 2013b, Irie et al. 2016), in anderen dagegen schon (Ueda et al. 1964, Priori et al. 1988). Je eine porkine bzw. humane Studie mit linksganglionärer SNS zeigten nicht-signifikante positiv chronotrope Tendenzen (Vaseghi et al. 2013b, Ajijola et al. 2015). Eine weitere Studie an Schweinen ergab eine Differenz chronotroper Effektstärken zwischen bi- und rechtslateraler SNS (Ajijola et al. 2013b). Damit ist diese Arbeit zumindest als Indiz dafür zu werten, dass auch über das LSG vermittelte sympathische Efferenzen zu chronotropen Effekten führen könnten. Der bilaterale Faseraustausch auf Ebene extrakardialer autonomer Plexus, wie sie etwa im dorsalen Mediastinum zu finden sind (Janes et al. 1986), könnte ein mögliches Korrelat chronotroper Effekte, die über das LSG vermittelt werden, sein. Anatomische Studien beschreiben kardiale autonome Plexus, die Fasern aus verschiedenen extrakardialen Nerven enthalten, die sich in kaum nachvollziehbarer Weise vermischen (Randall et al. 1963, Janes et al. 1986).

Dem Vorhandensein chronotroper Effekte der SNS kommt im Kontext dieser Arbeit eine hohe Bedeutung zu, da die APD und damit auch ARI grundsätzlich frequenzabhängig sind (Zaza et al. 1991, Yue et al. 2004, Osadchii 2017, Winter et al. 2018, Zaniboni und Cacciani 2019) und dieser physiologische Zusammenhang für eine adäquate Herzfunktion essentiell ist (Osadchii 2017). Der Zusammenhang von CL und APD ist präzise und unmittelbar, d.h. *beat-to-beat*, reguliert (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017). In einigen wenigen Studien zu sympathischen Auswirkungen auf die kardiale APD ist der Frequenzeffekt methodisch bedingt irrelevant (Opthof et al. 1991). Andere Gruppen etablierten einen atrialen (Child et al. 2014) oder ventrikulären Schrittmacherrhythmus (Winter et al. 2018, siehe 3.2.2). Wieder andere Arbeiten verzichten auf Frequenzkontrolle (Mantravadi et al. 2007, Ng et al. 2009, Vaseghi et al. 2013b). Dass die Frequenzabhängigkeit der APD aber selbst bei nicht signifikanten Veränderungen der HR zu relevanten Auswirkungen auf die APD bzw. ARI führen könnte, kann auf Basis der vorliegenden Daten und der genannten Voruntersuchungen nicht ausgeschlossen werden. Zudem beschrieben verschiedene Untersuchungen oszillierende Anpassungen der APD nach Veränderung der CL (Conradt und Opthof 2006, Verrier und Ikeda 2013, Osadchii 2017, Winter et al. 2018). Entsprechende Oszillationen treten womöglich auch unter Sympathikuseinfluss auf (Ng et al. 2009, Verrier und Ikeda 2013, Taggart et al. 2021). Da bei der Untersuchung von ARI zu jedem Messzeitpunkt nur ein Schlag ausgewertet wurde, muss dieser Effekt als Störfaktor in Betracht gezogen werden.

Die Diskussion einer Blutdrucksteigerung unter SNS erübrigt sich vor dem Hintergrund der in dieser Frage sehr uniformen wissenschaftlichen Literatur weitestgehend (u.a. Meyer et al. 2010, Ajijola et al. 2013a, Ajijola et al. 2013b, Irie et al. 2016). Zudem galt in den vorliegenden Versuchen ein MAP-Anstieg um mindestens 10% als Kriterium für eine adäquate Sympathikusstimulation und damit als Voraussetzung für die Aufnahme des Versuchs. Die Stimulationsamplitude wurde stets auf 150% der zum Erreichen dieser Blutdrucksteigerung notwendigen Amplitude festgesetzt. Dem mathematischen Nachweis einer signifikanten Blutdruckzunahme unter SNS kommt insbesondere vor dem Hintergrund der elektrophysiologischen Effekte dieser Studie (siehe folgendes Kapitel 5.1.2) eine Bedeutung zu. Denn er legt nahe, dass unter den Bedingungen, unter denen elektrophysiologisches Datenmaterial gewonnen wurde, tatsächlich eine adäquate Sympathikusstimulation vorlag.

5.1.2 Elektrophysiologische Effekte der SNS

SNS zeigte über die gesamte Studiengruppe betrachtet keinen signifikanten Effekt auf ARI. Vorbestehende wissenschaftliche Literatur (siehe Tabelle 5) deutet aber auf eine APD-Verkürzung unter SNS hin (Martins und Zipes 1980, Priori et al. 1988, Mantravadi et al. 2007,

Ng et al. 2009 Ajijola et al. 2013a, Ajijola et al 2013b, Vaseghi et al. 2013b, Yu et al. 2017). Im Kontrast dazu zeigten die epikardiale ARI-Maps in allen Tieren uneinheitliche Veränderungen der ventrikulären ARI-Verteilung unter SNS (siehe Abb. 12).

Diese Uneinheitlichkeit ist ein möglicher Grund, warum augenfällige individuelle Effekte nicht zu einem signifikanten Effekt über die gesamte Studiengruppe hinweg führten. Eine Ausnahme stellt die Varianz von ARI als Surrogat für die Heterogenität von ARI in den jeweiligen Individuen dar. Diese nahm unter SNS signifikant zu, was zwei Aspekte unterstreicht: Einerseits führte SNS durchaus zu einem signifikanten elektrophysiologischen Effekt. Andererseits gelang damit auch die Reproduktion eines potentiell arrhythmogenen Mechanismus (Conradt und Opthof 2006, Ajijola et al. 2013b, Osadchii 2017, siehe 2.4.2).

Individuelle anatomische Varianten sind eine mögliche Erklärung dafür, dass die morphologische Auswertung der epikardialen Maps trotz Stimulation desselben neuroanatomischen Targets - des LSG - zwar zu homogenen chrono- und vor allem inotropen Effekten führte, aber zu uneinheitlichen elektrophysiologischen Auswirkungen, denen folglich statistische Signifikanz versagt blieb. Zwar legen einige Studien eine klare räumliche Zuordnung von autonomen Strukturen und kardialen Regionen nahe. Ajijola und Kollegium berichteten, dass eine beidseitige Stellatum-Stimulation im Schwein zu einem anderen Muster an ARI-Verkürzung führte als Noradrenalin-Gaben (Ajijola et al. 2013a), bzw. das SNS des LSG stärkere ARI-Verkürzung über der Hinterwand verursachte (Ajijola et al. 2013b). Ähnliches wurde aus weiteren porkinen Großtiermodellen berichtet (Vaseghi et al. 2013b, Yagishita et al. 2015). All diese Arbeiten stammen aus derselben Arbeitsgruppe. Ältere Untersuchungen legten ebenfalls eine grobe Zuordnung des LSG zur ventrikulären Hinterwand und des RSG zur Vorderwand nahe (Yanowitz et al. 1966, Kralios et al. 1975). Schwartz ging gar von einem generell dominanten Einfluss des LSG auf das Herz aus (Schwartz 2014). Dass die autonome Innervation des Herzens Spezies-übergreifend nicht gleichmäßig, sondern in lokal unterschiedlicher Dichte auftritt, ist allgemeiner Konsens (Randall et al. 1972, Pauza et al. 2000, Saburkina et al. 2010).

Opthof und Kollegium beobachteten bei ihrer Analyse der Refraktärzeit unter VF im Hund allerdings überlappende Einflussbereiche von LSG und RSG und stellten in Bezug auf diese räumliche Zuordnung erhebliche interindividuelle Schwankungen fest (Opthof et al. 1991). Auch Kapa und Kollegium beschreiben überlappende Innervationsgebiete des RSG und LSG (Kapa et al. 2010). Yu und Kollegium stimulierten das LSG durch Leptin-Injektionen und stellten ARI-Verkürzungen in allen Abschnitten des LV fest (Yu et al. 2017). Weder die Anatomie des extrinsischen noch diejenige des intrinsischen kardialen ANS ist hochkonserviert, sondern im Gegenteil in verschiedenen Spezies, darunter auch der Mensch, von hoher Individualität geprägt (Janes et al. 1986, Opthof et al. 1991, Pauza et al. 2000,

Kawashima 2005, Saburkina et al. 2010, Coote und Cauhan 2016). In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass Porthan und Kollegium verschiedene genetische Varianten in Genen für Ionenkanäle mit verschiedenen Veränderungen der T-Welle im Oberflächen-EKG in Verbindung brachten und damit einen weiteren Hinweis auf individuelle Spezifitäten der ventrikulären Elektrophysiologie lieferten (Porthan et al. 2010).

Auch die statistische Methode könnte relevant für Diskrepanzen zwischen dieser Untersuchung und der Literatur sein. In zahlreichen Untersuchungen kam es zu erheblicher interindividueller Streuung. So erreichten Child und Kollegium in EPU-Patient:innen zwar eine signifikante ARI-Verkürzung, je nach Region und Proband:in kam es aber auch zu einer ARI-Verlängerung von bis zu 7,7 ms (Child et al. 2014). Von erheblicher interindividueller Streuung berichten auch tierexperimentelle Studien (Opthof et al. 1991, Ajijola et al. 2013a). Im porkinen Großtiermodell kam es durch SNS des LSG zwar zu einer signifikanten ARI-Verkürzung, regional jedoch zu einer Verlängerung (Ajijola et al. 2013b). In der vorliegenden Arbeit wurde anders als in vergleichbaren Versuchsaufbauten (u.a. Ajijola et al. 2013a, Vaseghi et al. 2013b, Irie et al. 2016) ein GLMM verwendet. Das GLMM berücksichtigte die individuellen Ausganglage, das inhomogene Datenmaterial und die Möglichkeit weiterer unabhängiger Variablen. Wie alle Regressionsanalysen testete es nicht die Signifikanz einer Messmittelwertdifferenz, sondern die Verlässlichkeit, mit der anhand einer unabhängigen Variable die Ausprägung einer abhängigen Variable vorhergesagt werden kann.

Schlussendlich stellt sich auch die Frage nach der klinischen Relevanz einer möglichen ARI-Verkürzung unter SNS. Während einige Arbeitsgruppen unter SNS Effekte von mehr als 30 ms auf die APD oder eines ihrer Surrogate dokumentierten (Mantravadi et al. 2007, Ng et al. 2008, Vaseghi et al. 2013b, Yagishita et al. 2015), betrug der *estimate* eines SNS-Effekte in der Subgruppe mit signifikanter ARI-Verkürzung gerade einmal 3,45 ± 0,76 ms. Auch andere Arbeiten fanden unter SNS globale (Priori et al. 1988, Child et al. 2014) oder lokale (Mantravadi et al. 2007, Boukens et al. 2020) Abweichungen der APD im Bereich von nur wenigen Millisekunden.

Tabelle 4. Neurostimulative Studien mit SNS-Effekten auf die ventrikuläre APD

Arbeit	Modell	SNS-Modus	hämodynamischer SNS-Effekt	APD / APD-Surrogat	APD-Effekt der SNS	Frequenzkontrolle
Martins und Zipes 1980	canin, gesund, Grenzstränge proximal der Ganglia stellata dissoziert	elektrische SNS der Ansae subclaviae anterior / posterior	rechts: MAP 64±4 (SE) → 91±5 mmHg* links: MAP 68±4 → 97±6 mmHg*	*effective refractory period* (ERP)	rechtslateral: ERP +14 2 ms linkslateral: ERP +11 2	ja
Priori et al. 1988	felin, gesund	elektrische SNS des LSG	CL 291±34 (SD) → 258±33 ms* SBP: 130±18 → 173±15 mmHg*	APD50, APD 90	APD50: 153±15 → 145±13 ms* APD90: 176±18 → 165±13 ms*	nein
Opthof et al. 1991	canin, gesund, kardiopulmonaler Bypass, bilaterale Vagotomie, Isolation Ganglia stellata	elektrische SNS des LSG und RSG	nicht publiziert	Refraktärzeit unter Kammerflimmern	LSG: 65% Messungen kürzer, 5% länger RSGs: 37% kürzer, 17% länger	ja
Mantravadi et al. 2007	leporin, Langendorff-Perfusion, erhaltene Innervation	bilaterale intraspinale elektrische SNS	HR: 143±6,3 (SE) → 229±13,2 bpm	APD	Apex: 159±4,2 → 155±12 ms Basis: 176±4,0 → 134±9,3 ms*	nein
Zhou et al. 2008	canin, in Studiengruppe AV-Knoten-Ablation, koronare Ligatur, chronischen NGF-Infusion	elektrische SNS des LSG	Kontrolle: HR- und Blutdruckzunahme Studie: HR- und Blutdruckzunahme	QTc	Kontrolle: 396±17 → 378±16 ms* Studie: 322±19,8 → 372 37 ms*	ja
Ng et al. 2009	leporin, Langendorff-Perfusion, erhaltene Innervation	bilaterale intraspinale elektrische SNS	Erhöhung um ca. 35 %	APD	Apex: 216±9 ms → 154±7 ms Basis: 216±9 ms → 170±7 ms	nein
Meyer et al. 2010	ovin, gesund	Katheter-gestützte Hochfrequenzstimulation im CS	systolischer LV-Druck unter RV-Schrittmacher: 100±22 → 143±33 mmHg*	ventricular effective refractory period (VERP)	VERP von 353±6 → 337±15 ms	ja
Ramirez et al. 2011	porkin, gesund	elektrische SNS des LSG und RSG	LSG: signifikanter Effekt auf LV-Druck RSG: signifikanter Effekt auf RR-Intervall	QTc	kein signifikanter SNS-Effekt	ja
Vaseghi et al. 2012	human, EPU-Patient:innen mit	pharmakologische SNS mit Isoproterenol	HR 48-64 bpm → 69-95 bpm	ARI	Narbenzone: -64,9±8,9 (SD) ms* Übergangszone: -54,1±8,9 ms*	nein

	ischämischer Kardiomyopathie		SBP: 97-136 mmHg → 100-164 mmHg		Rest: -72,9±9,1 ms*	
Ajijola et al. 2013a	porkin, gesund	simultane elektrische SNS von LSG und RSG oder Noradrenalin-Gabe	SNS: HR 69±5 (SE) → 99±6 bpm* SBP 69±3 → 109±6 mmHg LV-Druck 69±3 → 106±5 mmHg	ARI	SNS: ARI-Verkürzung ca. 10 bis > 200 ms Noradrenalin: ca. 20 bis ca. 170 ms	nein
Ajijola et al. 2013b	porkin, gesund	Elektrische SNS des LSG, RSG, beidseitige Stellatum-Stimulation	HR: 69±5 (SE) → 110±21 (RSG) / 69±8 (LSG) / 112±21 bpm (bilateral) SBP: 65±12 → 89±18 (RSG) / 79±24 (LSG) / 108±18 mmHg (bilateral)	ARI	ARI ca. 440 → 250 ms* (RSG) / 390 ms (LSG) / 300 ms* (bilateral)	nein
Vaseghi et al. 2013b	porkin, gesund	elektrische SNS des LSG und RSG	LSG: HR 73±4 → 75±5 bpm, SBP 77,4±3,4 → 100,9±4,7 mmHg* RSG: HR 71±3 (SE) → 109±5 bpm*, SBP 77,5±3,3 → 112±4,7 mmHg*	ARI	LSG: LV-Vorderwand 487±25 → 460,9±23 ms*, LV-Seitenwand 477±25 → 414,6±25 ms*, LV Hinterwand 425±27 → 383±29 ms*, RV-Vorderwand 470±27 → 464±24 ms*, RV-Seitenwand 474,1±26 → 456±25,5 ms, RV-Hinterwand 468±28 → 421±32 ms* RSG: LV-Vorderwand 491±18 → 276±26 ms*, LV-Seitenwand 470±18 → 284±29 ms*, LV-Hinterwand 450±16 → 305±23 ms*, RV-Vorderwand 470,9±21,3 → 270,3±27,8 ms*, RV-Seitenwand 469±21 → 271±28 ms*, RV Hinterwand 464±20 → 295±28 ms*	nein
Child et al. 2014	human, EPU-Patient:innen, Indikation: Vorhofflimmern	Unselektive SNS durch Vorführung eines emotional fordernden Filmabschnitts	SBP: 146,4±20,2 → 155,3±21,8 mmHg* MAP: 109,9±13,6 → 114,4±15,3 mmHg*	ARI	LV: 203±17 → 200±16 ms* RV: 196±14 → 194±14 ms	ja
Ajijola et al. 2015	human, EPU-Patient:innen, EPU-Indikationen PVC (4/5), supraventrikuläre Tachykardie (1/5)	elektrische SNS des LSG	HR 70,9±8 (SE) → 73.3±6 bpm SBP 120±8 → 144,4±9,2 mmHg*	ARI	Subjekte 1: ca. 370 → 340 ms* (Atropin) 2: ca. 281 → 240 ms* 3: ca. 235 → 230* 4: ca. 320 → 310 ms* 5: ca. 290 → 285 ms*	nein

Yagishita et al. 2015	porkin, gesund	elektrische SNS des LSG, RSG, beidseitige Stellatum-Stimulation pharmakologische SNS mittels Nordadrenalin	HR: 71,7±2,3 (SE) → 73,8±3,0 bpm (LSG), 72,5±2,3 → 99,8±5,3 bpm* (RSG), 74,9±2,7 → 91,0±4,7 bpm* (bilateral), 74,4 2,9 → 87,2 4,4 bpm* (Noradrenalin) SBP 124,4±5,1 → 140,2±5,5 mmHg* (LSG), 123,0±5,7 → 142,9±5,6 mmHg* (RSG), 123.5±6.9 → 154,3±6,4 mmHg* (bilateral), 121,5±6,6 → 157,5±5,9 mmHg* (Noradrenalin)	ARI	mittleres ARI 386,6±13,8 → 354,3±12,5 ms* (LSG), 384,9±14,2 → 305,1±15,9 ms* (RSG), 375,6±15,6 → 289,8±13,4 ms* (bilateral), 372,2±17,4 → 300,5±15,9 ms* (Noradrenalin)	nein
Irie et al. 2016	porkin, gesund	elektrische simultane SNS des LSG und RSG bzw. der Ganglia cervicale media	LSG/RSG: HR 84±17 (SE) → 98±13 bpm*, LV-Druck: 103±20 → 147±23 mmHg Ganglia cervicale media: HR 89±14 → 103±10 bpm*, LV-Druck 99,5±21 → 134±24 mmHg*	ARI	LSG/RSG: ARI ca. 360 → 330 ms* Ganglia cervicale media: ca. 350 → 320 ms*	nein
Yu et al. 2017	canin, gesund	SNS des LSG durch Leptin-Injektionen	Blutdruckanstieg durch elektrische SNS des LSG nach Leptin	APD90	Apikaler LV: 213±5 (SE) → 170±3 ms* Medialer LV: 213±4 → 166±5 ms* Basaler LV: 215±4 → 170±5 ms*	nein
Winter et al. 2018	caviin, Langendorff-Perfusion, erhaltene Innervation	bilaterale intraspinale elektrische SNS	Nicht publiziert	APD	APD -12±1,0 (SE) %	ja
Boukens et al 2020	porkin, rezidivierende Sequenzen akuter Ischämie	SNS des LSG, zunächst am intakten, dann nach Dezentralisation (LSG nach kaudal abgesetzt, RSG entfernt, Dissektion beider Nervi vagi)	Maximaler systolischer Blutdruck: +7,7±3,6 (SE) mmHg	Repolarisationszeit (Q – maximaler positiver Anstieg in T)	Ohne Ischämie: LV-Seitenwand: 280±6,6 → 228±6,0 ms* LV-Vorderwand: 273±13,6 → 270±9,2 ms	ja

(*) Ergebnis signifikant nach individuellem Signifikanzniveau

5.1.3 Effekte der koronarvenösen Ablation

Die Konstellation hämodynamischer und elektrophysiologischer Effekte nach koronarvenöser Ablation erscheint zunächst kontraintuitiv: Verlängerte Sinus-CL und erniedrigter Blutdruck suggerieren einen parasympathischen Effekt (Fleischmann et al. 2013). Zudem haben verschiedene Arbeitsgruppe eine linksganglionäre SNS mit einer ARI-Verkürzung in Verbindung gebracht (Martins und Zipes 1980, Priori et al. 1988, Vaseghi et al. 2013b). Auch wenn dies in dieser Arbeit nicht repliziert wurde, konterkarierte die Ablation mit dem Ziel einer selektiven Sympathikolyse diese Voruntersuchungen zusätzlich, indem sie zu einer signifikanten ARI-Verkürzung führte.

Axotomie auf Ebene des CS

Der verkürzende Ablationseffekt auf ARI war in dieser Arbeit über der gesamten basalen Vorderwand signifikant geringer ausgeprägt, zudem über der linksbasalen Hinterwand. Der links- und mediodorsale Subplexus, häufig dem CS aufgelagert, innervieren vor allem die Hinterwände (Pauza et al. 2000, Saburkina et al. 2010). Linksseitige CSD führt im Schwein aber zu keinen signifikanten Änderungen von ARI (Irie et al. 2016). Kardiale Sympathikolyse mittels hochthorakaler Epiduralanästhesie verlängerte im Hund die APD unter Schrittmacherrhythmen bei einer CL unter 350 ms signifikant (Meissner et al. 2001).

Es ist also praktisch ausgeschlossen, dass die ARI-Verkürzung nach Ablation in diesem Versuch Resultat eine selektiv-sympathischen Axotomie ist. Hingegen führte VNS im Tiermodell zu einer Verlängerung der APD unter hohem sympathischen Tonus (Amlie und Refsum 1984), von ARI bei rechts- und linksseitiger VNS (Yamakawa et al. 2014) und der ventrikulären Refraktärzeit (Nasi-Er et al. 2019). Direkte epikardiale Stimulation eines links- bzw. rechtsatrialen Subplexus des ICNS in einem caninen Modell resultierte in signifikanten Verlängerungen von APD und Refraktärzeit (He et al. 2013). All das zeigt deutliche Effekte des Parasympathikus auf die ventrikuläre Elektrophysiologie. Meyer und Kollegium beschrieben die räumliche Nähe von Regionen im CS, in denen sympathische bzw. parasympathische interpretierte Effekte induzierbar waren (Meyer et al. 2010).

Für den verkürzenden Effekte der koronarvenösen Ablation auf das ventrikuläre ARI kann daher die Hypothese einer Axotomie parasympathischer Leitungsbahnen aufgestellt werden. Dazu passt, dass durch transmurale Ablation epikardialer Plexus in den Vorhöfen mit hoher Erfolgsrate das Wiederauftreten einer kardioinhibitorischen Reflexsynkope durch passageren Sinusarrest, Sinusbradykardie oder gestörte Überleitung verhindert werden kann (Aksu et al. 2024). Festzuhalten ist aber, dass ein möglicher parasympathikolytischer Effekt in der vorliegenden Studie auf ventrikulärer Ebene apparent geworden ist. Damit unterstreicht diese Arbeit das Potential – bzw. das Risiko – durch transmurale Ablation im CS

die ventrikuläre Elektrophysiologie zu modulieren und befindet sich damit in Einklang mit Voruntersuchungen und klinischen Erfahrungsberichten (Chen et al. 2015, Liu et al. 2017, Madadi et al. 2021, Nantsupawat et al. 2021, Kahle et al. 2023, Chung et al. 2023b).

Berücksichtigung von Interventionsebene, Invasivität, Prozedurdauer und Ablationserfolg

Die vorliegende Untersuchung beruht auf einem endovaskulären Ansatz ohne Identifikation neuronaler Gewebe oder Mapping autonomer Strukturen (siehe 3.1.3). In einigen Tieren wurde der Ablationserfolg am fixierten Herzen morphologisch kontrolliert. Er zeigte sich, dass in allen Tieren Ablationsmarken im Zielgebiet, in dem sympathische Leitungsbahnen vermutet wurden (Meyer et al. 2010), vorhanden waren. Das Ablationsausmaß und damit die Verteilung der erfassten katecholaminergen und cholinergen Strukturen variierte aber (siehe Abb. 19).

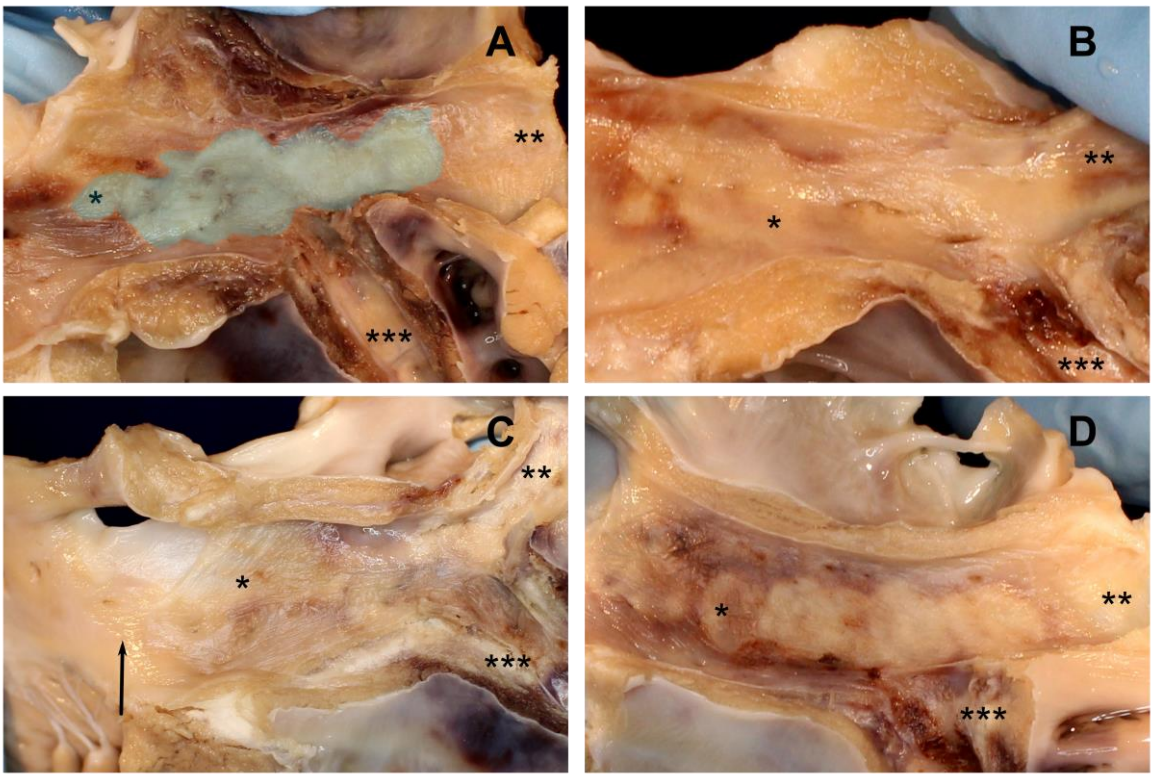

Abb. 19. Retrospektive Beurteilung der koronarvenösen Ablation
Anatomische Verhältnisse: (*) Sinus coronarius (CS), (**) Vena azygos sinistra, (***) Vena cardiaca magna, (→) im longitudinal eröffneten CS nun lineares CS-Ostium, Ablationsmarken in A blau illustriert, in B – D durch lokale Aufhellung erkennbar. **A** – Schaf 1: überlappende Ablationsmarken im CS bis in die Vena cardiaca magna, **B** – Schaf 3: im Vergleich kurzer CS, Ablationsmarken eng überlappend, **C** – Schaf 5: entlang der CS Wand keine klaren Ablationsmarken abgrenzbar, eher ventral und im Bereich der Bifurkation, nach Ablation in diesem Tier jedoch kürzeste ARI der gesamten Versuchsreihe, **D** – Schaf 7: Ablationspunkte hier am besten abgrenzbar. Präparation und Fotographie: Dr. rer. nat. Katharina Scherschel.

Dass dabei auch parasympathische Strukturen erfasst wurde und dies eine Verkürzung von ARI verursacht hat, ist also durchaus denkbar. Dazu passt, dass im ICNS des Schafes kein TH-positiven Zellkörper, sondern nur TH-positive Fasern, jedoch zahlreiche AchE-positive Somata gefunden wurden (Saburkina et al. 2010). Da in anderen Spezies (Jungen et al. 2017), auch im menschlichen Herz (Ardell et al. 2016) durchaus auch katecholaminerge Neurone zu finden sind, stellt sich die Frage, ob eine CS-Ablation in diesen Spezies zu stärkeren sympathikolytischen Effekten führen könnte. Die Arbeitsgruppen von Chen und Liu erzielten im caninen Modell durch epikardiale Ablation vorab identifizierter autonomer Strukturen über dem CS und dem vorgeschalteten venösen System sympathikolytische Effekte (Chen et al. 2015, Liu et al. 2017). Da allerdings umfangreiche, die Systeme „Sympathikus“ und „Parasympathikus“ überschreitende, lokale und unter Einbindung höherer regulatorischer Ebenen ablaufenden afferent-efferente Regelkreise und Regulationsebenen bekannt sind (Armour 2008, Neuhuber 2009, Kapa et al. 2010, Hamill et al. 2012, Shen und Zipes 2014, Ardell et al. 2016, Jänig 2016, Kviesulaitis et al. 2017, Meng et al. 2018), deren Einfluss im Detail jedoch noch nicht verstanden ist, ist schon die Relevanz der Zuordnung von Neuronen des ICNS auf Sympathikus und Parasympathikus derzeit noch spekulativ. Zudem könnte die bereits mehrfach thematisierte interindividuelle Variabilität der autonomen Innervation des Herzens auch zu einer unterschiedlichen Verteilung katecholaminerger und cholinerger Strukturen auf dem CS führen.

Es muss außerdem in Betracht gezogen werden, dass die Tiere bis zu den postablativen Messungen trotz BGA-gesteuerter Aufrechterhaltung einer metabolischen Homöostase schon mehrere Stunden lang einem äußerst invasiven Eingriff in Allgemeinanästhesie ausgesetzt waren. Dazu passt insbesondere der nach Ablation erniedrigte Blutdruck. Von Lehrbuchwissen ausgehend wäre eine generelle Sympathomimese durch Freisetzung von Gewebsmediatoren, Verschiebung von Volumen und generellen operationsbedingten Stress durchaus plausibel (Handwerker und Kress 2013). Andererseits ist unter Allgemeinanästhesie eine Reduktion der Herzfrequenzvariabilität als Surrogat für eine systemische Sympathikolyse vorbeschrieben (Wujtewicz und Owczuk 2023).

In den vorliegenden Versuchen kam es während der CS-Ablation zudem zu mehreren Komplikationen, ein Tier verstarb unter der Ablation. In der Hälfte aller Tiere kam es zumindest zu VT-runs. Klinische Beispiele für Ablationen im CS zeigen deutlich niedrigere Komplikationsraten (Garabelli et al. 2015, Ahmed et al. 2019, Baszko et al. 2020, He et al. 2021, Gunturiz-Beltrán et al. 2023, siehe 2.3.3). Es ist davon auszugehen, dass die invasive Versuchsanlage, die ungerichtete Ablationstechnik und die Notwendigkeit, unsynchronisiert kardiovertieren bzw. defibrillieren zu müssen, komplikative Verläufe gefördert haben, die in dieser Häufigkeit nicht grundsätzlich mit koronarvenöser Ablation assoziiert sein müssen.

Allerdings berichten auch Chung und Kollegium von häufigerem und früherem Einsetzen ventrikulärer Arrhythmie nach Ablation epikardialer Plexus (Chung et al. 2023b).

Einfluss der koronarvenösen Ablation auf die Heterogenität von ARI

Die Ablation führte zu keiner signifikanten Veränderung der Varianz, in fünf Tieren verringerte sich die Varianz, in sechs vergrößerte sie sich (n = 11). Unter SNS (n = 10) nach Ablation kam es zu einer mehr als doppelt ausgeprägten Vergrößerung der Varianz, in drei von zehn Tieren verringerte sich die Varianz unter SNS nach Ablation jedoch. Insgesamt ist dieser Befund mit einem verminderten cholinergen Einfluss auf die Ventrikel ebenfalls plausibel zu erklären. Inhomogene Ergebnisse hinsichtlich der Varianzen sind angesichts anatomischer Variabilität und der nicht standardisierten Erfassung katecholaminerger und cholinerger Strukturen durch die Ablation nicht überraschend.

5.2 Klinische Relevanz dieser Arbeit

Die vorliegende Arbeit verfolgte das Ziel, Beiträge zu zwei übergeordneten Themen zu leisten: Einflüssen des Sympathikus auf ventrikuläre APD und Evaluation eines endovaskulären Ansatz zur Modulation der autonomen Innervation der Herzkammern. Die Ergebnisse erlauben aber auch Überlegungen in Hinblick auf transmurale Ablationen, die nicht mit dem Ziel einer autonomen Modulation durchgeführt werden.

Konsequenzen dieser Arbeit in Hinblick auf die Arrhythmogenität des Sympathikus

Experimentell kam es unter Sympathikuseinfluss verstärkt zu ektoper Reizbildung, *triggered activity*, *re-entry*-Mechanismen (Meng et al. 2018) und DAD (Osadchii 2017). EAD-Amplituden sind höher (Vaseghi et al. 2013a), VF war vereinfacht auslösbar (Shen und Zipes 2014). Die Untersuchung von proarrhythmischen Mechanismen durch das ANS ist problematisch, weil in Bezug auf einzelne Mechanismen und deren quantitativen Einfluss auf die Arrhythmogenese Unklarheiten bestehen. Sympathikusstimulation verkürzte in verschiedenen Versuchen APD bzw. ARI (Meng et al. 2018), verlängerte aber auch die QT-Zeit (Schwartz 2014). Eine lange APD fördert Nachdepolarisationen, eine kurze begünstigt die Fortleitung ektoper Depolarisationen (Osadchii 2017). Die Reduktion des sympathischen Einflusses ist ein etabliertes Therapiekonzept (Zeppenfeld et al. 2022). Andererseits kann SNS des LSG offenbar bei fokal ausgelösten VT zu einer Re-Rhythmisierung beitragen, möglicherweise durch Unterstützung bei der Wiederherstellung der Hierarchie innerhalb von Reizbildung und -weiterleitung (Nash et al. 2001).

Seit längerem bestehen Konzepte für sympathisch vermittelte arrhythmogene Mechanismen, die über eine reine Verkürzung bzw. Verlängerung der APD hinaus gehen: Insbesondere die Heterogenität der Repolarisationsdauer (Mantravadi et al. 2007, Vaseghi et al. 2012, Vaseghi et al. 2013, Irie et al. 2016) aber auch von ARI (Ajijola et al. 2013a) nahm unter SNS in verschiedenen Versuchsaufbauten zu, auch in dieser Untersuchung (siehe 4.2.4). Zudem ergaben sich Hinweise auf lokal unterschiedliche Sympathikuseffekte (siehe 4.2.3). Ursächlich dafür wurden variable Innervationsdichten und Expressionsmuster von Ionenkanälen diskutiert (Pauza et al. 2000, Kapa et al. 2010). Attraktiv an diesem Ansatz ist, dass er auch die vermehrte Anfälligkeit für sympathisch getriggerte Arrhythmie nach myokardialer Ischämie erklärt: Durch verändertes Ansprechen von post-ischämischem Myokard auf sympathische Innervation (Boukens et al. 2020), *sprouting* sympathischer Fasern in die Übergangszone (Shen und Zipes 2014) und post-ischämischem *remodeling* höherer autonomer Regulationsebenen (Han et al. 2012) ist eine zusätzliche Zunahme der Heterogenität und damit eine vermehrte Anfälligkeit für Arrhythmie zu erwarten. Unter elektrokardio- und neurographischer Überwachung konnten in postischämischen, nicht aber in kardial gesunden Hunden Episoden von VT und SCD direkt mit spontanen Entladungen im pharmakologisch stimulierten LSG korreliert werden. Die nicht-infarzierte Kontrollgruppe zeigte ebenfalls spontane Entladungen, erlitt aber weder VT-Episoden noch SCD (Zhou et al. 2008). Demnach würde der Sympathikuseinfluss nicht alleine, also nicht quasi „physiologischerweise“, zu Arrhythmieinduktion führen, sondern primär ein anfälliges Substrat schaffen und Arrhythmogenese in pathologischen Situationen erleichtern.

Oszillierende Abweichungen des T-Wellen-Vektors im Oberflächen-EKG wurden wiederholt unmittelbar vor der Induktion ventrikulärer Arrhythmie beobachtet und in Verbindung mit niederfrequent oszillierenden APD-Veränderungen gebracht, die aus EPU, ICD-Auswertungen und verschiedenen Tiermodellen bekannt sind. Da auch ein erhöhter adrenerger Tonus zu entsprechenden APD-Oszillationen führen kann, vermutlich durch unterschiedliche Kinetiken bei der Phosphorylierung von L-Typ-Kalziumkanälen und langsamen Kalium-Auswärtsrektifizierern, besteht damit ein weiterer mechanistischer Erklärungsansatz zwischen Sympathikuseinfluss und ventrikulärer Arrhythmie (Taggart et al. 2021). Diese Abweichungen des T-Wellen Vektors könnten klinisch genutzt werden, etwa zu Risikostratifizierung hinsichtlich ventrikulärer Arrhythmie (Verrier und Ikeda 2013, Taggart et al. 2021). Einiges spricht dafür, dass elektrische Restitution der zugrundeliegende Mechanismus für oszillierenden Abweichungen des T-Wellen-Vektors ist (Verrier und Ikeda 2013). Mehrfach wurde der Sympathikus mit einer Verschärfung des APD-alternans (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017, Chung et al. 2023a) und der Oszillation des T-Wellen-Vektors (Verrier und Ikeda 2013) in Verbindung gebracht. Allerdings führte SNS in einem anderen caninen Modell zu verminderter Oszillation des T-Wellen-Vektors (Euler et al. 1996) bzw. des APD-

Alternans (Winter et al. 2018). Ng und Kollegium führten eine Untersuchung des Restitutionsverhaltens durch SNS-induzierte Frequenzänderungen durch und erhielten im Kontrast zu anderen Untersuchungen eine inverse Beziehung zwischen APD und diastolischem Intervall bei kurzen CL (Ng et al. 2009). Da Oszillationen des T-Wellen-Vektors zuletzt mit klinischen Beobachtungen nahe des Induktionszeitpunktes von Arrhythmien korreliert wurden (Taggart et al. 2021), ist weitere Forschung zu diesem Thema womöglich relevant für die Aufklärung arrhythmogener Auswirkungen des Sympathikus.

Es ist auf Basis der vorliegenden Literatur und auch dieser Arbeit klar, dass der Sympathikus Einfluss auf die ventrikuläre Elektrophysiologie ausübt. Dieser Einfluss ist nicht abschließend charakterisiert. Zukünftige Untersuchungen mit dem Ziel, die Rolle des Sympathikus in der Arrhythmogenese aufzuklären, werden Wege finden müssen, Störfaktoren wie individuelle anatomische Verhältnisse, natürliche Oszillationen und Frequenzabhängigkeit der APD zu kontrollieren. Metabolische Faktoren wie eine Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration (Lakatta et al. 2013) sowie die umfangreichen afferent-efferenten Regelkreise des kardialen ANS (Armour 2008, Shen und Zipes 2014, Ardell et al. 2016) sind weitere Faktoren, deren Auswirkungen auf elektrophysiologische Parameter wie die APD und ihre Rollen in der Arrhythmogenese beachtet werden müssen.

Evaluation des CS als Zielstruktur für autonome Modulation der Ventrikel

Die hier vorgestellte Ablationstechnik eignet sich auf Basis der vorliegenden Daten nicht zur weiteren therapeutischen Erprobung. Sie erwies sich zwar als technisch umsetz- und mit vorhandenem und zugelassenem Material durchführbar, führte jedoch nicht zu eindeutig antiarrhythmischen Effekten. Sie erbrachte in verschiedenen Individuen uneinheitliche Resultate, insbesondere hinsichtlich Konfiguration des epikardialen Maps und der Varianz von ARI (siehe 4.3). In anderen CS-Ablationsstudien wurde im Gegensatz zu dieser Arbeit die Ablation von epikardial durchgeführt (Chen et al. 2015, Liu et al. 2017, Kahle et al. 2023). Die Möglichkeit, den CS als Zugangsweg für therapeutische Interventionen auf Ventrikelebene zu nutzen, besteht und wurde in Einzelfällen auch erfolgreich eingesetzt (Baszko et al. 2020, Gunturiz-Beltrán et al. 2023, Khalil et al. 2023) – jedoch bisher nicht mit der Intention einer autonomen Modulation. Doch darin scheint durchaus eine Chance auf eine effektiveres Ablationsergebnis zu liegen, womöglich auch das Potential einer selektiv-sympathischen Axotomie. Die Ablation epikardialer Plexus gewinnt außerdem als therapeutische Option in der interventionellen Behandlung von Vorhofflimmern und vasovagaler Synkope an Interesse (Kampaktis et al. 2017, Avazzadeh et al. 2020, Chung et al. 2023b, Aksu et al. 2024). Dazu wird die Ablation nach anatomischem Mapping in Regionen durchgeführt, in denen Ganglion-haltige Plexus erwartet werden. Alternativ wird Mapping mittels

Hochfrequenzstimulation durchgeführt, wobei mit parasympathischem Einfluss verbundene EKG-Veränderungen wie eine Verlängerung des R-R-Intervalls oder der Überleitungszeit als Zielparameter dienen. Nuklearmedizinische Verfahren befinden sich derzeit in Erprobung (Avazzadeh et al. 2020, Aksu et al. 2024). Lemery und Kollegium führten autonomes Mapping mittels Hochfrequenzstimulation im linken Vorhof anhand festgelegter hämodynamischer oder klinischer Kriterien für Sympathikus- bzw. Parasympathikusstimulation durch (Lemery et al. 2006). Alternativ können autonome Plexus auch durch Fragmentierung lokaler Elektrokardiogramme identifiziert werden, die in der Nähe autonomer Plexus auftritt (Aksu et al. 2024). Die räumliche Identifikation autonomer Funktionen gelang auch schon innerhalb des CS (Schauert et al. 2006, Meyer et al. 2010, Madadi et al 2021). Allerdings kommen schon im extrinsischen kardialen ANS (Kawashima 2005) als auch im ICNS gemischt-autonome Fasern vor (Neuhuber 2009, Kapa et al. 2010, Kviesulaitis et al. 2017, Meng et al. 2018). Kviesulaitis und Kollegium folgern daher, dass eine selektive Ablation einzelner autonomer Funktionen in epikardialen Plexus „*almost impossible*“ (Kviesulaitis et al. 2017: 6) sei (Kviesulaitis et al. 2017). Passend dazu beschreiben Chung und Kollegium nach Ablation epikardialer Plexus kontraintuitive Reaktionen auf vagale und sympathische Neurostimulation (Chung et al. 2023b). Zudem bestehen auf verschiedenen Ebenen des kardialen ANS, innerhalb des ICNS, aber auch organübergreifend unter Einbeziehung zentral-nervöser Strukturen afferent-efferente Regelkreise (Armour 2008, Ardell 2016). Das ICNS selbst ist stark interkonnektiert und entfaltet eine stochastische Spontanaktivität, was es zusätzlich erschwert, selektierte Komponenten dieses Systems reproduzierbar zu adressieren (Armour 2008). An welchem Punkt dieses nicht in Gänze verstandenen Systems ein Reiz wie Hochfrequenzstimulation zu welchem Effekt führt, ist demnach nicht eindeutig. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, inwieweit einzelne autonome Leitungsbahnen durch endokardiales Mapping identifiziert und gezielt abladiert werden können, um die ventrikuläre Elektrophysiologie spezifisch zu modifizieren.

Sicherheit gezielter oder unbeabsichtigter autonomer transmuraler Axotomie

Neuronale Strukturen können auch bei anderen, womöglich langjährig etablierten Ablationsverfahren beeinflusst werden. Scherschel und Kollegium stellten in Patient:innen nach Pulmonalvenenisolationen erhöhte Spiegel des Biomarkers für neuronale Schädigung S100B fest (Scherschel et al. 2019, Scherschel et al. 2020). Zudem sind HR-Anstiege nach ablativer Therapie von Vorhofflimmern bekannt, wobei eine Verminderung des parasympathischen Tonus durch Affektion intrinsischer neuronaler Strukturen als Ursache diskutiert wurde (Jungen et al. 2017). Nach Pulmonalvenenisolation wurden in der Belastungsergometrie Veränderungen detektiert, die mit autonomer Dysbalance in Verbindung gebracht

wurden (Kuyumcu et al. 2019). Puodziukynas und Kollegium stellten im ovinen Tiermodell elektronenmikroskopisch axonale Schäden sowie Schäden an der Glia epikardialer Plexus nach Radiofrequenzablation der Pulmonalvenen fest, was im weiteren Faserverlauf zu einer Reduktion autonomer Fasern führte. Dabei handelte es sich wohlgemerkt um Herzen, die drei Monate nach Ablation entnommen wurden (Puodziukynas et al. 2012). In Mäusen führte eine partielle atriale Denervierung ähnlich wie in dieser Studie zu einer Verkürzung der ventrikulären Refraktärzeit. Zudem zeigten entsprechende Herzen eine erhöhte Anfälligkeit für ventrikuläre Arrhythmie (Jungen et al. 2017). Untersuchungen an Menschen zu Veränderungen der ventrikulären Elektrophysiologie nach supraventrikulären Interventionen sind selten. Patel und Kollegium berichten von einer Inzidenz vorzeitiger ventrikulärer Depolarisation in den beiden Ausflusstrakten nach Pulmonalvenenisolation von 11%, in fünf von sechs Fällen waren diese nach einem Jahr jedoch nicht mehr nachweisbar. Es bestand eine Assoziation zwischen vorzeitigen Depolarisationen und einem Herzfrequenzeffekt der Ablation (Patel et al. 2014). Die Nachbeobachtung von über 1000 Patient:innen, die sich nicht näher benannten Ablationen zur Behandlung von Vorhofflimmern unterzogen hatten, ergab eine Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien von 4,4 % nach einem Monat, in 13 % dieser Fälle trat eine vollständige Remission ohne weitere Behandlung ein, schwere kardiale Zwischenfälle wurden nicht berichtet (Wu et al. 2016). Jungen und Kollegium stellten drei Monate nach Ablation aufgrund von Vorhofflimmern in sechs von 111 Patient:innen eine Zunahme von PVC fest, in einem Fall auch eine nicht-stabile VT (Jungen et al. 2017). Nach uni- bzw. biatrialer Ablation epikardialer Plexus zur Therapie kardioinhibitorischer Reflexsynkopen bzw. ANS-vermittelter symptomatischer Bradykardie zeigte sich auch nach mehr als einjähriger Nachbeobachtung vermehrt Erhöhungen von HR bzw. Verminderungen der Herzfrequenzvariabilität. Diese Konstellation ist unter anderem im Kontext von Herzinsuffizienz oder nach Infarkt mit einem erhöhten Risiko für SCD vergesellschaftet (Aksu et al. 2024). Zudem liegen Fallberichte über eine erhöhte Induzierbarkeit von VF (Osman et al. 2010) sowie hämodynamisch relevante VT-Stürme (Münkler et al. 2018, Boles et al. 2019) nach Pulmonalvenenisolation vor. In beiden Fällen mit VT-Sturm waren vor dem Ereignis neben dem Vorhofflimmern keine relevanten Arrhythmien bekannt. Es bestand in einem Fall jedoch eine dilatative Kardiomyopathie (Münkler et al. 2018), im anderen Fall eine zuvor nicht diagnostizierte Peri-Myokarditis (Boles et al. 2019). Passend zu oben formulierten Überlegungen zur Arrhythmogenität des Sympathikus ist in diesen Fällen zu diskutieren, ob die Ablation zu einem arrhythmogenen Substrat beigetragen hat, das in Kombination mit einer Grunderkrankung zur Induktion lebensbedrohlicher ventrikulärer Arrhythmie geführt hat. Beide Aspekte, Risiko für ventrikuläre Arrhythmie durch Plexusablation und Schaffung eines proarrhythmischen Substrates, unterstreicht das häufigere und

frühere Auftreten ventrikulärer Arrhythmie nach Plexusablation und folgender Ligatur des arteriellen Ramus interventricularis anterior im Schwein (Chung et al. 2023b).

Konsequenzen für die therapeutische Nutzung herznaher Ablationsverfahren

Ablation von Strukturen des ICNS ist nicht nur Gegenstand dieser Arbeit, sondern auch Begleiterscheinung gängiger supraventrikulärer Therapieverfahren (Jungen et al. 2017, Scherschel et al. 2019, Scherschel et al. 2020). Diese Arbeit ist konkordant zu neuroanatomischen Befunden, wonach die Anatomie des kardialen ANS von Individuum zu Individuum stark voneinander abweichen kann (Janes et al. 1986, Pauza et al. 2000, Kawashima 2005). Dass zur Therapie von Vorhofflimmern oder kardioinhibitorischen Reflexsynkopen auch ein rein anatomisches Mapping zur Ablation epikardialer Plexus zum Einsatz kommt (Avazzadeh et al. 2020, Aksu et al 2024), erscheint vor diesem Hintergrund kritisch. Indem diese Arbeit eine ARI-Verkürzung nach transmuraler CS-Ablation belegt, unterstreicht sie mögliche Folgen für die ventrikuläre Elektrophysiologie durch supraventrikuläre Ablationen. Schwerwiegende Nebenwirkungen dieses Zusammenhangs sind vermutlich selten (Wu et al. 2016, Jungen et al. 2017), aber nicht ausgeschlossen (Osman et al. 2010, Münkler et al. 2018, Boles et al. 2019, Chung et al. 2023b). Die Frage, inwieweit eine partielle Ablation des ICNS im langfristigen Verlauf, insbesondere bei zusätzlich auftretenden kardialen Erkrankungen, zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmie führt, ist derzeit ungeklärt, verdient nach Meinung des Verfassers aber durchaus Aufmerksamkeit. Dies gilt besonders für die transmuraler Ablation atrialer epikardialer Plexus bei kardioinhibitorischer Reflexsynkope bzw. symptomatischer Bradykardie. Diese Prozeduren zeigen gemessen an der Rezidivfreiheit hohe Erfolgsraten und stellen insbesondere für junge, herzgesunde Patient:innen, für die nach geltender Leitlinie keine Schrittmacherindikation besteht, eine vielversprechende Therapieoption dar (Aksu et al. 2024). Doch gerade in diesem Kollektiv stellt sich die Frage nach den Auswirkungen von im späteren Lebensverlauf auftretenden kardiale Begleiterkrankungen. Zudem entstand schon in der Nachbeobachtungsphase einzelner Studien in sieben Prozent der Fälle ein anhaltender Behandlungsbedarf mit β1-Adrenorezeptorblockern oder Ivabradin zur Kontrolle einer symptomatischen Sinustachykardie (Aksu et al. 2024), womöglich Ausdruck autonomer Dysbalance zugunsten des Sympathikus.

Andererseits bietet die Ablation epikardialer Plexus bei paroxysmalem Vorhofflimmern signifikant niedrigere Rezidivraten, bei persistierendem Vorhofflimmern besteht immerhin ein nicht signifikanter Trend (Kampaktis et al. 2017). Nach Pulmonalvenenisolation war ein höherer S100B-Spiegel mit niedrigeren Rezidivraten des Vorhofflimmerns verbunden (Scherschel et al. 2019). Aufgrund der epidemiologischen Bedeutung von Vorhofflimmern ist

schon allein deswegen eine Zunahme von Prozeduren zur Katheter-gestützten Ablation autonomer Leitungsbahnen zu erwarten.

Zusammenfassend ist zu postulieren, dass Sympathikus und Parasympathikus auf Ebene des Herzens räumlich kaum scharf zu trennen sind (Kviesulaitis et al. 2017), anatomische Varianten existieren (Murphy et al. 1985, Pauza et al. 2000) und physiologische Charakteristika des ICNS zielgerichtete Eingriffe in dieses System erschweren (Armour 2008). Langfristig könnte dennoch ein periprozedurales Mapping autonomer Funktionen helfen, zumindest Regionen mit primär sympathischem oder primär parasympathischem Anteil (Petraitiene et al. 2014) zu unterscheiden. Dies wäre bei zukünftigen Prozeduren zur autonomen Modulation, aber auch bei jeder Ablation, bei der eine Affektion des ICNS zu erwarten ist, möglich. Ergebnisse gezielter Ablationsverfahrung am CS (Chen et al. 2015, Liu et al. 2017, Kahle et al. 2023) geben Anlass dazu, diese Zielstruktur auch im Kontext ventrikulärer Arrhythmie weiter zu evaluieren.

5.3 Verwendbarkeit des Modells, Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit demonstriert ein ovines *open-chest*-Modell mit Potential zur weiteren Nutzung in elektrophysiologischen Fragestellungen. Als Modellorganismus bietet das Schaf mit dem Menschen vergleichbare Organgrößen und Vitalparameter. Schafe ähneln dem Menschen hinsichtlich kardialer Ganglienanzahl. Etwa bei Hunden finden sich deutlich weniger. In Hinblick auf die Neuronenzahl fallen Schweine gegenüber Mensch, Schaf und Hund zurück. Die koronaren Subplexus des ICNS erhalten in Menschen, Schafen und Hunden extrinsische Eingänge unter anderem entlang der arteriellen Gefäße des Herzhilus, nur bei Schweinen fehlt dieser Zugangsweg (Saburkina et al. 2010). Reaktionen auf Eingriffe in das ICNS fallen im Schaf und im Menschen vergleichbar aus (Kviesulaitis et al. 2017). Aktionspotentiallängen und -profile, sowie Eigenschaften auf zelluläre Ebene sind in beiden Spezies vergleichbar (Milani-Nejad und Janssen 2014, Piktel und Wilson 2019).

Das Reizleitungssystem von Schafen enthält anders als im Menschen ein transmurales Purkinje-System (Piktel und Wilson 2019). Zudem bestehen Unterschiede in Hinblick auf links-atriale Plexus, die anders als im Mensch und im Hund bei Schafen und Schweinen stärker ausgeprägt sind. Anders als im Mensch, Schwein und Hund findet sich im Schaf eine besonders hohe Dichte von Ganglien über den Hinterwänden (Saburkina et al. 2010). Im ICNS des Menschen wurde sympathische Neurone festgestellt (Ardell et al. 2016), im Schaf fanden sich nur cholinerge Neurone in epikardialen Ganglien. Es kamen jedoch TH- und AChE-positive Fasern vor (Saburkina et al. 2010). Im Schaf fehlt zudem eine VOM (Genain et al. 2018), was angesichts der autonomen Bedeutung dieser Struktur durchaus relevant sein könnte. Jedoch existieren auch für häufig verwendete porkine und canine

Modelle unterschiedliche Aussagen, ob diese Struktur vorkommt (Lin et al. 2008, Liu et al. 2018, Genain et al. 2018, He et al. 2021). Das extrinsische ANS von Schafen ähnelt dem des Menschen (Meyer et al. 2010).

Der hier verfolgte Ansatz eines simultanen Mappings des gesamten Kammerepikards Vorteile ermöglichte eine flächendeckende Analyse einer Herzaktion. Epikardiales Mapping mittels einer Multi-Elektroden-Socke wurde hier nicht zum ersten Mal durchgeführt, die Anzahl an eingesetzten Elektroden bewegt sich aber im oberen Wertebereich vergleichbarer Untersuchungen (Nash et al. 2001, Ajijola et al 2013a, Ajijola et al. 2013b, Vaseghi et al. 2013, Irie et al. 2016). Dies ermöglichte einerseits eine höhere räumliche Auflösung und geringere Abweichungen zwischen dem Summationspotential ARI und der lokalen APD. Andererseits führte die hohe Elektrodenanzahl zu einem höheren Ausfallrisiko einzelner Elektroden sowie einem erhöhten Aufwand bei der Auswertung. Sollten Folgeuntersuchungen mit höheren n-Zahlen oder einer höheren Anzahl auszuwertender Herzaktionen durchgeführt werden, wäre eine fortschreitende Automatisierung der Annotation notwendig.

Mit dem verwendeten Material konnte zudem ein kombiniert epi- und endokardialer Ansatz demonstriert werden, der an dieser Stelle nur kurz umrissen wird: Direkt an der Konnektorbox können Elektrodensignale ausgekoppelt und in klinisch gängige Mapping-Systeme für hochauflösendes endokardiales Mapping integriert werden (periprozedural demonstriert mit *Rhythmia HDx*, Boston Scientific, Marlborough, USA). Endokardiale Maps konnten mittels EPAS mit einem epikardialen Map vereinigt werden, was eine direkte optische Darstellung transmuraler Effekte möglich macht (siehe Abb. 20).

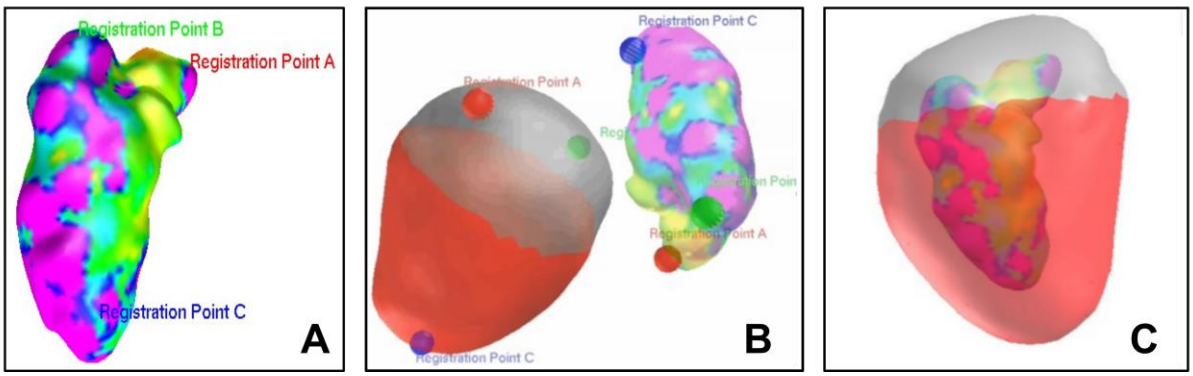

Abb. 20. Integration endokardialer Maps in EPAS
A – endokardiales Aktivierungs-Map (Rhythmia HDx, Boston Scientific, Marlborough, USA) des linken Ventrikels (LV) nach Aktivierung in EPAS. B – Korrelation ausgewählter anatomischer Positionen im dreidimensionalen Modell des Herzens und dem endokardialen Map. C – optische Integration des endokardialen Maps im teiltransparenten Herzmodell.

Eine klare Limitation dieser Arbeit besteht in der Anlage als Finalversuch. Diese war aufgrund der Thorakotomie sowie weiterer Untersuchungen im Rahmen desselben

Versuchsvorhabend unumgänglich. So war es aber unmöglich, akute von dauerhaften Ablationseffekte zu unterscheiden. Zwar spricht die histologische Studie von Puodziukynas und Kollegium für einen bleibenden neuronalen Schaden nach transmuraler Axotomie (Puodziukynas et al. 2012). In Schweinen zeigten sich sechs Wochen nach Intervention erhaltene Effekte der Ablation epikardialer Plexus (Chung et al. 2023b). Andererseits wurde berichtet, dass sich Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität nach epikardialer Ablation linksatrialer Plexus im Verlauf mehrerer Monate zurückbildeten (Kviesulaitis et al. 2017). Zudem besteht die übliche Reaktion des kardialen ANS auf lokale Denervierung, etwa nach Myokardinfarkt, im Versuch einer Re-Innervation, sogenanntem *sprouting*, was seinerseits zu einer Verstärkung der elektrophysiologischen Heterogenität führen kann (Shen und Zipes 2014, Meng et al. 2018, Stavrakis et al. 2020).

Die Anlage als in-vivo-Versuch ermöglichte keine scharfe Trennung zwischen neuronalem und humoralem Sympathikuseinfluss. Der humorale Sympathikuseinfluss durch zirkulierende Katecholamine ist komplex und wirkt sich auch auf Herz und Gefäßsystem aus (Ng et al. 2009). Damit ist ein Einfluss auf hämodynamische und elektrophysiologische Parameter dieser Studie plausibel. Zudem ist ein Einfluss von Blutdruckschwankungen oder prozedural bedingter Stressreaktion auf die adrenale Katecholaminfreisetzung zu erwarten. Allerdings führt die Elimination dieser Komponente in anderen Versuchen (Ng et al. 2009) wiederum zu einer weniger physiologischen Situation. Ein Lösungsansatz für SNS-Studien könnte in einer Überwachung der Katecholaminkonzentration zu Beginn der SNS und mathematischer Korrektur für diesen Faktor liegen. Zudem wäre zu klären, inwieweit SNS alleine womöglich Auswirkungen auf die Katecholaminfreisetzung hat. Isofluran indes wird eine inhibitorische Wirkung auf das ANS zugesprochen (Irie et al. 2016).

Weiterhin ist das periprozedurale Blutdruckmanagement zu diskutieren. Walsh und Kollegium stellten im Menschen während nicht kardialer Chirurgie eine erhöhte Rate myokardialer Schädigung schon bei hypotensiven Phasen unter 55 mmHg MAP fest (Walsh et al. 2013). Der normale SBP bei Schafen liegt bei 90 – 120 mmHg, der physiologisch MAP bei 75 – 100 mmHg (Almeida et al. 2014). Dieser Bereich wurde bereits vor Ablation und unter Basisbedingungen unterschritten (siehe 4.2.1). In einer Studie zur Evaluation verschiedener kardiochirurgischer Retraktoren an Schafen hielten diese auch unter Thorakotomie SBP-Werte von über 100 mmHg aufrecht (Bolotin et al. 2007). Andererseits gestaltete sich der hier durchgeführte Versuch deutlich invasiver. In porkinen Studien mit vergleichbarem Versuchsumfang – Schweine weisen ähnliche Normwerte für ihren Blutdruck auf, wie Menschen (Gladczak et al. 2013) – kam es zu ähnlichen Blutdruckwerten, wie in dieser Studie (Ajijola et al. 2013a, Ajijola et al. 2013b, Vaseghi et al. 2013b).

Bei der vorliegenden Arbeit erfolgte eine rechtsventrikuläre Stimulation zur Erzielung einer konstanten HR. ARI ist direkt von der HR abhängig, die Kinetik dieses Zusammenhangs ist von der gewählten Untersuchungsmethode und der Spezies abhängig (Zaza et al. 1991, Yue et al. 2004, Osadchii 2017, Winter et al. 2018, Zaniboni und Cacciani 2019). Die Frequenzabhängigkeit von ARI konnten in dieser Studie reproduziert werden (siehe 4.1). Als Konsequenz daraus ist es auch nicht ausgeschlossen, dass über eine Studiengruppe insgesamt nicht signifikante Abweichungen der HR doch zu einer relevanten Modulation von ARI führen. Schon die Abweichung einzelner Herzaktionen von der vorherigen CL führt zu alternierenden Abweichungen der APD (Conradt und Opthof 2006, Osadchii 2017).

Ventrikuläre Schrittmacherstromapplikation stellt aber eine Abweichung von der physiologischen Reizausbreitung aus. Sie ist zudem ein Trigger für einen erhöhten kardialen Sympathikotonus und damit ein möglicher Störfaktor (Herre und Thames 1987, Taylor et al. 1996). Irie und Kollegium zeigten im porkinen Modell, dass ventrikuläre Schrittmacherstromapplikation im Vergleich zu atrialer zu kürzeren ARI führt (Irie et al. 2016).

ARI wurde für diese Untersuchung nach der Wyatt-Methode kalkuliert (Wyatt et al. 1981, Haws und Lux 1990, siehe 2.2.3). Diese wurde auch in anderen Arbeiten eingesetzt (Ajijola et al. 2013a, Ajijola et al. 2013b, Vaseghi et al. 2013b). Yue und Kollegium bestätigten zwar die Korrelation zwischen ARI und APD_{90} mit dieser Methode. Sie zeigten aber auch, dass bei überwiegend positiven und biphasischen T-Wellen tendenziell größere Abweichungen auftreten als mit einer alternativen Methode, die die Morphologie der T-Welle berücksichtigt (Yue et al. 2004, Yue et al. 2005). Interessanterweise führte die Verwendung der Wyatt-Methode zu einer breiteren Streuung der Repolarisationszeiten als die alternative Methode mit Berücksichtigung der Kurvenmorphologie. In einer Untersuchung zum Zusammenhang von Aktivierungszeit und ARI im Sinusrhythmus entschied die Methode über das Erreichen eines signifikanten Ergebnisses, das mit der Wyatt-Methode nicht erreicht wurde (Yue et al. 2005). Die Ergebnisse von Yue und Kollegium beruhten allerdings auf der Korrelation lokaler monopolar abgeleiteter Aktionspotentiale und kalkulierten Elektrogrammen eines kontaktlosen Mapping-Systems (Yue et al. 2004, Yue et al. 2005). Dennoch weisen die Publikationen auf eine mögliche Limitation dieser Arbeit und die Notwendigkeit weiterführender Validierung der Erfassungsmethode für ARI hin.

Diese Arbeit demonstriert fernerhin die Anwendung eines GLMM in elektrophysiologischen Fragestellungen. Die Vorteile des gewählten Modells sind eng mit dem Versuchsdesign verknüpft. Einerseits war insbesondere bei den elektrophysiologischen Daten durch die Zuordnung jedes gemessenen ARI zu einer einzelnen Elektrode eine hohe Anzahl an Datenpunkte zu verarbeiten, andererseits konnte durch klinisch oder technisch bedingte Umstände nicht bei jedem Schaf jeder Messpunkt, -zustand oder -zeitpunkt erfasst werden. Es

handelte sich also um ein inhomogenes Datenmaterial, jedoch in einer abhängigen Stichprobe. Die n-Zahl war schon methodisch bedingt niedrig. Bei allen Parametern lag eine erhebliche interindividuelle Streuung vor. All diese Umstände sind durch das GLMM nicht nur zugelassen, sondern z.T. sogar abbildbar. Der errechnete Effekt an sich sollte so gegenüber der Analyse von Messmittelwerten über Regionen, Messzeitpunkte oder Gruppen durch all diese Störfaktoren möglichst wenig moduliert werden. Das GLMM eignet sich darüber hinaus besonders für longitudinale Datenreihen, also Erhebungen zu aufeinander folgenden Zeitpunkten an denselben Individuen. Gegen die Verwendung alternativer Verfahren sprachen zudem Verletzungen der Zugangsvoraussetzungen. Die Verwendung von Messmittelwerten hätte gewisse Risiken für einen Fehler erster Art bedeutet, da in einzelnen Messsituation ganze *splines* ausfielen bzw. Daten einzelner Tiere komplett fehlten.

Nachteilig erweist sich, dass der Ansatz eines GLMM weniger eingänglich ist, die Erstellung ist aufwendig und damit fehleranfälliger. Das GLMM stellt zudem höhere Ansprüche an Software-, gerade bei größeren Datensätzen auch an Hardwarelösungen.

5.4 Schlussfolgerung

SNS über das LSG erhöht im Schaf die Heterogenität von ARI über den Ventrikeln. Weitere Effekte der SNS sind im epikardialen ARI-Map offensichtlich, unterliegen aber interindividuellen Schwankungen und erreichen in dieser Studie über die gesamte Studiengruppe hinweg keine Signifikanz. Die Ablation der Gefäßwände im CS zwischen Ostium und Einmündung der Vena azygos sinistra verändert die ventrikuläre Elektrophysiologie erheblich. Primär bestand eine signifikante Verkürzung von ARI über beiden Herzkammern. Hinsichtlich Heterogenität von ARI und räumlicher Konfiguration im epikardialen Map ist auch der Ablationseffekt von erheblichen individuellen Abweichungen geprägt. Neuroanatomische und funktionelle Studien in verschiedenen Spezies zeigten eine individuell variable Anatomie der kardialen autonomen Innervation, eine plausible Ursache der beobachteten Effekte. Daneben müssen auch physiologische, technische und Spezies-bezogene Faktoren bei der Einordnung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Für weitere wissenschaftliche Vorhaben und für mögliche diagnostische und therapeutische Relevanz ergeben sich aus dieser Arbeit drei zentrale Konsequenzen:

Erstens ist die transmurale Ablation autonomer Strukturen im CS möglich und auch bei Prozeduren zu erwarten, die neuronale Strukturen nicht adressieren. Dass damit Veränderungen der ventrikulären Elektrophysiologie einhergehen können, ist zu berücksichtigen.

Zweitens ist eine Katheter-gestützte Axotomie autonomer Leitungsbahnen ein mögliches Therapiekonzept für kardiale Arrhythmie im Allgemeinen und ventrikuläre Arrhythmien im

Speziellen. Der CS ist durch seine Lage und Einbindung in das ICNS eine erfolgsversprechende Zielstruktur.

Drittens ist neuroanatomische Individualität des kardialen ANS aus anatomischen Studien bekannt. Dieser Studie demonstrierte wie verschiedene andere Experimente auch Hinweise auf eine funktionelle Relevanz dieses Umstandes. Dies sollte bei Ablationsstrategien berücksichtigt werden, um unbeabsichtigte Effekte auf die ventrikuläre Elektrophysiologie zu vermeiden.

In jedem Fall ist es nötig, autonome Zielstrukturen differenziert zu adressieren. Es bestehen bereits Ansätze, autonome Funktionsstränge Katheter-basiert zu identifizieren und gezielt zu abladieren oder auszusparen. Unklar ist, ob eine solche Differenzierung tatsächlich möglich und zielführend ist. Dies zu evaluieren ist in jedem der drei genannten Aspekte jedoch ein zweckmäßiger nächster Forschungsschritt. Gelänge es, autonome Leitungsbahnen periprozedural mit noch höherer Auflösung als bislang zu identifizieren, würde das nicht nur zusätzliche therapeutische Möglichkeiten eröffnen, sondern womöglich auch dazu beitragen, bestehende Verfahren sicherer und erfolgreicher umzusetzen.

6 Zusammenfassungen in deutscher und englischer Sprache

6.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund: Ventrikuläre Arrhythmie geht häufig mit zusätzlicher Morbidität und erhöhter Mortalität einher. Das kardiale autonome Nervensystem ist an der Entstehung ventrikulärer Arrhythmie beteiligt, anatomische und pathophysiologische Spezifikationen sind aber nicht im Detail verstanden. Veränderungen der kardialen Aktionspotentialdauer (APD) gelten als möglicher Pathomechanismus. Autonome Strukturen mit Einfluss auf das ventrikuläre Myokard sind im epikardialen Gewebe über dem Sinus coronarius (CS) bekannt. Autonome Modulation ist ein etablierter therapeutischer Ansatz.

Methoden: Im ovinen Tiermodell (n = 13) wurde sympathische Neurostimulation (SNS) des linken Ganglion stellatum und eine Ablation der freien Gefäßwand zwischen CS-Ostium und dem Abgang der Vena azygos sinistra durchgeführt. Mittels einer eigens angefertigten „Multi-Elektroden-Socke“ erfolgte die simultane Erfassung epikardialer unipolarer Elektrokardiogramme über dem gesamten Ventrikelepikard. Der Zielparameter *Activation-Recovery-interval* (ARI) ist ein Surrogat der kardialen APD. Die Aufzeichnung erfolgte unter ventrikulärem Schrittmacherrhythmus. Die statistische Analyse erfolgte mit Hilfe generalisierter gemischt-linearer Modelle oder gepaartem T-Test. Gemessene ARI wurden zudem in dreidimensionale epikardiale Maps integriert und morphologisch ausgewertet.

Ergebnisse: Dreiminütige SNS des LSG führte zu einer Verkürzung der Zykluslänge (CL) im Sinusrhythmus um modellierte 23,40 ± 4,68 ms ($p < 0,001$). SBP wie MAP stiegen unter SNS (21,53 ± 2,38 mmHg bzw. 14,31 ± 1,73 mmHg, $p < 0,001$). SNS vor Ablation führte zu keinem signifikanten Effekt auf das globale ARI ($p = 0,49$). Epikardiale Maps zeigten in jedem Tier erkennbare, jedoch uneinheitliche SNS-Effekt. Die Varianz von ARI nahm unter SNS zu (25,38 ± 10,53 ms^2 $p = 0,04$). Die CS-Ablation führte zu einer ARI-Verkürzung mit einem signifikanten Haupteffekt um -24,91 ± 1,45 ms ($p < 0,0001$). Auch nach Ablation ergab sich kein signifikanter Effekt der SNS auf das globale ARI ($p = 0,995$). Die Ablation führte zu stark streuenden Auswirkungen auf die Varianz von ARI ohne signifikante Differenz. Vor und nach Ablation zeigten sich bei hämodynamischen und elektrophysiologischen Daten erhebliche individuelle Schwankungen.

Schlussfolgerung: Diese Arbeit unterstützt die These einer erhöhten Heterogenität der APD als proarrhythmischem Sympathikuseffekt. Die Ablation cholinerger Strukturen innerhalb des intrinsischen kardialen Nervensystems erscheint als plausible Ursache für die Effekte der CS-Ablation. Transmurale Ablation autonomer Strukturen des Herzens ist möglich und hat Auswirkungen auf die ventrikuläre Elektrophysiologie. Damit ist prinzipiell eine therapeutische Anwendung denkbar.

6.2 English abstract

Background: Ventricular arrhythmia is a highly relevant cause of morbidity and mortality. Cardiac autonomous nervous system has been shown to play an important role in ventricular arrhythmogenesis. However, anatomic and pathophysiological specification of this mechanism remain unclear but changes in cardiac action potential duration (APD) have been repetitive considered. Autonomic structures showing remarkable influence on ventricular myocardium were found in epicardial tissue along the coronary sinus (CS). Autonomic modulation is a well-established therapeutic principle.

Methods: In this ovine open-chest model (n = 13) sympathetic neurostimulation (SNS) of the left stellate ganglion and ablation of the free wall of the CS between ostium an insertion of the left azygos vein was performed. Using a custom made „multi electrode sock“ simultaneous recordings of unipolar electrocardiograms were collected all over both ventricles. Activation-recovery interval (ARI), which is a surrogate of APD, was used as central parameter. Recordings were made during ventricular pacing. Generalized linear mixed models or in some cases paired samples t-test were used for statistical analysis. Three dimensional epicardial maps were created using measured ARI for morphological analysis.

Results: Three minutes of SNS lead to shortening of cycle length (CL) of estimated 23,40 ± 4,68 ms ($p < 0,001$). Systolic and median arterial pressure increased under same conditions (21,53 ± 2,38 mmHg and 14,31 ± 1,73 mmHg, $p < 0,001$). Pre-ablative SNS showed no significant effect on global ARI ($p = 0,49$). Inspecting epicardial maps, inhomogeneous effects of SNS were observable in every animal. Variance of ARI increased under SNS (25,38 ± 10,53 ms^2 $p = 0,04$). CS-Ablation lead to ARI shortening showing a significant effect of -24,91 ± 1,45 ms ($p < 0,0001$). Postablative SNS had no significant effect on global ARI either ($p = 0,995$). Ablation had also highly divergent effects on variance of ARI making it impossible to identify a significant effect. Both hemodynamic and electrophysiological data marked variations between individuals in pre- as well as post-ablative phases.

Conclusion: This study supports the hypothesis of increased heterogeneity of APD as a proarrhythmic effect of the sympathetic system. Ablation of cholinergic structures within the intrinsic cardiac nervous system seems to be a plausible explanation for effects of CS-ablation on ventricular electrophysiology. Transmural ablation of autonomic structures within the heart is feasible and shows effects on ventricular electrophysiology. Taking that into consideration, therapeutic use of this technique might be possible.

7 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AchE	Acetylcholinesterase
a.e.	am ehesten
ANS	autonomes Nervensystem
APD	*action potential duration*, Aktionspotentialdauer
APD_{50}	APD bis 50% Repolarisation
APD_{90}	APD bis 90% Repolarisation
ARI	*activation-recovery-interval*, Aktivierungs-Inaktivierungs-Intervall
AV-Block	atrioventrikuläres Blockbild
AV-Knoten	Atrioventrikularknoten
BGA	Blutgasanalyse
bpm	*beats per minute*, Schläge pro Minute
bzw.	beziehungsweise
C1-C8	*cervical*, zervikale Spinalsegmente 1-8
CFX	Ramus circumflexus
CI	*confidence interval*, Konfidenzintervall
CL	*cycle length*, Zykluslänge
CS	*coronary sinus*, Sinus coronarius
CSD	*cardiac sympathetic denervation*, kardiale sympathische Denervation
DAD	*delayed after-depolarization*, späte Nachdepolarisation
dat	Suffix einer allgemeinen Daten-Dateien
DOR	*dispersion of repolarization*, Verteilungsbreite der Repolarisationszeiten
EAD	*early after-depolarization*, frühe Nachdepolarisation
ERP	*effective refractory period*, effektive Refraktärzeit
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alia
GLMM	*generalized linear mixed model*, generalisiertes gemischt lineares Modell
h	*hour*, Stunde
HR	*heart rate*, Herzfrequenz
HRA	*high right atrium*, basaler rechter Vorhof
ICD	implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

ICNS	*intrinsic cardiac nervous system*, intrinsisches kardiales Nervensystem
IE	internationale Einheiten
kg	Kilogramm
l	Liter
L1-L5	lumbale Spinalsegmente 1-5
LD	*left dorsal*, links-dorsaler epikardialer Subplexus
LOM	*ligament of Marshall*, Marshall-Band
LSG	*left stellate ganglion*, linksseitiges Ganglion stellatum
LV	linker Ventrikel
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
mcd	Suffix einer Datei vom Format „Minicad Design File“
MD	*middle dorsal*, zentral dorsaler Ganglion-haltiger Subplexus
mg	Milligramm
mOsmol	Milliosmol
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
ml	Milliliter
ms	Millisekunde
mV	Millivolt
NGF	*neural growth factor*, neuronaler Wachstumsfaktor
OCS	Ostium des Sinus coronarius
PVC	*premature ventricular complex*, ventrikuläre Extrasystole
RAO	*right anterior oblique*, rechts-anterior abgelenkte Röntgenprojektion
RSG	*right stellate ganglion*, rechtsseitiges Ganglion stellatum
RV	rechter Ventrikel
SBP	*systolic blood pressure*, systolischer Blutdruck
SCD	*sudden cardiac death*, plötzlicher Herztod
S1-S5	sakrale Spinalsegmente 1-5
SCS	*spinal cord stimulation*, wirbelsäulennahe Spinalnervenstimulation
SD	*standard deviation*, Standardabweichung
SE	*standard error*, Standardfehler
SNS	sympathische Neuro-Stimulation
T1-T12	thorakale Spinalsegmente 1-12
TH	Tyrosin-Hydroxylase

VF	*ventricular fibrillation*, Kammerflimmern
VNS	*vagal nerve stimulation*, parasympathische Nervenstimulation
VOM	*vein of Marshall*, Marshall-Vene, Vena obliqua atrii sinistri
v.a.	vor allem
vs.	versus
VERP	*ventricular effective refractory period*, effektive ventrikuläre Refraktärzeit
VT	ventrikuläre Tachykardie
xls	Suffix einer Datei vom Format „Excel Spreadsheet“
ZNS	zentrales Nervensystem
β1	Beta-1-Katecholaminrezeptor
µg	Mikrogramm

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1. Intrinsisches kardiales Nervensystem des Schafs 11
Abb. 2. Kardiales Aktivierungs-Inaktivierungs-Intervall im Kontext einer Herzaktion 14
Abb. 3. Lage und Präparation des LSG 33
Abb. 4. Ablationskatheter 34
Abb. 5. Ablationsmarken im ovinen Sinus coronarius 35
Abb. 6. Herstellungsprozess der Multi-Elektroden-Socke: 36
Abb. 7. Einsatz der Multi-Elektroden-Socke 37
Abb. 8. Regionale Aufteilung des dreidimensionalen Herzmodells 39
Abb. 9. Annotation des Aktivierungszeitpunktes 40
Abb. 10. Frequenzabhängigkeit von ARI 44
Abb. 11. Individuelle Streuung des Herzfrequenzanstiegs unter SNS 45
Abb. 12. Apikale ARI-Maps unter Basisbedingungen und SNS vor Ablation. 46
Abb. 13. SNS-trains vor Ablation mit signifikantem Verkürzungseffekt auf ARI 48
Abb. 14. SNS-Effekt auf Herzfrequenz und Blutdruck vor und nach Ablation 50
Abb. 15. Ausgewählte apikale ARI-Maps vor bzw. nach Ablation 51
Abb. 16. Repräsentative Ablationseffekte im epikardialen Map 52
Abb. 17. Messmittelwerte von ARI in allen Messsituationen 53
Abb. 18. SNS-Effekt in einer Untergruppe vor und nach koronarvenöser Ablation 54
Abb. 19. Retrospektive Beurteilung der koronarvenösen Ablation 63
Abb. 20. Integration endokardialer Maps in EPAS 72

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Verbrauchsmaterialien zur intravenösen Injektion bzw. Inhalation 31
Tabelle 2. Übersicht der eingesetzten Geräte, Gefäßschleusen und Katheter 32
Tabelle 3. Übersicht der verwendeten Software.....42
Tabelle 4. Versuchsdaten und klinische Zwischenfälle.....43

10 Literaturverzeichnis

Bücher und Beitragswerke:

Fahrmeier L, Kneib T, Lang S (2009) Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen. 2. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg.

Fleischmann B, Hescheler J, Kuschinsky W (2013) Herzerregung. In: Physiologie. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (Hrsg.) 6. Auflage, Elsevier, München, 377-384.

Hamill RW, Shapiro RE, Vizzard MA (2012) Peripheral autonomic nervous system. In: Primer on the Autonomic Nervous System. Robertson D, Biaggione I, Burnstoock G, Low PA, Paton JFR (Hrsg.) 3. Auflage, Elsevier, London, Waltham, San Diego,

Handwerker HO, Kress M (2013) Vegetatives Nervensystem. In: Physiologie. Speckmann E-J, Hescheler J, Köhling R (Hrsg.) 6. Auflage, Elsevier, München, 663-691.

Jänig W (2006) The Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis. Cambridge University Press, Cambridge.

Jänig W (2009) Physiologie des autonomen Nervensystems. In: Das autonome Nervensystem: Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder. Hänsch C-A, Jost W (Hrsg.) 1. Auflage, Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 45-81.

Lakatta EG, Yaniv Y, Maltsey VA (2013) Cardiac impulse is initiated by a coupled system of membrane ion channels and Ca^{2+} cycling proteins. In: Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Zipes DP und Jalife J (Hrsg.) 1. Auflage, Saunders, Philadelphia, 243-252.

Langley JN (1921) The Autonomic Nervous System. W. Heffer & Sons Ltd., Cambridge.

Neuhuber W (2009) Anatomie des autonomen Nervensystems. In: Das autonome Nervensystem: Grundlagen, Organsysteme und Krankheitsbilder. Hänsch C-A, Jost W (Hrsg.) 1. Auflage, Kohlhammer Verlag, Stuttgart, 15-44.

Rabinstein AA (2014) Sudden cardiac death. In: Handbook of Clinical Neurology: Neurologic Aspects of Systemic Disease, Part I. Biller J, Ferro JM (Hrsg.) 1. Auflage, Elsevier B.V., Amsterdam, 19-24.

Schünke M, Schulte E, Schumacher U (2021) Prometheus LernAtlas der Anatomie, 3. Auflage, Band: Innere Organe. Thieme, Stuttgart.

Vaseghi M, Ajijola OA, Mahajan A, Shivkumar K (2013a) Sympathetic Innervation, Denervation and Cardiac Arrhythmias. In: Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Zipes DP und Jalife J (Hrsg.) 1. Auflage, Saunders, Philadelphia, 243-252.

William JC (1836) Practical Observations On Nervous And Sympathetic Palpitation Of The Heart, Particulary As Distinguished From Palpitation The Result Of Organic Diasease; To Which Are Prefixed Some General Remarks On The Use Of The Stethoscope, And Employment Of Percussion In Diagnosis Of Diseases Of The Heart And Lungs. Longman, Rees, Orme, Browne and Co., London. 65-84.

Zeitschriftenartikel:

Ahmed N, Perveen S, Mehmeed A, Rani GF, Molon G (2019) Coronary sinus ablation is a key player substrate in recurrence of persistent atrial fibrillation. Cardiology 143(3-4):107-113.

Ajijola OA, Vaseghi M, Zhou W, Yamakawa K, Benharash P, Hadaya J, Lux RL, Mahajan A, Shivkumar K (2013a) Functional differences between junctional and extrajunctional adrenergic receptor activation in mammalian ventricle. American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology 304(4):H579-H588.

Ajijola OA, Yagishita D, Patel KJ, Vaseghi M, Zhou W, Yamakawa K, So E, Lux RL, Mahajan A, Shivkumar K (2013b) Focal myocardial infarction induces global remodeling of cardiac sympathetic innervation: neural remodeling in a spatial context. American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology 305(7):H1031-H1040.

Ajijola OA, Howard-Quijano K, Scovotti J, Vaseghi M, Lee C, Mahajan A, Shivkumar K (2015) Augmentation of cardiac sympathetic tone by percutaneous low-level stellate ganglion stimulation in humans: a feasibility study. Physiological Reports 3(3):e12328.

Aksu T, Brignole M, Calo L, Debruyne P Di Biase L, Deharo JC, Fanciulli A, Fedorowski A, Kulakowski P, Morillo C, Moya A, Piotrowski R, Stec S, Sutton R, van Dijk JG, Wichterle D, Tse H-F, Yao Y, Sheldon RS, Vaseghi M, Pachon JC, Scanavacca M, Meyer C, Amin R, Gupta D, Magnano M, Malik V, Schauerte P, Shen W-K, Zerpa Acosta JC (2024) Cardioneuroablation for the treatment of reflex syncope and functional bradyarrhythmias: a scientific statement of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). Europace 26(8):euae206.

Al Mahameed S, Ziv O (2019) Ventricular Arrhythmias. Medical Clinics of North America 103(5):881-895.

Almeida D, Barletta M, Mathews L, Graham L, Quandt J (2014) Comparison between invasive blood pressure and a non-invasive blood pressure monitor in anesthetized sheep. Research in Veterinary Science 97(3):582-586.

Ardell JL, Andresen MC, Armour JA, Billman GE, Chen P-S, Foreman RD, Herring D, O'Leary DS, Sabbah HN, Schultz HD, Sunagawa K, Zucker ICH (2016) Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects. Journal of Physiology 594(14):3877-3909.

Ardell JL, Foreman RD, Armour JA, Shivkumar K (2019) Cardiac sympathectomy and spinal cord stimulation attenuate reflex-mediated norepinephrine release during ischemia preventing ventricular fibrillation. JCI insight 4(23):e131648.

Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA (1997) Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. The Anatomical Record 247(2):289-298.

Armour JA (2008) Potential clinical relevance of the ‚little brain' on the mammalian heart. Experimental Physiology 93(2):165-176.

Avazzadeh S, McBride S, O'Brien B, Coffey K, Elahi A, O'Halloran M, Soo A, Quinlan LR (2020) Ganglionated plexi ablation for the treatment of atrial fibrillation. Journal of Clinical Medicine 9(10):3081.

Barward P, Sinkar K, Bachani N, Shah R, Shah V, Kumar B, Bhoskar S, Desai N, Lokhandwala Y (2021) Long-term clinical outcomes of cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias. Journal of Cardiovascular Electrophysiology 32(4):1065-1074.

Baszko A, Kalmucki P, Siminiak T, Szyszka A (2020) Telescopic coronary sinus cannulation für mapping and ethanol ablation of arrhythmia originating from left ventricular summit. Cardiology Journal 27(3):312-315.

Boles U, Refila B, Gul EE, Szeplaki G, Keaney J, Galvin J, Keelan E (2019) Ventricular tachycardia storm after standard radiofrequency pulmonary vein isolation. American Journal of Case Reports 20:1536-1539.

Bolotin G, Buckner GD, Jardine NJ, Kiefer AJ, Campbell NB, Kocherginsky M, Raman J, Jeevanadam V (2007) A novel instrumental retractor to monitor tissue-disruptive forces during lateral thoracotomy. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 133(4):949-954.

Boukens BJD, Dacey M, Meijborg VMF, Janse MJ, Hadaya J, Hanna P, Swid MA, Opthof T, Ardell JL, Shivkumar K, Coronel R (2020) Mechanism of ventricular premature beats elicited by left stellate ganglion stimulation during acute ischemia of the anterior left ventricle. Cardiovascular Research: cvaa253 (digitale Vorab-Veröffentlichung, doi: 10.1093/cvr/cvaa253)

Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y, Sankhla V, Shah M, Swapna N, Boyle NG, Mahajan A, Narasimhan C, Lokhandwala Y, Shivkumar K (2010) Neuroaxial modulation for refractoy ventricular arrhythmias: value of thoracic epidural anesthesia and surgical left cardiac denervation. Circulation 121(21):2255-2262.

Brandys JC, Randall WC, Armour JA (1986) Functional anatomy of the canine mediastinal cardiac nerves located at the base of the heart. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 64(2):152-162.

Campos ID, Pinto V, Sousa N, Pereira VH (2018) A brain within the heart: a review on the intracardiac nervous system. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 119:1-9.

Cardinal R, Savard P, Armour JA, Nadeau R, Carson DL, LeBlanc AR (1986) Mapping of ventricular tachycardia induced by thoracic neural stimulation in dogs. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 64(4):411-418.

Carmeliet E (1999) Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. Physiological Reviews 79(3):917-1017.

Chen J, Li M, Yu Y, Wo X, Jiang R, Jin Y, Li J (2015) Prevention of ventricular arrhythmia complicating acute myocardial infarction by local cardiac denervation. International Journal of Cardiology 184:667-673.

Child N, Hanson B, Bishop M, Rinaldi CA, Bostock J, Western D, Cooklin M, O'Neil M, Wright M, Razavi R, Gill J, Taggart P (2014) Effect of mental challenge induced by movie clips on action potential duration in normal human subjects independent of heart rate. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 7(3):518-523.

Chung W-H, Lin Y-N, Wu M-Y, Chang K-C (2023a) Sympathetic modulation in cardiac arrhythmias: where we stand and where we go. Journal of Personalized Medicine 13(5):786.

Chung W-H, Masuyama K, Challita R, Hayase J, Mori S, Cha S, Bradfield JS, Ardell JL, Shivkumar K, Ajijola OA (2023b) Ischemia-induced ventricular proarrhythmia and cardiovascular autonomic dysreflexia after cardioneuroablation. Heart Rhythm 20(11):1534-1545.

Conradt CE, Opthof T (2006) Ventricular repolarization: An overview of (patho)physiology, sympathetic effects and genetic aspects. Progress in Biophysics and Molecular Biology 96:269-307.

Coronel R, de Bakker JMT, Wilms-Schopman FJG, Opthof T, Linnenbank AC, Belterman CN, Janse MJ (2006) Monophasic action potentials and activation recovery intervals as measures of ventricular action potential duration: experimental evidence to resolve some controversies. Heart Rhythm 3(9):1043-1050.

Coote JH, Cauhan RA (2016) The sympathetic innervation of the heart: Important new insights. Autonomic Neuroscience 199:17-23.

D'Ascenzi F, Zorzi A, Alvino F, Bonifazi M, Corrado D, Mondillo S (2017) The prevalence and clinical significance of premature ventricular beats in the athlete. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports 27(2):140-151.

Dusi V, Maria De Ferrari G, Pugliese L, Schwartz PJ (2019) Cardiac sympathetic denervation in channelopathies. Frontiers in Cardiovascular Medicine 6:27.

Eber B, Weber T (2011) Beta-Blocker bei arterieller Hypertonie. Österreichische Ärztezeitung 12:33-37.

Eckhardt L, Könemann H, Bosch R, Deneke T, Falk V, Perings C, Schulz-Menger J, Meyer C (2023) Kommentar zu den Leitlinien 2022 der ESC zu ventrikulären Arrhythmien und Prävention des plötzlichen Herztodes. Die Kardiologie 17(1):27-38.

Euler DE, Guo H, Olshansky B (1996) Sympathetic influences on electrical and mechanical alternans in the canine heart. Cardiovascular Research 32(5):854-860.

Fisser C, Gall L, Bureck J, Vaas V, Priefert J, Fredersdorf S, Zeman F, Linz D, Woehrle H, Tamisier R, Teschler H, Cowie MR, Arzt M (2022) Effects of adaptive servo-ventilation on nocturnal ventricular arrhythmia in heart failure patients with reduced ejection fraction and central sleep apnea – an analysis from the SERVE-HF major substudy. Frontiers in Cardiovascular Medicine 9:896917.

Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Claydon VE, Sanatani S (2017) The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. Autonomic Neuroscience 205:1-11

Furness JB (2006) The organization of the autonomic nervous system: Peripheral connections. Autonomic Neuroscience 130:1-5.

Gantenberg NS, Hageman GR (1992) Enhanced induction of ventricular arrhythmias during sympathetic stimulation before and during coronary artery conclusion. International Journal of Cardiology 34(1):75-83.

Garabelli PJ, Stavrakis S, Po SS (2015) A case series and review of the literature regarding coronary artery complications associated with coronary sinus catheter ablation. Heart Rhythm Case Reports 1(5):315-319.

Genain M-A, Morlet A, Herrtage M, Muresain H, Anselme F, Latremouille C, Laborde F, Behr L, Borenstein N (2018) Comparative anatomy and angiography of the cardiac coronary venous system in four species: human, ovine, porcine, and canine. Journal of Veterinary Cardiology 20(1):33-44.

Gladczak AK, Shires PK, Stevens KA, Clymer JW (2013) Comparison of indirect and direct blood pressure monitoring in normotensive swine. Research in Veterinary Science 95(2):699-702.

Gräsner J-T, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttinger BW, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland IBM, Rosell Ortiz F, Maurer H, Baubin M, Mols P, Hadžibegović I, Ioannides M, Škulec R, Wissenberg M, Salo A, Hubert H, Nikolaou NI, Lóczi G, Svavarsdóttir H, Semeraro F, Wright PJ, Clarens C, Pijl R, Cebula G, Gouveia Correia V, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Strömsöe A, Burkart R, Perkins GD, Bossaert LL (2014) EureCa ONE – 27 Nations, ONE Europe, One Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. Resuscitation 105:188-195.

Gunturiz-Beltrán C, Mafé ED, Pérez-Roselló V, Ribes F, Navarro-Manachón J, Bellver-Navarro A (2023) Ethanol ablation via a coronary sinus branch as an effective option in recurrent ventricular tachycardia and epicardial inaccessibility. Europace 25(4):1516.

Habib A, Lachmann N, Christensen KN, Asirvatham SJ (2009) The anatomy of the coronary sinus venous system for the cardiac electrophysiologist. Europace 11 Supplement 5:v15-v21.

Han S, Kobayashi K, Joung B, Piccirillo G, Maruyama M, Vinters HV, March K, Lin S-F, Shen C, Fishbein MC, Chen P-S, Chen LS (2012) Electroanatomic remodeling of the left stellate ganglion after myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology 59(10):954-961.

He B, Wang X, Zhao F, Guo T, Po SS, Lu Z (2021) The ligament of Marshall and arrhythmias: a review. Pacing and Clinical Electrophysiology 44(5):792-799.

Herre JM, Thames MD (1987) Response of sympathetic nerves to programmed ventricular stimulation. Journal of the American College of Cardiology 9(1):147-153.

Hilz MJ, Dütsch M (2006) Quantitative studies of autonomic function. Muscle & Nerve 33(1):6-20.

Irie T, Yamakawa K, Hammon D, Nakamura K, Shivkumar K, Vaseghi M (2016) Cardiac sympathetic innervation via middle cervical and stellate ganglia and antiarrhythmic mechanism of bilateral stellectomy. American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology 312(3):H392-H405.

Iwatsuki K, Yusa T, Yasuda I, Hashimoto Y, Takahashi K, Iwatsuki N (1966) Effect of propranolol on cardiac arrhythmias induced by adrenaline under halothane anesthesia. Tohoku Journal of Experimental Medicine 88(3):263-276.

Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA (1986) Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. The American Journal of Cardiology 57(4):299-309.

Jänig W (2016) Neurocardiology: a neurobiologist’s perspective. The Journal of Physiology 594(14):3955-3962.

Jungen C, Scherschel K, Eickholt C, Kuklik P, Klatt N, Bork N, Salzbrunn T, Alken F, Angendohr S, Klene C, Mester J, Klöcker N, Veldkamp MW, Schumacher U, Willems S, Nikolaev VO, Meyer C (2017) Disruption of cardiac cholinergic neurons enhances susceptibility to ventricular arrhythmias. Nature Communications 8:14155.

Kahle A-K, Klatt N, Jungen C, Dietenberger A, Kuklik P, Münkler P, Willems S, Nikolaev V, Pauza DH, Scherschel K, Meyer C (2023) Acute modulation of left ventricular control by selective intracardiac sympathetic denervation. JACC Clinical Electrophysiology 9(3):371-384.

Kalla M, Herring N, Paterson DJ (2016) Cardiac sympatho-vagal balance and ventricular arrhythmia. Autonomic Neuroscience 199:29-37.

Kampaktis PN, Oikonomou EK, Choi DY, Cheung JW (2017) Efficacy of ganglionated plexi ablation in addition to pulmonary vein isolation for paroxysmal versus persistent atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 50(3):252-260.

Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ (2010) The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. Cardiology in review 18(6):275-284.

Kawashima T (2005) The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. Anatomy and Embryology 209(6):425-438.

Khalil A, Huang S, Ratnasamy C (2023) Ablation of ventricular tachycardia from coronary sinus in congenitally corrected transposition of great arteries. American Journal of Cardiovascular Disease 13(3):202-206.

Khalsa SS, Clausen AN, Shahabi L, Sorg J, Gonzalez SE, Naliboff B, Shivkumar K, Ajijola OA (2021) Cardiac sympathetic denervation and mental health. Autonomic Neuroscience 232:102787.

Killu AM, Stevenson WG (2019) Ventricular tachycardia in the absence of structural heart disease. Heart 105(8):645-656.

Klatt N, Scherschel K, Schad C, Lau D, Reitmeier A, Kuklik P, Muellerleile K, Yanamura J, Zeller T, Steven D, Baldus S, Schäffer B, Jungen C, Eickholt C, Wassilew K, Schwedhelm E, Willems S, Meyer C (2016) Development of nonfibrotic left ventricular hypertrophy in an ANG II-induced chronic ovine hypertension model. Physiological Reports 4(17):e12897.

Kralios FA, Martin L, Bergess MJ, Millar K (1975) Local ventricular repolarization changes due to sympathetic nerve-branch stimulation. American Journal of Physiology 228(5):1621-1626.

Kulangareth NV, Magtibay K, Massé S, Nair K, Dorian P, Nanthakumar K, Umapathy K (2022) An in-silico model for evaluating the directional shock vectors in terminating and modulating rotors. Computers in Biology and Medicine 146:105665.

Kuyumcu MS, Ozeke O, Cay S, Ozcan F, Bayraktar MF, Kara M, Vicdan M, Acar B, Aydogdu S, Topaloglu S, Aras D (2017) The short-term impact of the catheter ablation on noninvasive autonomic nervous system parameters in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Pacing and Clinical Electrophysiology 40(11):1193-1199.

Kviesulaitis V, Puodziukynas A, Pauza DH, Zabiela V, Kazakevicius T, Vaitkevicius R, Diržinauskas E, Semaška V, Strazdas A, Unikaite R, Rysevaite K, Pauziene N, Zaliunas R (2017) Heart rate variability after radiofrequency ablation of epicardial ganglionated plexuses on the ovine left atrium. BMC Cardiovascular Disorders 17(1):292.

Lemery R, Birnie D, Tang ASL, Green M, Gollob M (2006) Feasibility study of endocardial mapping of ganglionated plexuses during catheter ablation of atrial fibrillation. Heart Rhythm 3(4):387-397.

Lin J, Scherlag BJ, Lu Z, Zhang Y, Liu S, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R, Po SS (2008) Inducibility of atrial and ventricular arrhythmias along the ligament of Marshall: role of autonomic factors.

Liu E, Josephson ME (2011) Pleomorphic ventricular tachycardia and risk for sudden cardiac death. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 4(1):2-4.

Liu G-X, Choi B-R, Ziv O, Li W, de Lange E, Qu Z, Koren G (2012) Differential conditions for early after-depolarizations and triggered activity in cardiomyocytes derived from transgenic LQT1 and LQT2 rabbits. The Journal of Physiology 590(5):1171-1180.

Liu X, Sun L, Chen J, Jin Y, Liu Q, Xia Z, Wang L, Li J (2017) Effects of local cardiac denervation on cardiac innervation and ventricular arrhythmia after chronic myocardial infarction. PLoS One 12(7):e0181322.

Liu S, Yu Y, Luo D, Qin Z, Wang X, He W, Ma R, Hu H, Xie J, He B, Lu Z, Jiang H (2018) Ablation of the ligament of Marshall and left stellate ganglion similarly reduces ventricular arrhythmias during acute myocardial infarction. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 11(5):e005945.

Lopshire JC, Zipes DP (2012) Device therapy to modulate the autonomic nervous system to treat heart failure. Current Cardiology Reports 14(5):593-600.

Madadi S, Shahabi J, Moeini M, Kamali F (2021) Proximal coronary sinus pacing induced prolonged asystole. ARYA Atherosclerosis 17(6):1-4.

Mantravadi R, Gabris B, Liu T, Choi B-R, de Groat WC, Ng GA, Salama G (2007) Autonomic nerve stimulation reverses ventricular repolarization sequence in rabbit hearts. Circulation Research 100(7):e72-e80.

Markman TM, Nazarian S (2019) Treatment of ventricular arrhythmias: What's new?. Trends in Cardiovascular Medicine 29(5):249-261.

Marron K, Wharton J, Sheppard MN, Fagan D, Royston D, Kuhn DM, de Leval MR, Whitehead BF, Anderson RH, Polak JM (1995) Distribution, morphology, and neurochemistry of endocardial and epicardial nerve terminal arborizations in the human heart. Circulation 92(8):2343-2351.

Martens E, Sinner MF, Siebermair J, Raufhake C, Beckmann BM, Veith S, Düvel D, Steinbeck G, Kääb S (2014) Incidence of sudden cardiac death in Germany: results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. Europace 16(12):1752-1758.

Martins JB, Zipes DP (1980) Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. Circulation Research 46(1):100-110.

Meissner A, Eckardt L, Kirchhof P, Weber T, Rolf N, Breithardt G, van Aken H, Haverkamp W (2001) Effect of thoracic epidural anesthesia with and without autonomic nervous system blockade on cardiac monophasic action potentials and effective refractoriness in awake dogs. Anesthesiology 95(1):132-138.

Meng L, Shivkumar K, Ajijola O (2018) Autonomic regulation and ventricular arrhythmias. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 20(5):38.

Meyer C, Rana OR, Saygili E, Gemein C, Becker M, Nolte KW, Weis J, Schimpf T, Knackstedt C, Mischke K, Hoffmann R, Kelm M, Pauza DH, Schauerte P (2010) Augmentation of left ventricular contractility by cardiac sympathetic neural stimulation. Circulation 121(11):1286-1294.

Meyer C, Scherschel K (2017) Ventricular tachycardia in ischemic heart disease: the sympathetic heart and its scars. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology 312(3):H549-H551.

Milani-Nejad N, Janssen PML (2014) Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. Pharmacology & Therapeutics 141(3):235-249.

Münkler P, Wutzler A, Attanasio P, Huemer M, Parwani AS, Haverkamp W, Meyer C, Boldt L-H (2018) Ventricular tachycardia (VT) storm after cryoballoon-based pulmonary vein isolation. American Journal of Case Reports 19:1078-1082.

Murphy DA, Johnstone DE, Armour JA (1985) Preliminary observations in the effects of stimulation of cardiac nerves in man. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology 63(9):649-655.

Nánási PP, Szabó Z, Kistamás K, Horváth B, Virág L, Jost N, Bányász T, Almássy J, Várro A (2020) Implication of frequency-dependent protocols in antiarrhythmic and proarrhythmic drug testing. Progress in Biophysics and Molecular Biology 157:76-83.

Nantsupawat T, Krishnappa D, Benditt DG (2020) Sinus arrest: a rare observation during radiofrequency ablation along the coronary sinus roof. Annals of Noninvasive Electrocardiology 26(1):e12772.

Nash MP, Thornton JM, Sears CE, Varghese A, O'Neill M, Paterson DJ (2001) Ventricular activation during sympathetic imbalance and its computational reconstruction. Journal of Applied Physiology 90(1):287-298.

Nilsson S (2011) Comparative anatomy of the autonomic nervous system. Autonomic Neuroscience 165(1):3-9.

Ng GA, Mantravadi R, Walker WH, Ortin WG, Choi B-R, de Groat W, Salama G (2009) Sympathetic nerve stimulation produces spatial heterogeneities of action potential restitution. Heart Rhythm 6(5):696-706.

Oksuz F, Sensoy B, Sahan E, Sen F, Baser K, Cetin H, Unal S, Ozeke O, Topaloglu S, Aras D (2015) The classical „R-on-T" phenomenon. Indian Heart Journal 67(4):392-394.

Opthof T, Ramdat Misier AR, Coronel R, Vermeulen JT, Verberne HJ, Frank RGJ, Moulijn AC, van Capelle FSL, Janse MJ (1991) Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium: effects of sympathetic stimulation. Circulation Research 68(5):1204-1215.

Opthof T, Janse MJ, Feijborg VMF, Cinca J, Rosen MR, Coronel R (2016) Dispersion in ventricular repolarization in the human, canine and porcine heart. Progress in Biophysics and Molecular Biology 120(1-3):222-235.

Osadchii OE (2017) Role of abnormal repolarization in the mechanism of cardiac arrhythmia. Acta physiologica 220 Supplement 712:1-71.

Osman F, Kundu S, Tuan J, Jeilan M, Stafford PJ, Ng A (2010) Ganglionic plexus ablation during pulmonary vein isolation – predisposing to ventricular arrhythmias?. Indian Pacing and Electrophysiology Journal 10(2):104-107.

Patel PJ, Ahlemeyer L, Freas M, Cooper JM, Marchlinski FE, Callans DJ, Hutchinson MD (2014) Outflow tract premature ventricular depolarizations after atrial fibrillation ablation may reflect autonomic influences. Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology 41(2):187-192.

Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R (2000) Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexus in the human heart. The Anatomical Record 259(4):353-382.

Pauziene N, Pauza DH, Stropus R (2000) Morphology of human intracardiac nerves: an electron microscope study. Journal of Anatomy 197(3):437-459.

Petraitiene V, Pauza DH, Benetis R (2014) Distribution of adrenergic and cholinergic nerve fibres within intrinsic nerves at the level of the human heart hilum. European Journal of Cardio-thoracic Surgery 45(6):1097-1195.

Piktel JS, Wilson LD (2019) Translational models of arrhythmia mechanisms and susceptibility: Success and challenges of modeling human disease. Frontiers in Cardiovascular Medicine 6:135.

Porthan K, Marjamaa A, Viitasalo M, Väänänen H, Jula A, Toivonen L, Nieminen MS, Newton-Cheh C, Salomaa V, Kontula K, Oikarinen L (2010) Relationship of common candidate gene variants to electrocardiographic T-wave peak to T-wave end interval and T-wave morphology parameters. Heart Rhythm 7(7):898-903.

Powell CE, Slater IH, LeCompte Jr. L, Waddell JE (1958) Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 122(4):480-488.

Priori SG, Mantica M, Schwartz PJ (1988) Delayed afterdepolarizations elicited in vivo by left stellate ganglion stimulation. Circulation 78(1):178-185.

Priori SG, Aliot E, Bløomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm JA, Capatto R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJJ, Zipes DP (2002) Task force on sudden cardiac death, European Society of Cardiology. Summary of recommendations. EP Europace 4(1):3-18.

Priori SG, Bløomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, Elliott PM, Fitzsimons D, Hatala R, Hindricks G, Kirchhof P, Kjeldsen K, Kuck K-H, Hernandez-Madrid A, Nikolaou N, Norekvål TM, Spaulding C, Van Veldhuise DJ (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal 36(41):2793-2867.

Puodziukynas A, Kazakevicius T, Vaitkevicius R, Rysevaite K, Jokubauskas M, Saburkina I, Sladkeviciute-Dirzinauskiene V, Dirzinauskas E, Zabiela V, Sileikis V, Plisiene J, Pauiziene N, Zaliunas R, Jalife J, Pauza DH (2012) Radiofrequency catheter ablation of pulmonary vein roots results in axonal degeneration if distal epicardial nerves. Autonomic Neuroscience 167(1-2):61-65.

Ramirez RJ, Ajijola OA, Zhou W, Holmström B, Lüning H, Laks MM, Shivkumar K, Mahajan A (2011) A new electrocardiographic marker for sympathetic nerve stimulation: modulation of repolarization by stimulation of stellate ganglia. Journal of Electrocardiology 44(6):694-699.

Randall WC, Rhose WG (1956) The augmentor action of the sympathetic cardiac nerves. Circulation Research 4(4): 470-475.

Randall WC, Priola DV, Ulmer RH (1963) A functional study of distribution of cardiac sympathetic nerves. American Journal of Physiology 205:1227-1231.

Randall WC, Szentivanyi M, Pace JB, Wechsler JS, Kaye MP (1968) Patterns of sympathetic nerve projections onto the canine heart. Circulation Research 22(3):315-323.

Reek S, Geller JC, Klein HU, Dietzmann K, Ideker RE (2004) Transvenöse Stimulation parasympathischer Nerven in der chronischen Infarktphase. Zeitschrift für Kardiologie 93(4):278-286.

Rivarola EW, Hachul D, Wo T, Pisani C, Hardy C, Raimundi F, Melo S, Darrieux F, Scanavacca M (2017) Targets and end points in cardiac autonomic denervation procedures. Circulation. Arrhythmias and Electrophysiology 10(2):e004638.

Saburkina I, Rysevaite K, Pauziene N, Mischke K, Schauerte P, Jalife J, Pauza DH (2010) The epicardial neural ganglionated plexus of the ovine heart: Anatomical basis for experimental cardiac electrophysiology and nerve protective cardiac surgery. Heart Rhythm 7(7):942-950.

Schauerte P, Mische K, Plisiene J, Waldmann M, Zarse M, Stellbrink C, Schimpf T, Knackstedt C, Sinha A, Hanrath P (2001) Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans. Circulation 104(20):2430-2435.

Schauerte P, Schimpf T, Mischke K, Zarse M, Schmid M, Plisiene J, Maurath P, Kelm M, Pauza DH (2006) Morphologie und Funktion des intrinsischen kardialen Nervensystems. Herz 31(2):96-100.

Scherschel K, Hedenus K, Jungen C, Lemoine MD, Rübsamen N, Veldkamp MW, Klatt N, Lindner D, Westermann D, Casini S, Kuklik P, Eickholt C, Klöcker N, Shivkumar K, Christ T, Zeller T, Willems S, Meyer C (2019) Cardiac glial cells release neurotrophic S100B upon catheter-based treatment of atrial fibrillation. Science Translational Medicine 11(493):eaav7770.

Scherschel K, Hedenus K, Jungen C, Münkler P, Willems S, Anwar O, Klatt N, Eickholt C, Meyer C (2020) Impact of the ablation technique on release of the neural injury marker S100B during pulmonary vein isolation. Europace 22(10):1502-1508.

Schull LG, Berry G, Villareal R (1961) Prevention and correction of ventricular arrhythmias by dichloroisoproterenol in dogs anesthetized with cyclopropane. Anesthesiology 22:444-451.

Schwartz PJ, Malliani A (1975) Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. American Heart Journal 89(1):45-50.

Schwartz PJ (2014) Cardiac sympathetic denervation to prevent life-threatening arrhythmias. Nature Reviews Cardiology 11(6):346-353.

Schwartz PJ, Ackermann MJ (2022) Cardiac sympathetic denervation in the prevention of genetically mediated life-threatening ventricular arrhythmias. European Heart Journal 43(22):2096-2102.

Shen MJ, Zipes DP (2014) Role of the autonomic nervous system in modulation cardiac arrhythmias. Circulation Research 114(6):1004-1021.

Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, Weiss R, Brode S, Schwartzman D, Anderson KP (1998) Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. EVSVEM Investigators. Electrophysiological Study Versus Electrocardiographic Monitoring Trial. Journal of the American College of Cardiology 32(7):1891-1899.

Sohinki DA, Mathew ST (2018) Ventricular arrhythmias in the patient with a structurally normal heart. The Journal of Innervations in Cardiac Rhythm Management 9(10):3338-3353.

Stapleton MP (1997) Sir James Black and propranolol: The role of the basic sciences in the history of cardiovascular pharmacology. Texas Heart Institute Journal 24(4):336-342.

Stavrakis S, Kulkarni K, Singh JP, Katritsis DG, Armoundas AA (2020) Autonomic modulation of cardiac arrhythmias: Methods to assess treatment and outcomes. JACC: Clinical Electrophysiology 6(5):467-483.

Taggart P, Sutton P, Chalabi Z, Bouyett MR, Simon R, Elliott D, Gill JS (2003) Effect of adrenergic stimulation on action potential duration restitution in human. Circulation 107(2):285-289.

Taggart P, Pueyo E, van Duijvenboden S, Porter B, Bishop M, Sampedro-Puente DA, Orini M, Hanson B, Rinaldi CA, Gill JS, Lambiase P (2021) Emerging evidence for a mechanistic link between low-frequency oscillation of ventricular repolarization measured from the electrocardiogram T-wave-vector and arrhythmia. Europace 23(9):1350-1358.

Tang PT, Shenasa M, Boye NG (2017) Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Cardiac Electrophysiology Clinics 9(4):693-708.

Taylor JA, Morillo CA, Eckberg DL, Ellenbogen KA (1996) Higher sympathetic nerve activity during ventricular (VVI) than during dual-chamber (DDD) pacing. Journal of the American College of Cardiology 28(7):1753-1758.

Ueda H, Yanai Y, Murao S, Harumi K, Mashima S, Kurowa A, Sugimoto T, Shinomura K (1964) Electrocardiographic and vectorcardiographic changes produced by electrical stimulation of the cardiac nerves. Japanese Heart Journal 5(4):359-372.

Van Weperen VYH, Vos MA, Van der Heyden MAG (2017) Commentary: Autonomic modulation in patients with heart failure increases beat-to-beat variability of ventricular action potential duration. Frontiers in Physiology 8:459.

Vaseghi M, Lux RL, Mahajan A, Shivkumar K (2012) Sympathetic stimulation increases dispersion of repolarization in humans with myocardial infarction. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 302(9):H1838-H1846.

Vaseghi M, Yamakawa K, Sinha A, So EL, Zhou W, Ajijola OA, Lux RL, Laks M, Shivkumar K, Mahajan A (2013b) Modulation of regional dispersion of repolarization a T-peak to T-end interval by the right and left stellate ganglia. American Journal of Physiology-Heart and Circulation Physiology 305(7):H1020-H1030.

Vaseghi M, Gima J, Kanaan C, Ajijola OA, Marmureanu A, Mahajan A, Shivkumar K (2014) Cardiac sympathetic denervation in patients with refractory ventricular arrhythmias or electrical storm: intermediate and long-term follow-up. Heart Rhythm 11(3):360-366.

Vaseghi M, Barwad P, Malavassi Corrales FJ, Tandri H, Mathuria N, Shah R, Sorg JM, Gima J, Mandal K, Sàenz Morales LC, Lokhandwala Y, Shivkumar K (2017) Cardiac sympathetic denervation for refractory ventricular arrhythmias. Journal of the American College of Cardiology 69(25):3070-3080.

Verrier RL, Ikeda T (2013) Ambulatory ECG-based T-wave alternans monitoring for risk assessment and guiding medical therapy: mechanisms and clinical applications. Progress in Cardiovascular Diseases 56(2):172-185.

Waddell-Smith KE, Ertresvaag KN, Li J, Chaudhuri K, Crawford JR, Hamill JK, Haydock D, Skinner JR (2015) Physical and psychological consequences of left cardiac sympathetic denervation in long-QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 8(5):1151-1158.

Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Turan A, Rodseth RN, Cywinski J, Thabane L, Sessler DI (2013) Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. Anesthesiology 119(3):507-515.

Wang S, Lu Z, He W, He B, Xie J Yu X, Jiang H (2016) Selective ablation of the ligament of Marshall reduces the prevalence of ventricular arrhythmias through autonomic modulation in a cesium-induced long QT canine model. JACC: Clinical Electrophysiology 2(1):97-106.

Williams JC (1838) Practical observations in nervous and sympathetic palpitation of the heart, particularly as distinguished from palpitation the result of organic disease; to which are prefixed some general remarks on the use of the stethoscope, and employment of percussion in diagnosis of diseases of the heart and lungs. The Medico-Chirurgical Review 28(56):429-440.

Winter J, Bishop MJ, Wilder CDE, O'Shea C, Pavlovic D, Shattock MJ (2018) Sympathetic nervous regulation of calcium and action potential alternans in the intact heart. Frontiers in Physiology 9:16.

Wu L, Lu Y, Yao Y, Zheng L, Chen G, Ding L, Hou B, Qiao Y, Sun W, Zhang S (2016) New-onset ventricular arrhythmias post radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. Medicine (Baltimore) 95(36):e4648.

Wujtewicz M, Owczuk R (2023) Heart rate variability in anesthesiology – narrative review. Anesthesiology Intensive Therapy 55(1):1-8.

Wyatt RF, Burgness MJ, Evans AK, Lux RL, Abildskov JA, Tsutsumi T (1981) Estimation of ventricular transmembrane action potential durations and repolarization times from unipolar electrograms. The American Journal of Cardiology 47(2):488.

Xie Y, Grandi E, Puglisi JL, Sato D, Bers DM (2013) β-adrenergic stimulation activates early afterdepolarizations transiently via kinetic mismatch of PKA targets. Journal of Molecular and Cellular Cardiology 58:153-161.

Yamaguchi N, Yamakawa K, Rajendran PS, Takamiya T, Vaseghi M (2018) Antiarrhythmic effects of vagal nerve stimulation after cardiac sympathetic denervation in the setting of chronic myocardial infarction. Heart Rhythm 15(8):1214-1222.

Yanowitz F, Preston JB, Abildskov JA (1966) Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles. Production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral of sympathetic tone. Circulation Research 18(4):416-428.

Yagishita D, Chui RW, Yamakawa K, Rajendran PS, Ajijola OA, Nakamura K, So EL, Mahajan A, Shivkumar K, Vaseghi M (2015) Sympathetic nerve stimulation, not circulating norepinephrine, modulates T-peak to T-end interval by increasing global dispersion of repolarization. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 8(1):174-185.

Yu L, Wang S, Zhou X, Wang Z, Huang B, Liao K, Saren G, Chen M, Po SS, Jiang H (2016) Chronic intermittent low-level stimulation of tragus reduces cardiac autonomic remodeling and ventricular arrhythmia inducibility in a post-infarction caninen model. JACC: Clinical Electrophysiology 2(3):330-339.

Yu L, Wang Y, Zhou X, Huang B, Wang M Li X, Meng G, Youan S, Xia H, Jiang H (2017) Leptin injection into the left stellate ganglion augments ischemia-related ventricular arrythmias via sympathetic nerve activation. Heart Rhythm 15(4):597-606.

Yue AM, Paisey JR, Robinson S, Betts TR, Roberts PR, Morgan JM (2004) Determination of human ventricular repolarization by noncontact mapping: validation with monophasic action potential recordings. Circulation 110(11):1343-1350.

Yue AM, Betts TR, Roberts PR, Morgan JM (2005) Global dynamic coupling of activation and repolarization in the human ventricle. Circulation 112(17):2592-2601.

Zaniboni M, Cacciani F (2019) Restitution and adaption measurements for the estimate of short-term cardiac action potential memory: comparison of five human ventricular models. Europace 21(10):1594-1602.

Zaza A, Malfatto G, Schwartz PJ (1991) Sympathetic modulation of the relation between ventricular repolarization and cycle length. Circulation Research 68(5):1191-1203.

Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, Charron P, Corrado D, Dagres N, de Chillou C, Eckhardt L, Friede T, Haugaa KH, Hocini M, Lambiase PD, Marijon E, Merino JL, Peichl P, Priori SG, Reichlin T, Schulz-Merger J, Sticherling C, Tzeis S, Verstraul A, Volterrani M (2022) 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal 43(40):3997-4126.

Zheng M-f, Wang Z, Bao Z-y (2020) Myocardial injury and pericarditis after combined left atrial and coronary sinus ablation in Wolff-Parkinson-White syndrome: a case report. BMC Cardiovascular Disorders 20(1):18.

Zhou M, Liu Y, Xiong L, Quan D, He Y, Tang Y, Huang H, Huang C (2019) Cardiac sympathetic afferent denervation protects against ventricular arrhythmias by modulation cardiac sympathetic nerve activity during acute myocardial infarction. Medical Science Monitor 25:1984-1993.

Zhou S, Jung B-C, Tan AY, Trang VQ, Gholmieh G, Han S-W, Lin S-F, Fishbein MC, Chen P-S, Chen S (2008) Spontaneous stellate ganglion nerve activity and ventricular arrhythmia in a canine model of sudden death. Heart Rhythm 5(1):131-139.

Zipes DP, Barber MJ, Takahashi N, Gilmour Jr. RF (1983) Influence of the autonomic nervous system on the genesis of cardiac arrhythmias. Pacing an Clinical Electrophysiology 6(2):1210-1220.

Internetquellen

Baltes-Götz B (2016) Generalisierte lineare Modelle und GEE-Modelle in SPSS Statistics. Informationssammlung des Zentrums für Informations-, Medien- und Kommunikationstechnologie an der Universität Trier (ZIMK) für Studierende der Universität. Trier [Online im Internet.] URL: https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/gzlm_gee/gzlm_gee.pdf [Stand: 19.02.2021, 14:00 Uhr].

11 Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Christian Meyer M.A. für die Überlassung des Themas, die jederzeit motivierende und vertrauensvolle Betreuung und die Inspiration aussprechen, mit der er mich bedacht hat. Sein häufig formulierter Anspruch, jede Arbeit müsse eine „Story“ erzählen, ist mir längst weit über die Grenzen der Medizin hinaus zu einem Leitsatz geworden, wenn es darum geht, zielstrebig zu agieren und eine nachvollziehbare Linie im Sprechen, Schreiben und Handeln zu verfolgen.

„Letztlich wollen wir klären, was der Sympathikus in dem Moment, in dem eine ventrikuläre Rhythmusstörung ausgelöst wird, dazu beiträgt und was wir dagegen machen können“ – mit diesem Satz begrüßten mich Dr. rer. nat. Katharina Scherschel und Dr. med. Niklas Klatt in der Arbeitsgruppe, der ich die Ausarbeitung dieser Arbeit verdanke. Diese Frage hat mich nicht mehr losgelassen und durch die gesamte Ausarbeitung dieser Arbeit begleitet und immer wieder aufs Neue motiviert. Dr. Scherschel und Dr. Klatt verdanke ich einen Großteil des fachlichen Inputs, der Motivation und der methodischen Unterstützung für diese Arbeit. Ihre fachliche und operative Expertise waren maßgebliche Stützen der Versuche und der weiteren Betreuung, Ihre Ausdauer bei meiner fachlichen und persönlichen Unterstützung war entscheidend bei der Ausarbeitung dieser Arbeit. Dafür gilt beiden mein tiefer und anhaltender Dank.

Ganz besonderes möchte ich außerdem bei Herrn Eric Bibiza-Freiwald M. Sc. bedanken. Er schaffte es nicht nur, mir einen kleinen Teil der Faszination zu vermitteln, der der Mathematik innewohnt, sondern ermöglichte es mir mit seiner beeindruckenden Expertise und seinen Berechnungen, Beobachtungen in Ergebnisse zu verwandeln.

Ohne die Arbeit von Dr. Aline Reitmeier, Pawel Kuklik PhD, Dr. med. Paula Münkler und Lydia Merbold wäre diese Arbeit ebenso wenig möglich gewesen, wie ohne das Team der Forschungstierhaltung am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Ihnen danke ich genauso wie den anderen Mitgliedern der früheren Arbeitsgruppe für kardiale Neuro-Elektrophysiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die freundliche Aufnahme und die fachliche Beratung.

Schlussendlich danke ich meinen Eltern, Geschwistern und Annika sowie Ann-Kathrin, Darwin, Fabian, Hannah, Imke, Lisa, Marcus, Marie und Pia für ihre Unterstützung und Begleitung, ihre fachlichen und redaktionellen Anmerkungen sowie die Geduld und die Motivation, mit der sie mich unterstützt und meine Arbeit bereichert haben.

12 Erklärung des Eigenanteils

Die vorliegende Arbeit stellt Teilergebnisse eines Forschungsvorhabens, dass auf der Zusammenarbeit eines großen Personenkreises beruhte. Der Eigenanteil des Verfassers in chronologischer Reihenfolge umfasste zunächst praktische Assistenztätigkeit an Versuchstagen, während die zentralen operativen und anästhesiologischen Arbeiten durch approbierte ärztliche sowie tierärztliche Mitarbeiter:innen durchgeführt wurden.

Die Verarbeitung der experimentell erfassten Daten lag in der Verantwortung des Verfassers und stellt den maßgeblichen Eigenanteil an der Erstellung der vorliegenden Arbeit dar. Dies umfasste die Erfassung bzw. Vermessung der Parameter aus der Vitalzeichenüberwachung sowie insbesondere die Verarbeitung elektrophysiologischer Daten, insbesondere die semiautomatische Annotation von ARI. Jede Annotation, d.h. an jeder Elektrode zu jeder ausgewerteten Herzaktion wurde hierfür kontrolliert und ggf. manuell korrigiert. Die so erzielten Messwerte wurden durch den Verfasser in statistisch auswertbare Dateiformate überführt.

Die statistischen Auswertung erfolgte unter Beratung und in enger Abstimmung mit Herrn Eric Bibiza-Freiwald, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie des Universitätsklinikums Eppendorf. Unter Nutzung der entsprechenden informationstechnologischen Ressourcen führte er die Berechnungen entsprechend den gemeinsam geplanten mathematischen Modellen durch.

Die Interpretation der Ergebnisse sowie die Erstellung der vorliegenden Monographie erfolgte durch den Verfasser. Dies umfasst auch die Erstellung der Graphiken, sofern nicht anderweitig kenntlich gemacht.

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, 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. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

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.

Münster, den 22.01.2025

Ort, Datum

Unterschrift
Aaron Phillipp Dietenberger