

Aus der
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Kelm

**Entwicklung einer katheterbasierten Methode zur
Charakterisierung
der rechtsatrialen Neurophysiologie des Herzens**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Eickholt

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf,
Dekan der Medizinischen Fakultät

Referent: PD Dr. med. Christian Meyer

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Alfons Schnitzler

Meiner Familie

Abkürzungen

3D	dreidimensional
ACh	Azetylcholin
ACT	activated clotting time
AERP	atriale effektive Refraktärperiode
AES	atriale Extrasystole
AN	afferente Neurone
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ANS	autonomes Nervensystem
AO	Aorta
AP	anterio-posterior
ATP	Adenosintriphosphat
AV	atrioventrikulär
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CS	Coronarsinus
CT	Crista terminalis
DRA	dorsaler rechtsatrialer Subplexus
EKG	Elektrokardiogramm
EPN	efferente parasympathische Neurone
ESN	efferente sympathische Neurone
F	Schleusendurchmesser in French (1F = 0,33mm)
FiO ₂	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
HFS	Hochfrequenzstimulation
HH	Herzhilus
HRA	hohes rechtes Atrium
i.v.	intravenös
ICN	intrinsisches kardiales Nervensystem
IRA	inferiores rechtes Atrium
IS	anteriorer Sulcus des Vorhofseptums
IVC	V. cava inferior
KG	Körpergewicht

Abkürzungen

LA	linkes Atrium
LAA	linkes Vorhofsohr
LC	linkskoronarer Subplexus
LD	linksdorsaler Subplexus
LIN	lokale Interneurone
LSPD	linke obere Pulmonalvene
LV	linker Ventrikel
MAP	Mappingkatheter
MD	mittlerer dorsaler Subplexus
MRA	mittleres rechtes Atrium
NA	Noradrenalin
NO	Stickstoffmonoxid
NPY	Neuropeptid Y
RA	rechtes Atrium
RAA	rechtes Vorhofsohr
Rau	rechtes Vorhofsohr
RC	rechtskoronarer Subplexus
RPS	rechter pulmonaler Sinus
RSPV	rechte obere Pulmonalvene
RSVC	Wurzel der V. cava superior
RV	rechter Ventrikel
SAN	Sinusknoten
SP	Subplexus
SpO2	periphere Sauerstoffsättigung
SSRAu	superiorer Anteil des rechten Atriums
SV	Schlagvolumen
SVC	V. cava superior
SZL	Sinuszyklenlänge
TK	Trikuspidalklappe
TP	Truncus pulmonalis
V. fem.	Vena femoralis
V. jug. int.	Vena jugularis interna
VHF	Vorhofflimmern

Abkürzungen

VIP	vasoaktives intestinales Peptid
VIRA	inferiores ventrales rechtes Atrium
VLA	ventraler linksatrialer Subplexus
VRA	ventraler rechtsatrialer Subplexus
VSRA	ventrales superiores rechtes Atrium
WBP	Wenckebachperiode
ZL	Zykluslänge
ZNS	zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Physiologische Grundlagen der vegetativen Regulation	1
1.1.1. Allgemeiner Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems	1
1.1.2. Der Sympathikus	2
1.1.3. Der Parasympathikus	3
1.1.4. Transmitter und Rezeptoren im vegetativen Nervensystem	5
1.1.4.1. Azetylcholin	5
1.1.4.2. Noradrenalin und Adrenalin	5
1.1.4.3. Colokalisierte Transmitter	6
1.1.4.4. Transmitterwirkung auf kardialer Ebene	7
1.2. Die autonome Innervation des Herzens	9
1.2.1. Kardiale ganglionäre Nervenplexus	10
1.3. Kardiale Anatomie	14
1.3.1. Übersicht der Topographie des Herzens und seiner Projektion in der Bildgebung	14
1.3.2. Spezielle Anatomie des rechten Atriums	15
2. Methodik	17
2.1. Tiermodell	17
2.2. Vorbereitung der Tiere, Narkose und Instrumentalisierung	17
2.3. Elektroanatomisches Mapping	20
2.4. Ferngesteuerte magnetische Katheternavigation	24
2.5. Elektrische Stimulation des kardialen Nervensystems	24
2.6. Definition autonomer Effekte und Datenerhebung	26
2.7. Katheterablation	27
2.8. Histologische Analyse	27
2.9. Statistik	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Elektroanatomisches Mapping	29
3.2. Neurostimulation	29
3.2.1. Sympathisch vermittelte Effekte	30
3.2.1.1. Positiv inotrope Wirkung der Neurostimulation	30
3.2.1.2. Positive Chronotropie unter Neurostimulation	30

Inhaltsverzeichnis

3.2.2. Parasympathisch vermittelte Effekte	32
3.2.2.1. Negative Dromotropie	32
3.2.3. Proarrhythmie	35
3.3. Transvaskuläre Neuromodulation mittels Katheterablation	37
3.4. Ferngesteuerte Katheternavigation	38
3.5. Histologische Analysen	38
4. Diskussion	42
<hr/>	
4.1. Anatomisches Neuromapping	42
4.2. Funktionelle Aspekte der Neurostimulation	43
4.2.1. Stimulation sympathischer Neurone	43
4.2.2. Stimulation parasympathischer Neurone	45
4.2.3. Proarrhythmie durch Neurostimulation	46
4.3. Transvaskuläre Neuromodulation	46
4.4. Weiterentwicklung der Methodik / Implementierung der magnetischen Navigation	48
4.5. Klinischer Bezug und Perspektiven	49
5. Zusammenfassung	52
<hr/>	
6. Abbildungsverzeichnis	53
<hr/>	
7. Tabellenverzeichnis	57
<hr/>	
8. Literaturverzeichnis	58
<hr/>	
9. Danksagungen	66
<hr/>	
10. Lebenslauf	67
<hr/>	
11. Kongressbeiträge	68
<hr/>	
12. Veröffentlichungen	69
<hr/>	

1. Einleitung

Die Funktion des Herzens wird maßgeblich durch ein komplexes intrakardiales Netzwerk von Neuronen reguliert. Dieses ist in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der interventionellen Elektrophysiologie getreten. Die Möglichkeit einer gezielten therapeutischen Modifikation dieses Netzwerkes wurde wiederholt in experimentellen und ersten klinischen Untersuchungen diskutiert. Die räumliche und funktionelle Verschaltung der neuronalen Knotenpunkte des intrinsischen kardialen Nervensystems ist jedoch noch immer nur unzureichend verstanden. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, vor diesem Hintergrund ein Verfahren zur Charakterisierung der autonomen Innervation des rechten Atriums (RA) mittels intrakardialer Neurostimulation zu entwickeln und die gewonnenen Erkenntnisse in Beziehung zur individuellen kardialen Neuroanatomie der untersuchten Tiere zu setzen.

1.1. Physiologische Grundlagen der vegetativen Regulation

1.1.1. Allgemeiner Aufbau des peripheren vegetativen Nervensystems

Das periphere vegetative Nervensystem ist in zwei wesentliche, sich in Aufbau und Funktion unterscheidende, Anteile aufgliedert: den Sympathikus und den Parasympathikus¹.

Grundelement beider Systeme sind jeweils zwei Populationen in Serie geschalteter Neurone. Die erste Population stellen die primären Neurone dieser Kette, deren Somata im Rückenmark und im Hirnstamm liegen. Diese enden auf den Somata und Dendriten der Neurone der zweiten Population, welche sich außerhalb des zentralen Nervensystems (ZNS) in den vegetativen Ganglien befinden. Aufgrund dieser Aufteilung spricht man hier von prä- und postganglionären Neuronen. Die postganglionären Neurone projizieren letztlich zu den Erfolgsorganen.

Sympathikus und Parasympathikus haben jeweils unterschiedliche Ursprünge im ZNS. Die präganglionären Neurone des Sympathikus entspringen aus dem Thorakalmark und den oberen 2-3 Segmenten des Lumbalmarks, man spricht daher auch vom thorakolumbalen System. Beim Parasympathikus liegen diese Ursprünge im Hirnstamm und dem Sakralmark, weswegen hier vom kraniosakralen System die Rede ist.

Neben diesen beiden Anteilen finden sich vegetative Afferenzen und in der Peripherie organbezogene, komplexe Netzwerke vegetativer Neurone.

Diese auf anatomischen Beobachtungen basierende Unterteilung wurde schon im Rahmen der ersten umfassenden Beschreibungen des peripheren autonomen Nervensystems (ANS) eingeführt¹ und hat bis heute im wesentlichen Bestand²⁻⁴.

1.1.2. Der Sympathikus

Die Somata der sympathischen präganglionären Neurone finden sich in der Zona intermedia der spinalen Segmente Th1-L2. Ihre präganglionären Fasern verlassen in Form dünner, myelinisierter Axone das Rückenmark im Bereich der Vorderhörner. Primär als Teil des jeweiligen Spinalnervens verlaufend, ziehen sie dann als Rr. communicantes albi zu den paarigen, paravertebral gelegenen Grenzstrangganglien. Hier ziehen einige der Axone mehrere Segmente nach kranial bzw. kaudal, was die Innervation zervikaler bzw. tief lumbal gelegener Ganglien ermöglicht^{3,4}.

Die Umschaltung auf das zweite Neuron erfolgt zumeist in den Grenzstrangganglien, ein Teil der präganglionären Fasern zieht in Form von Nn. splanchnici zu den unpaaren, prävertebral gelegenen Ganglien, um dort organnah auf das 2. Neuron umgeschaltet zu werden. Die postganglionären Fasern des Grenzstranges verlassen diesen als dünne, unmyelinisierte Rr. communicantes grisei, um sich den Spinalnerven anzuschließen, ein kleiner Teil der Axone verläuft jedoch separat und findet Eingang in die organnahen autonomen Nervenplexus. Grundsätzlich beobachtet man bei der Umschaltung der prä- auf die postganglionären Fasern eine erhebliche Divergenz, d.h. ein präganglionäres Axon erreicht mehrere postganglionäre Neurone. Je nach Spezies geschieht dies in einem Verhältnis von 1:4 – 1:20⁵.

Die sympathischen Efferenzen sind grob segmental geordnet. Postganglionäre Neurone der Segmente Th1-Th2 innervieren über die zervikalen Ganglien Drüsen und Gefäße von Kopf und Hals sowie die Augen. Die Neurone der Segmente Th1-Th8 versorgen den thorakalen Situs, jene der Segmente Th5–Th10 die Bauchorgane und schließlich die aus Th12–L3 die Beckenorgane. Für die Extremitäten gilt ähnliches, die Segmente Th1–Th5 versorgen die obere, die Segmente Th12–L3 die untere Extremität^{5,6}.

Hervorzuheben ist die sympathische Innervation des Nebennierenmarks. Dieses wird von präganglionären sympathischen Fasern aus den Segmenten Th6-Th2 versorgt, die über die Nn. splanchnici major und minor ihr Zielorgan erreichen. Über die systemische Ausschüttung seiner Transmitter (Adrenalin und Noradrenalin) übt das Nebennierenmark eine breite Wirkung auf eine Vielzahl von Geweben aus. Funktionell kann es als Äquivalent eines sympathischen Ganglions betrachtet werden.

1.1.3. Der Parasympathikus

Analog zum Verlauf der sympathischen Efferenzen gliedern sich diese beim Parasympathikus in eine prä- und eine postganglionäre Population von Neuronen auf, wobei die Umschaltung auf das 2. Neuron, im Gegensatz zum Sympathikus, organnah erfolgt. Dies bedingt einen relativ langen Verlauf der 1. Neurone. Größere parasympathische Ganglien gibt es nur im Kopfbereich und in der Nähe der Erfolgsorgane im Becken, sonst finden sich die postganglionären Neurone in oder auf den jeweiligen Zielorganen verteilt⁷.

Die präganglionären Neurone des kranialen Anteils des Parasympathikus haben in den Kernen des III. (N. oculomotorius), VII. (N. facialis), IX. (N. glossopharyngeus) und X. (N. vagus) Hirnnerven ihren Ursprung. Die Neurone der drei erstgenannten Nervenkerne laufen mit den entsprechenden Hirnnerven zu den parasympathischen Ganglien des Kopfes und vermitteln über ihre postganglionären Neurone die parasympathischen Efferenzen für Kopf und Hals. Die mit dem N. vagus verlaufenden Fasern hingegen überschreiten diese Grenze und ziehen bis in den Thorax und das Abdomen hinab, wo sie organnah bzw. in den Organen auf ihr zweites Neuron umgeschaltet werden. Das Versorgungsgebiet des kranialen Anteils des Parasympathikus erstreckt sich bis zur linken Flexur des Kolons (Cannon-Böhmscher-Punkt). Ab hier erfolgt die Innervation über den sakralen Anteil des Parasympathikus. Die entsprechenden Fasern entspringen in den Segmenten S2-S4, sie verlassen das Spinalmark im Bereich der Vorderhörner und ziehen mit den Nn. splanchnici zu den Erfolgsorganen, wo in organbezogenen oder organeigenen Ganglien die Umschaltung auf das 2. Neuron erfolgt.

Der Innervation des Parasympathikus unterliegen die glatte Muskulatur und die Drüsen des Magen-Darm-Trakts, der Harnblase, der Genitalien und der Lunge. Weiterhin innerviert der Parasympathikus die Tränen- und Speicheldrüsen im Kopfbereich und die inneren Augenmuskeln^{3,5}.

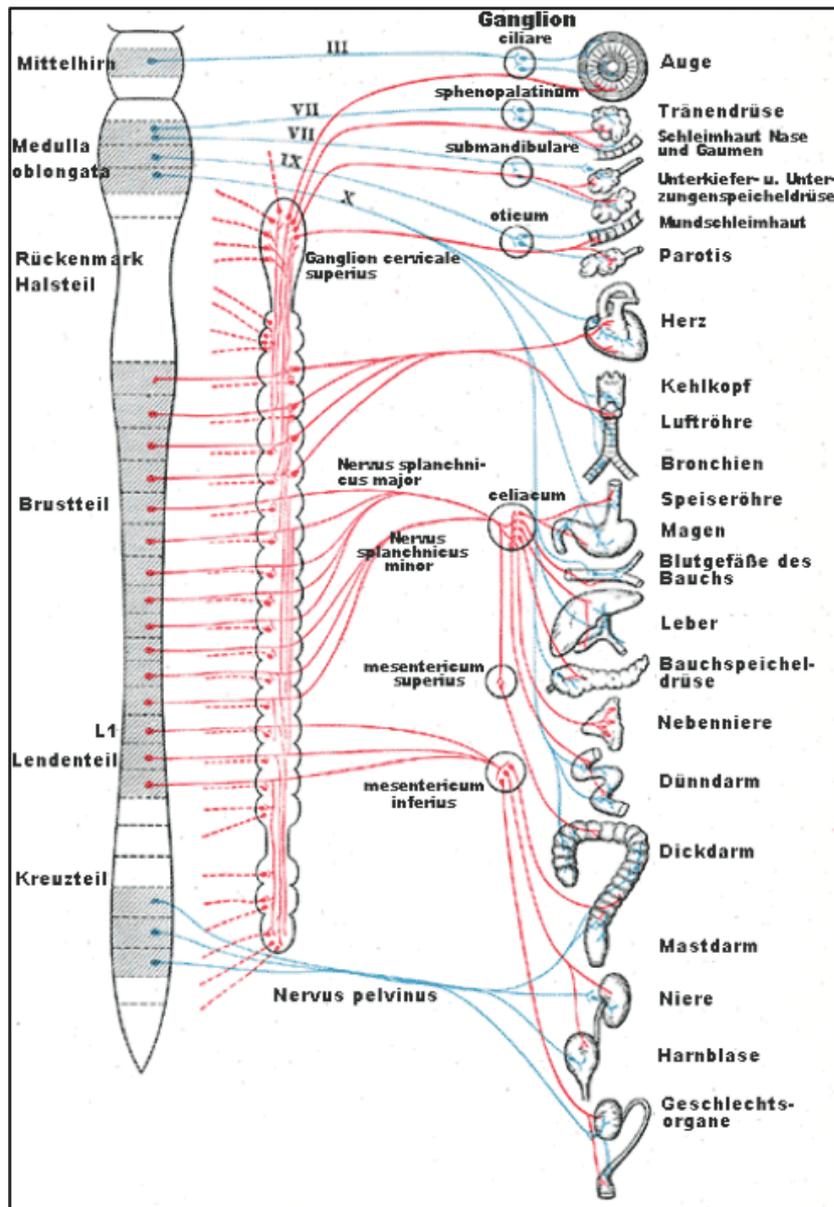


Abbildung 1: Schematische Übersicht der klassischen Vorstellung der Organisation des autonomen Nervensystems (aus „Gray’s Anatomy“, 20. Auflage⁸, deutsche Bearbeitung: U. Gille, Wikimedi Commons, keine urheberrechtliche Beschränkung⁹). Darstellung der vegetativen Efferenzen (rot = sympathisch, blau = parasympathisch) und ihrer Verschaltung im Grenzstrang bzw. in organnahen Ganglien. Beachtenswert ist die Darstellung der kardialen Funktion, ohne Berücksichtigung der thorakalen und spinalen Verschaltungen, sowie der lokalen kardialen Afferenzen.

1.1.4. Transmitter und Rezeptoren im vegetativen Nervensystem

Die Signaltransmission in den Synapsen des peripheren vegetativen Nervensystems erfolgt im Wesentlichen über die beiden Transmitter Azetylcholin (ACh) und Noradrenalin (NA) bzw. Adrenalin, deren Wirkung über verschiedene spezialisierte Rezeptoren der postsynaptischen Membranen oder der Zielorgane vermittelt wird. Darüber hinaus gibt es noch eine Reihe von Co-Transmittern, die in der Signalkaskade des vegetativen Nervensystems eine Rolle spielen¹⁰.

1.1.4.1. Azetylcholin

Azetylcholin findet sich als Transmitter aller präganglionären Nervenendungen und der meisten postganglionären parasympathischen Neurone. Daneben setzen auch sympathische postganglionäre Neurone, welche die Schweißdrüsen innervieren und sympathische postganglionäre Vasodilatatorneurone der Widerstandsgefäße in der Skelettmuskulatur, Azetylcholin frei. Die Wirkung von Azetylcholin wird dabei entweder über nikotinerge oder muskarinerge Rezeptoren vermittelt, die sich wiederum in eine Anzahl von Subpopulationen unterteilen lassen.

Für die nikotineren Rezeptoren sind heute bis zu 17 Subtypen beschrieben, welche sich in den Ganglien des autonomen Nervensystems sowie an der motorischen Endplatte finden. Je nach Zusammensetzung der strukturellen Untereinheiten werden sie dabei in drei Klassen unterteilt, von denen zwei sowohl in den sympathischen als auch in den parasympathischen kardialen Ganglien nachgewiesen wurden¹¹⁻¹³.

Bei den muskarinergen Rezeptoren werden 5 Typen unterschieden (M_1 - M_5). Der M_1 Rezeptor ist hauptsächlich in den vegetativen Ganglien lokalisiert, der M_3 Rezeptor in der glatten Muskulatur von Gefäßen und Drüsen, die Rezeptoren M_4 und M_5 hingegen finden sich hauptsächlich in den Neuronen des zentralen Nervensystems. Im Myokard ist der M_3 Subtyp vorherrschend, jedoch konnten hier auch die Rezeptorsubtypen M_1 und M_3 nachgewiesen werden¹⁴⁻¹⁷.

1.1.4.2. Noradrenalin und Adrenalin

Die Transmission der sympathischen Erregung erfolgt über die direkte Ausschüttung von Noradrenalin an den Endigungen der postsynaptischen sympathischen Neurone, bzw. durch die Freisetzung von Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark in den Blutstrom. Die Wirkung auf die entsprechenden Zielorgane erfolgt über G-Protein gekoppelte Katecholaminrezeptoren (adrenerge Rezeptoren). Diese werden entsprechend ihrer zellulären Wirkung und des Ansprechens auf äquimolare

Katecholamindosen sowie entsprechender Sympatholytika in mehrere Subtypen unterschieden¹⁸.

Hier sind einerseits die α -Adrenozeptoren zu nennen, die über eine Aktivierung der Phospholipase C (α 1-Rezeptoren) bzw. die Hemmung der Adenylatcyclase (α 2-Rezeptoren) wirken. Die α 1-Rezeptoren finden sich postsynaptisch in Zielorganen des peripheren autonomen Nervensystems, die α 2-Rezeptoren dagegen vornehmlich als Autozeptoren in den präsynaptischen Endigungen autonomer Nerven, jedoch auch in den peripheren Zielorganen des autonomen Nervensystems und im zentralen Nervensystem.

Die zweite Population adrenerger Rezeptoren stellen die β -Rezeptoren dar. Diese sind G-Protein gekoppelt und werden in 3 Subtypen (β 1- β 3) unterteilt. Sie vermitteln ihre Wirkung durch eine Aktivierung der Adenylatcyclase. β 1-Rezeptoren finden sich außerhalb des ZNS vornehmlich im Myokard, β 2-Rezeptoren hingegen hauptsächlich in der Leber, im Bronchialsystem und im Fettgewebe^{10,19}. β 3-Rezeptoren lassen sich im Fettgewebe, aber auch in Gefäßen und im Myokard nachweisen.

Die physiologische Wirkung der Adrenozeptoren hängt von der unterschiedlichen Verteilung der jeweiligen Rezeptoren im Effektorgewebe ab. In der Regel sind dort sowohl α - als auch β -Rezeptoren vorhanden, die meist eine antagonistische Wirkung entfalten. Damit hängt, unter physiologischen Bedingungen, die Katecholaminwirkung davon ab, welche Rezeptorpopulation im jeweiligen Organ überwiegt³.

1.1.4.3. Colokalisierte Transmitter

Weitere an der Signalübertragung im peripheren vegetativen Nervensystem beteiligte Botenstoffe sind Adenosintriphosphat (ATP), Stickstoffmonoxid (NO) und verschiedene Neuropeptide.

In einigen Systemen findet sich ATP als colokalisierte Transmitter gemeinsam mit Noradrenalin oder Azetylcholin in denselben Vesikeln und wird mit diesen freigesetzt. Es reagiert mit purinergen Rezeptoren der Effektormembranen. Beispiele hierfür sind die postganglionären noradrenergen Synapsen der glatten Muskulatur von Arteriolen und des Samenleiters.

Das NO ist der erste Vertreter einer Klasse von nicht vesikulär gespeicherten Transmittern im ZNS und peripheren vegetativen Nervensystem. Es führt an seinen Zielorganen zu einem Anstieg des intrazellulären zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP), hierüber vermittelt es unter anderem eine Dilatation der Widerstands- und der Koronargefäße^{20,21}.

In den Variositäten vieler vegetativer postganglionärer Neurone finden sich neben den klassischen Transmittern auch Neuropeptide. Dies ist zum Beispiel bei sympathischen sudomotorischen und parasympathischen sekretomotorischen Neuronen sowie den Neuronen der Arterien des erektilen Gewebes der Geschlechtsorgane der Fall²². Dort und in den noradrenergen postganglionären Neuronen von Blutgefäßen findet man neben Azetylcholin das vasoaktive intestinale Peptid (VIP)^{23,24}.

In den noradrenergen postganglionären Neuronen der Blutgefäße lässt sich das Neuropeptid Y (NPY) nachweisen^{25,26}. Dabei haben sie die jeweils gleiche Wirkung wie die colokalisierten klassischen Transmitter und verstärken diese. Eine Blockade der klassischen Transmitter beeinträchtigt ihre Wirkung jedoch nicht.

Den Neuropeptiden schreibt man vor allem bei der Aufrechterhaltung tonischer Effektorantworten mit langanhaltender, neuronaler Aktivierung eine Rolle zu (z.B. Konstriktion von Widerstandsgefäßen oder Vasodilatation von Gefäßen in erektilen Geweben)^{22,23}.

1.1.4.4. Transmitterwirkung auf kardialer Ebene

Die Auslösung der positiv chronotropen und positiv inotropen Effekte wird durch kardiale β -adrenerge Rezeptoren vermittelt, von deren drei Subtypen im Herzen die Subtypen β_1 u. β_2 vorherrschend sind. Sie sind dort gleichmäßig verteilt und liegen in den Ventrikeln etwa im Verhältnis 75:25% vor. Beide Rezeptoren sind an das Adenylatcyclase/cAMP-System (cAMP = zyklisches Adenosinmonophosphat) gekoppelt^{19,27,28}. Daneben lässt sich, in geringerer Dichte, auch der β_3 -Rezeptor nachweisen. Über ihn werden dort, am ehesten durch die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO)²⁹, vasodilatatorische und negativ dromotrope Effekte vermittelt. Er scheint somit einen Schutzmechanismus bei überschießender, adrenerger Stimulation darzustellen²⁷.

Weiterhin sind im Herzen α_1 - und α_2 -Rezeptoren nachweisbar, für beide sind jeweils drei Subtypen beschrieben worden. Im menschlichen Herzen ist überwiegend der α_1 -Rezeptor nachweisbar, dies jedoch deutlich seltener als die β -adrenergen Rezeptoren. Die Dichte der α_1 -Rezeptoren beträgt lediglich 10-15% der β -adrenergen Rezeptordichte, dementsprechend gering fällt auch der von ihnen vermittelte positiv inotrope Effekt aus^{14,30}.

Die Bindung von Azetylcholin erfolgt an postganglionäre muskarinerge Rezeptoren, von denen 5 Subtypen (M₁-M₅) kloniert und pharmakologisch identifiziert worden sind. Im menschlichen Herzen ist der M₂-Rezeptor dominierend und vermittelt die negativ-dromotropen Wirkungen. Die Zahl der M₂-Rezeptoren ist im Vorhof wesentlich höher als im Ventrikel¹⁶.

Eine direkt inhibierende Wirkung ergibt sich am Vorhofmyokard daraus, dass Azetylcholin die Herzfrequenz senkt und die Dauer des Aktionspotentials verkürzt. Als Folge davon wird der transsarkolemnale Ca^{2+} -Einstrom durch den L-Typ Ca^{2+} -Kanal vermindert und resultiert ein negativ inotroper Effekt³¹.

Daneben gibt es noch eine andere, indirekte Wirkungen, die sowohl für den Vorhof als auch für den Ventrikel zutrifft. Aktivierung von M2-Rezeptoren führen über ein Pertussistoxin insensitive G-Protein (Gi/Go) zur Hemmung der Adenylatcyclase und zur Verhinderung des Anstiegs von cAMP. Hierdurch wird ebenfalls der Ca^{2+} -Einstrom über den L-Typ Ca^{2+} -Kanal reduziert³².

1.2. Die autonome Innervation des Herzens

Das autonome Nervensystem nimmt Einfluss auf fast alle Aspekte der kardialen Funktion und ist von kritischer Bedeutung für die Aufrechterhaltung von Herzrhythmus und Leistung. Hierzu gehören die Herzfrequenz, atriale und ventrikuläre Refraktärzeit, der koronare Blutfluss, die Funktion der Herzklappen und die Sekretion vom atrialen natriuretischen Peptid (ANP)³³.

Traditionell ging man davon aus, dass im Bereich der Medulla oblongata und des Hypothalamus die wesentliche Signalverarbeitung erfolgt und die von dort ausgehenden Efferenzen auf ihrem Weg zum Erfolgsorgan keiner wesentlichen Beeinflussung mehr unterliegen³⁴.

Neueren Untersuchungen zufolge präsentiert sich die autonome Innervation des Herzens jedoch weit komplexer. Gerade auf deren "Endstrecke", d.h. im Bereich der thorakalen Ganglien und der organnahen Nervenverläufe, gibt es eine enge Vernetzung sowohl vagaler als auch sympathischer efferenter Neurone. Es zeigt sich hier eine Organisation der Efferenzen in verschiedene Ebenen von lokal abgrenzbaren und zum Teil konfluierenden Nerven- und Ganglienplexus, die untereinander ebenfalls reich vernetzt sind. An der Bildung der kardialen autonomen Plexus sind dabei, neben efferenten Fasern von Sympathikus und Parasympathikus, afferente Fasern und Interneurone beteiligt. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass der Zweck dieser Strukturen sich nicht in der reinen Weiterleitung im ZNS generierter Impulse erschöpft, sondern hier vielmehr eine vielfältige Integration von Reflexbögen auf lokaler, spinaler und zentraler Ebene existiert. Hieraus resultiert ein weitverzweigter Regelkreis, der in seiner Funktionalität weitaus komplexer zu sein scheint als es die Summe seiner Teile annehmen ließe, und wesentlichen Einfluss sowohl auf die kurzfristige „Schlag-für-Schlag“ Regulation der Herzaktion, als auch auf längerfristige Tonusänderungen der zentralen vegetativen Efferenzen nimmt (s. Abbildung 2)³³.

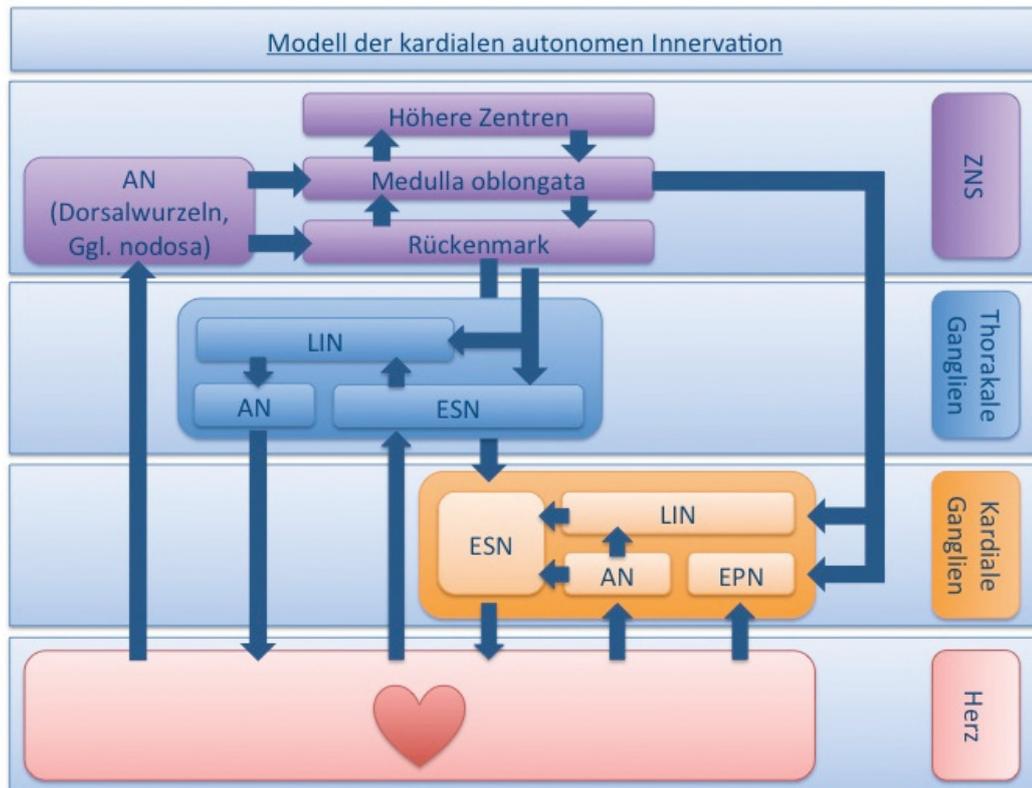


Abbildung 2: Schematisches Modell der kardialen autonomen Innervation (modifiziert nach Armour et al.³³), insbes. der komplexen Verschaltung in den Ganglien des intrinsischen kardialen Nervensystems (ICN) unter Beteiligung kardialer Afferenzen und lokaler Interneurone. (AN = afferente Neurone; LIN = lokale Interneurone; ESN = efferente sympathische Neurone; EPN = Efferente parasympatische Neurone; ZNS = zentrales Nervensystem)

1.2.1. Kardiale ganglionäre Nervenplexus

Die das Herz versorgenden extrinsischen Nerven gelangen mit den großen arteriellen und venösen Gefäßstraßen über die Herzhili zu ihrem Erfolgsorgan. Dabei erreichen sie über den arteriellen Teil hauptsächlich die Ventrikel, während die mit den venösen Gefäßen ziehenden Nerven sowohl die Vorhöfe als auch die Ventrikel versorgen. Am Herzen angelangt penetrieren die Nerven nicht unmittelbar ins Myokard, sondern tauchen zunächst ins Epikard ab, hierbei findet eine Aufspaltung in 7 Verläufe statt (Tabelle 1). Vom arteriellen Anteil des Hilus führen zwei Routen jeweils durch den linken und den rechten ventralen koronaren Sulcus zur ventralen Oberfläche der Ventrikel. Die über den venösen Anteil des Hilus eintretenden Nerven ziehen durch den anterioren interatrialen Sulcus und den dorsalen Sulcus zwischen der Wurzel der Vena cava superior (SVC) und rechten oberen Pulmonalvene (RSPV) zu den Vorhöfen, sowie über die ventrale und dorsale Oberfläche des linken Vorhofes (LA) und durch die linksatriale Nervenrinne zur dorsalen Oberfläche der Ventrikel. Nahe dieser Durchtrittspforten erreichen diese Nervenstraßen das Epikard und die hier

größtenteils in Form von Plexus organisierten Neurone des intrinsischen kardialen Nervensystems (ICN)³⁵⁻³⁷.

Hinsichtlich der Einteilung dieser Plexus gibt es verschiedene Versuche der systematischen Einteilung. Hierbei stellen die beiden Modelle von Armour³⁵ und Pauza³⁶ die wegweisenden Ansätze dar.

Nach Armour lassen sich 5 atriale und 5 ventrikuläre Plexus differenzieren, wobei diese jedoch teilweise ineinander übergehen. Die äußerst detaillierten Untersuchungen von Pauza unterscheiden dagegen nur 7 Plexus, deren Lokalisation weitestgehend mit der Beschreibung Armours korrespondiert (s. Abbildung 3). Übereinstimmend beschreiben beide Autoren die überwiegend atriale Konzentration der Ganglien des ICN (bis zu 85% aller kardialen Ganglien).

Beschrieben werden jeweils ein linker und rechter koronarer Subplexus, bestehend aus einem dichten Anteil von Neuronen im Bereich des Pulmonalarterienstammes und der Aorta ascendens, sowie einem dünneren Anteil im Bereich entlang des linken bzw. rechten Koronarsulcus. Diese beiden Plexus machen ca. 11% der kardialen Ganglien aus und versorgen die ventralen und lateralen Anteile des rechten und linken Ventrikels. Zudem ziehen einige postganglionäre Fasern des linkskoronaren Anteils zur inferioren Wand des linken Vorhofsohrs (LAA). Im Vergleich zeigte sich der linkskoronare Plexus dichter und komplexer vernetzt als der rechtskoronare.

Im Bereich des oberen interatrialen Sulcus befindet sich der ventrale rechtsatriale Subplexus, zumeist in einem ausgedehnten Fettpolster nahe des Herzhilus. Von ihm gehen hauptsächlich Fasern zur ventralen Oberfläche der Vorhöfe aus, woraus sich schließen lässt, dass dieser Plexus eine Rolle in der Innervation des Sinusknotens spielt. Weitere vereinzelte Fasern ziehen in den unteren Anteil des Vorhofseptums sowie zur inferioren Oberfläche des rechten Vorhofsohrs.

Der kleinste der hier beschriebenen Subplexus ist der ventrale linksatriale. Seine postganglionären Fasern erstrecken sich nur in seine unmittelbare Umgebung und nehmen in einzelnen Fällen Kontakt mit denen des linksatrialen ventralen Plexus auf.

Der linksdorsale Subplexus umfasst ca. 30% der Ganglien pro Herz. Die ihn erreichenden präganglionären Fasern tauchen im Bereich der Falte des LA (linksatriale Nervenrinne) vor der oberen linken Pulmonalvene (LSPV) in das Epikard ein, dabei zieht ein kleiner Teil dieser Fasern direkt weiter zum LAA. Der Großteil der postganglionären Fasern dieses Subplexus verlaufen durch den linksdorsalen Koronarsulcus und verteilen sich über die dorsale Fläche des linken Ventrikels. Ein weiterer kleiner Teil dieser Fasern zieht schräg herüber zur Crux

cordis, um dort, unter Beteiligung von Fasern des mittleren dorsalen Subplexus, ein komplexes Netzwerk auszubilden.

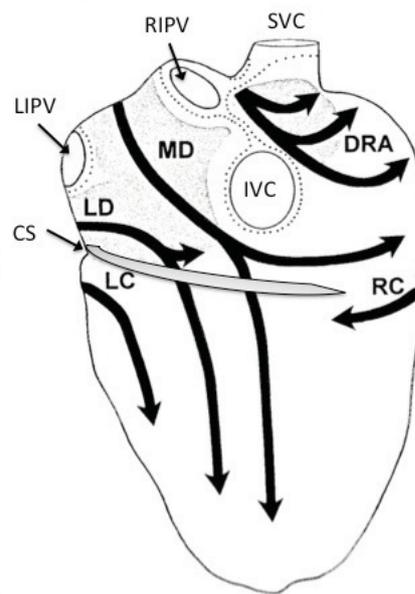
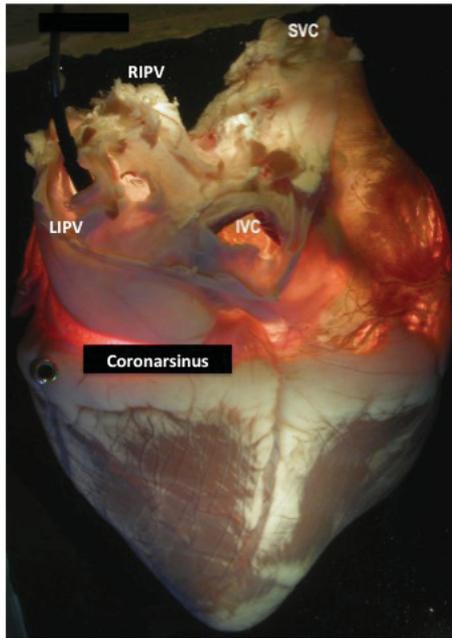
Nahe des Herzhilus, im Bereich des dorsalen linken Vorhofs, findet sich der ausgedehnte mittlere dorsale Subplexus. Seine postganglionären Fasern verzweigen sich weitläufig und erreichen dabei die dorsale Oberfläche beider Ventrikel, einige Fasern ziehen bis zur Crux cordis und bis hinauf zum rechten Herzohr, wo sie mit den postganglionären Neuronen des rechtsdorsalen Subplexus Kontakt aufnehmen. Darüber hinaus entsendet auch der mittlere dorsale Plexus einige Fasern, die in das Vorhofseptum penetrieren.

Ein letzter, der dorsale rechtsatriale Subplexus, ist in seiner Ausdehnung auf die dorsale und laterale Oberfläche des rechten Vorhofs beschränkt, macht dabei jedoch ca. 26% der Ganglien des ICN aus. Seine Fasern erreichen auch die Sinusknotenregion und die superioren Anteile des rechten Herzohres. In dieser Region bilden sie gemeinsam mit postganglionären Fasern des ventralen rechtsatrialen und rechtskoronaren Subplexus ein feines Netzwerk.

	Hilusanteil	Route	Zielregion
1	arteriell	linker ventraler Koronarsulcus	ventrale Ventrikeloberfläche
2		rechter ventraler Koronarsulcus	
3		anteriorer interatrialer Sulcus	LA & RA
4		dorsaler Sulcus zw. SVC u. RSPV	
5	venös	linksatriale Nervenrinne	
6		ventrale Oberfläche des LA	LA und dorsale Ventrikeloberfläche
7		dorsale Oberfläche des LA	

Tabelle 1: Übersicht der prox. Verläufe der über das Herzhilum eintretenden extrinsischen Nervenbahnen (nach Pauza et al.³⁶) und der von ihnen versorgten Areale. (SVC = V. cava superior, RSPV = obere rechte Pulmonalvene, LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof)

A - Ventrale Ansicht



B - Dorsale Ansicht

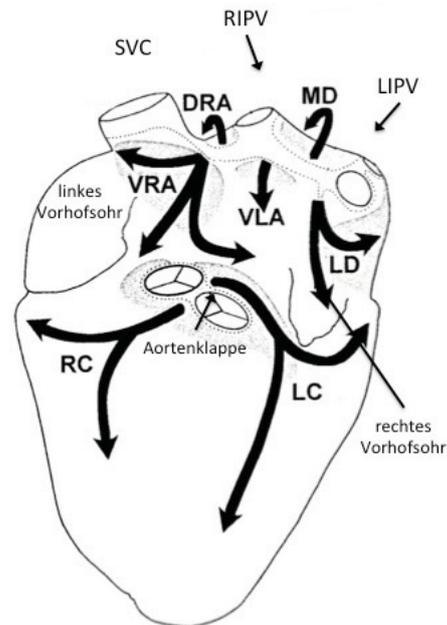
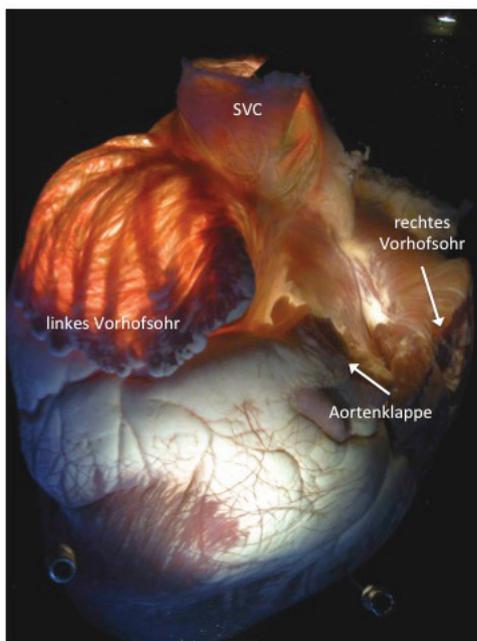


Abbildung 3: Verlauf der Nervenbahnen und Lokalisation der Subplexus des ICN (modifiziert nach Pauza et al.³⁶) mit exemplarischer Gegenüberstellung eines präparierten Schafherzens. Von besonderer Bedeutung für die Innervation des RA und der dort lokalisierten Elemente der kardialen Rhythmogenese und Konduktion sind der dorsale rechtsatriale und mittlere dorsale Subplexus. Nomenklatur der Subplexus (SP): DRA = dorsaler rechtsatrialer SP, LC = linkskoronarer SP, LD = linksdorsaler SP, MD = mittlerer dorsaler SP, RC = rechtskoronarer SP, VLA = ventraler linksatrialer SP, VRA = ventraler rechtsatrialer SP (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Prof. Pauza, Anatomisches Institut der Universität Kaunas, Litauen)

1.3. Kardiale Anatomie

1.3.1. Übersicht der Topographie des Herzens und seiner Projektion in der Bildgebung

Das Herz ist üblicherweise so im Mediastinum orientiert, dass zwei Drittel seiner Masse rechts der Mittellinie liegen und die Verlängerung seiner lange Achse durch die rechte Schulter und das linke Hypochondrium verläuft. Um diese lange Achse ist das Herz nach anterior rotiert.

Diese Ausrichtung der kardialen Strukturen bedingt die typische frontale Silhouette, welche sich im antero-posterioren Strahlengang des normalen Thoraxröntgens ergibt. Den rechten, annähernd vertikalen, Rand dieser Silhouette bildet das rechte Atrium, an das oben und unten die beiden Hohlvenen anschließen. Der untere Rand wird vom rechten Ventrikel gebildet, welcher sich horizontal, entlang des Diaphragmas, bis zum Apex hinzieht. Dort beginnt der linke Rand, welcher zum größten Teil vom linken Ventrikel gebildet wird. An seinem oberen Anteil ist auch das linke Atrium, insbesondere das linke Vorhofsohr, beteiligt. Darüber treten dann der Pulmonalarterienstamm und die nach rechts gerichtete Aorta ascendens hervor (Abbildung 4). Auch die intrakardialen Strukturen, wie Herzhöhlen und Klappen, lassen sich in dieser frontalen Projektion darstellen. Die Pulmonalklappe nimmt dabei eine superiore, die Trikuspidalklappe eine inferiore Position ein. Diese beiden Klappen des "rechten Herzens" werden durch ihre Entsprechungen des "linken Herzens", die weiter posterior liegen, voneinander getrennt. Die Klappen des linken Herzens werden durch eine fibröse Brücke verbunden, welche das Dach des linken Ventrikels bildet.

Betrachtet man dreidimensionale Rekonstruktionen von am lebenden Objekt gewonnenen Aufnahmen, so zeigt sich, dass die rechten Herzhöhlen anterior der linken Herzhöhlen gelegen sind und zudem die Vorhöfe jeweils rechts der entsprechenden Ventrikel liegen. Das gesamte Herz ist so im Körper orientiert, dass seine Achsen schräg zu denen des Körpers stehen. Ein sagittaler Schnitt durch die Körpermitte zeigt den rechten Ventrikel am weitesten anterior gelegen mit dem linken Atrium in posteriorer Position³⁸.

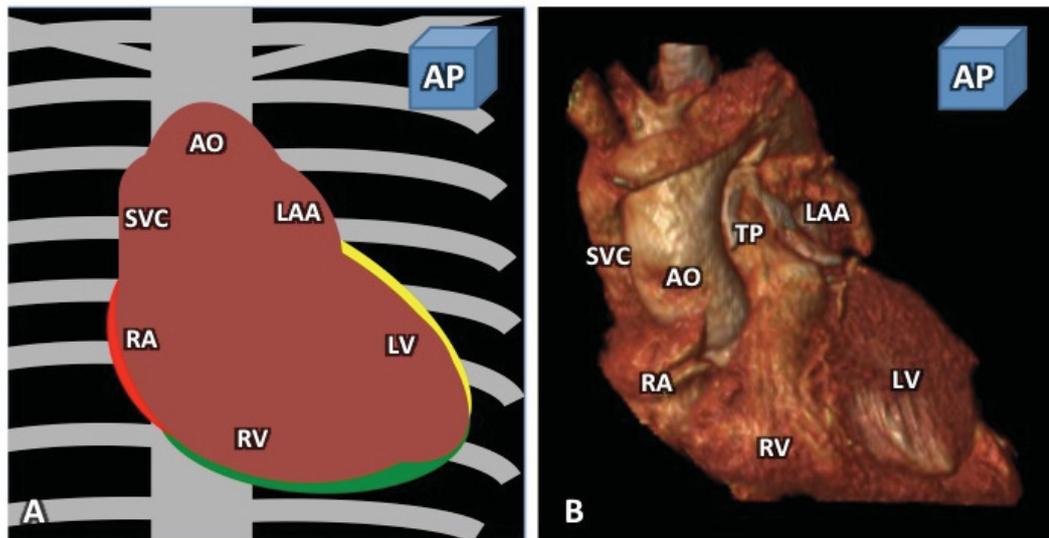


Abbildung 4: Topographie des Herzens in der radiologischen Bildgebung. A: Schematische Darstellung der konventionell-radiologischen Projektion des Herzens im antero-posterioren (AP) Strahlengang. (rot = rechter Vorhof; grün = Abgrenzung zum Diaphragma; gelb = linker Ventrikel) B: 3D-Rekonstruktion eines Herzens aus einem CT-Volumendatensatz, dargestellt in AP Orientierung. (CT-Bild zur Verfügung gestellt durch Y.C. Böring; Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der HHU Düsseldorf; SVC = V. cava superior; RA = rechter Vorhof; AO = Aorta thoracalis; TP = Truncus pulmonalis; LAA = linkes Vorhofsohr; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel)

1.3.2. Spezielle Anatomie des rechten Atriums

Das rechte Atrium lässt sich in Korpus, venösen Anteil, Vestibül und rechtes Vorhofsohr (RAA) einteilen. Gegen das linke Atrium wird es durch das Vorhofseptum abgegrenzt. Der Korpus des rechten Vorhofs lässt sich im fetalen Herzen nachweisen, ist beim Erwachsenen jedoch kaum noch vorhanden. Deutlich erkennbar hingegen ist das ausgedehnte Vorhofsohr mit seiner trabekularisierten Wand.

Die Begrenzung zwischen diesem stark trabekularisierten Bereich und dem glattwandigen, venösen Anteil des RA bildet die Crista terminalis (CT). Als solche bezeichnet man das bogenförmige Muskelband, welches am superioren Anteil des Septums entspringt und von dort, anterior des Ostiums der V. cava superior, zur lateralen Wand des RA läuft. Hier steigt die CT, sich nach posterior wendend, zum Ostium der V. cava inferior (IVC) ab. Dort zerfällt sie in eine Anzahl kleinerer Muskelstränge, die in Richtung des Ostiums des Coronarsinus (CS) weiter ziehen. Der mediale Ausgangspunkt der CT im Bereich des Septums entspricht der Insertion des von linksatrial herüberziehenden Bachmann-Bündels (Abbildung 5).

Der glattwandige Anteil des RA wird durch das Vestibül, welches die Ansatzlinie der Trikuspidalklappe stützt, und den venösen Sinus, in den sich die obere und untere Hohlvene sowie der Coronarsinus entleeren, gebildet. Der Coronarsinus verläuft im linken atrioventrikulären Sulcus. Im Falle der Persistenz einer, zwischen dem linkem Vorhofsohr und den linken Pulmonalvenen verlaufenden, linken superioren Vena cava, entleert sich diese fast immer in den Coronarsinus³⁸⁻⁴¹.

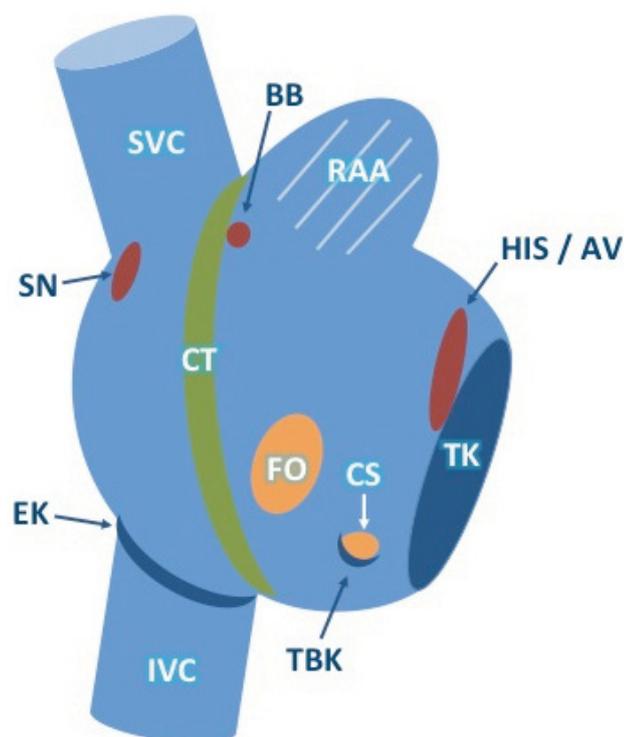


Abbildung 5: Schematische Innenansicht des RA unter Berücksichtigung für die Elektrophysiologie relevanter Landmarken. (SVC = V. cava superior, BB = Bachmannsches Bündel, SN = Sinusknoten, RAA = rechtes Vorhofsohr, CT = Crista terminalis, HIS / AV = AV-Knoten u. His-Bündel, FO = Foramen ovale, TK = Trikuspidalklappe, CS= Coronarsinus, TBK = Thebesische Klappe, EK = Eustachische Klappe, IVC = V. cava inferior)

2. Methodik

2.1. Tiermodell

Art und Umfang des Tierversuchsvorhabens wurden nach § 8 Abs. 1 des Tierschutzgesetzes durch die Bezirksregierung Köln genehmigt (Antragsnummer 1202G2F) und unterlagen der Kontrolle der Tierschutzbeauftragten. Die Beschaffung, Haltung und veterinärmedizinische Betreuung der Tiere oblag dem Institut für Versuchstierkunde des Universitätsklinikums Aachen.

Als Versuchsobjekte dienten 16 weibliche Merino-Mix Schafe mit einem mittleren Gewicht von $73,4 \pm 10,9$ kg. Alle Tiere waren zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung nicht trächtig und ohne Anhalt für relevante gesundheitliche Beeinträchtigungen.

Wesentlich für die Wahl dieser Spezies war die weitestgehende Übereinstimmung der kardialen Anatomie und Physiologie mit der des Menschen⁴²⁻⁴⁴.

Trotz guter Erfahrungen mit dem Hundemodell erschien der hohe Aufwand für Beschaffung und Haltung dieser Spezies, angesichts der relativ kurzen Versuchsdauer pro Tier und der Anzahl der benötigten Tiere, nicht angemessen.

Aufgrund der Beobachtungen während der vorangegangenen Versuche in unserem Institut⁴⁵ entschieden wir uns gegen ein Schweine-Modell, da diese aufgrund des erfahrungsgemäß geringen Vagotonus und einem ausgeprägten Ansprechen auf adrenerge Stimuli ebenfalls nicht gut geeignet erschienen.

Da Schafe bereits im Rahmen anderer, sowohl allgemeiner elektrophysiologischer⁴⁶⁻⁴⁸, als auch spezifischer neurophysiologischer⁴⁹⁻⁵¹ Fragestellungen erfolgreich Verwendung gefunden hatten und für unser Vorhaben aufgrund der ausgewogenen elektrophysiologischen Eigenschaften geeignet erschienen, entschieden wir uns für dieses Modell.

2.2. Vorbereitung der Tiere, Narkose und Instrumentalisierung

Gemäß der veterinärmedizinischen Vorgaben wurden die Tiere vor Versuchsbeginn 3 bis 5 Tage in Stallhaltung (Hell-/Dunkelrhythmus von 12 Stunden) belassen, um eine ausreichende Anpassung und einheitliche Ausgangsbedingungen zu gewährleisten. Die Ernährung erfolgte mittels Alleinfutter und Flüssigkeit ad libitum. Die Narkoseeinleitung und Vorbereitung erfolgte durch Mitarbeiter des Instituts für Versuchstierkunde. Nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz erfolgte die Einleitung der Narkose durch die

intramuskuläre Injektion von 0,05-0,1mg/kgKG des Thiazinamins Xylazin (Rompun®). Nach Wirkungseintritt wurden die Tiere mit einem intravenösen (i.v.) Zugang via Ohr- oder Halsvene versehen, über den eine Initialdosis von ca. 20mg/kgKG Pentobarbital (Narcoren®) verabreicht wurde. Bei Einsetzen der Narkose erfolgten die endotracheale Intubation sowie die Anlage von Blasenkatheter und Magensonde. Leisten, Hals und Brustbereich der Tiere wurden rasiert und gereinigt, um ein steriles Vorgehen bei der Gefäßpunktion zu ermöglichen und das Anbringen von Elektroden zu erleichtern.

Anschließend wurden die Tiere unter Aufrechterhaltung der Narkose mittels Narcoren und manueller Beatmung in den Versuchsraum verbracht. Dort wurde mit der volumenkontrollierten maschinellen Beatmung mittels eines Narkosegerätes (Sulla, Fa. Dräger) begonnen (FiO₂ 20%, Zugvolumen 650-850ml, Atemfrequenz 12–16min⁻¹). Zur Aufrechterhaltung der Narkose und Analgesie wurde den Tieren kontinuierlich Fentanyl mit einer Rate von 0,8µg/kgKG/min verabreicht, ferner erfolgten Bolusgaben von 10mg/kgKG Pentobarbital alle 30 – 45 min. Als Trägerlösung und zur Aufrechterhaltung eines ausgeglichen Volumenstatus erfolgte die Gabe einer 0,9% Natriumchlorid-Lösung mit einer Rate von 60 ml/h.

Während der gesamten Versuchsdauer wurden 12-Kanal-EKG, periphere O₂-Sättigung (SpO₂) und der invasiv gemessene arterielle Blutdruck erfasst und überwacht. Zur Sicherstellung einer ausreichenden Narkosetiefe wurden regelmäßig Reflexprüfungen durchgeführt.

Bereits bei Versuchsbeginn wurde das Versuchstier mit einem Paar selbsthaftender Defibrillationselektroden ausgestattet (Physio-Control QuickCombo®, Medtronic GmbH, Meerbusch) und an einer tragbaren Monitor/Defibrillator-Einheit angeschlossen (Physio-Control Lifepak 12®, Medtronic GmbH, Meerbusch), um im Falle einer auftretenden Herzrhythmusstörung zu jedem Zeitpunkt der Untersuchung eine umgehende elektrische Kardioversion bzw. Defibrillation sicherzustellen. Aufgrund der speziellen kielförmigen Anatomie des Thorax beim Schaf war eine übliche Positionierung der Elektroden sternal und apikal bzw. anterior und posterior nicht möglich, stattdessen platzierten wir die Elektroden jeweils links- und rechtslateral.

Am narkotisierten Tier erfolgte die Punktion der Femoralgefäße. Es wurden jeweils beide Vv. femorales, sowie die rechte V. jugularis punktiert und mit mehreren Schleusen (AVANTI®, Cordis Corporation, Waterloo, Belgien) versehen (Tabelle 2). Über eine weitere, in der A. femoralis platzierte Schleuse wurde, in Analogie zu dem im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen üblichen Standardverfahren, ein Lumenkatheter in das Cavum des linken Ventrikels eingebracht. So wurde mittels einer arteriellen Druckmessung die

kontinuierliche hämodynamische Überwachung der Tiere sichergestellt. Um thrombembolische Ereignisse zu vermeiden, wurde nach erfolgreicher Kanülierung des Versuchstiers ein intravenöser Bolus von 5000IE unfraktioniertem Heparin verabreicht. Die weitere Antikoagulation erfolgte mittels Heparin-Boli im Intervall. Die Bestimmung der körperrgewichtsadaptierten Heparindosis erfolgte durch die Messung der „activated clotting time“ (ACT, Zielbereich 300 – 400s).

Entsprechend des bei klinischen elektrophysiologischen Untersuchungen üblichen Vorgehens wurden über die Gefäßschleusen unter Röntgenkontrolle Elektrodenkatheter (Cordis Webster Corp., CA, USA) an verschiedene Lokalisationen im rechten Vorhof und rechten Ventrikel vorgebracht (Abbildung 6).

Lokalisation	Schleuse	Katheter	Zweck
V. jug. int. rechts	8 F	Elektrodenkatheter	Signalableitung CS
V. fem. rechts	10 F	Mappingkatheter	Mapping/Ablation
	8 F	Elektrodenkatheter	Signalableitung HRA
V. fem. links	8 F	Elektrodenkatheter	Signalableitung HIS-Bündel
	8 F	Elektrodenkatheter	Signalableitung RV
A. fem. links	8 F	Pigtail-Katheter	LV-Druckmessung

Tabelle 2: Übersicht der Instrumentierung der Versuchstiere. Für die Sondierung des Coronarsinus wurde der juguläre Zugangsweg gewählt, da sich dieser aufgrund der anatomischen Gegebenheiten beim Schaf als besonders geeignet erwies. Die Platzierung der übrigen Katheter erfolgte über den konventionellen, femoralen Zugangsweg. (V. jug. int. = V. jugularis interna; V./A. fem. = V./A. femoralis; F = Schleusendurchmesser in French (1F = 0,33mm); CS = Coronarsinus; HRA = hohes rechts Atrium; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel)

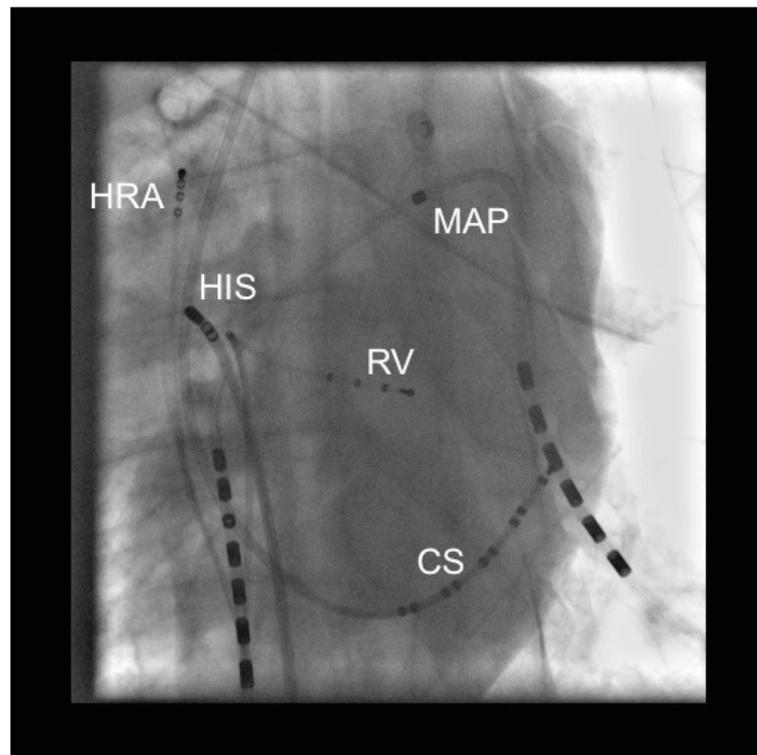


Abbildung 6: Schematische Darstellung der Katheterplatzierung am Beispiel eines unserer Versuchstiere. Nicht dargestellt ist der Pigtail-Katheter in LV. (HRA = hohes rechtes Atrium; HIS = His-Bündel; RV = rechter Ventrikel; CS = Coronarsinus; MAP = Mapping-Katheter)

2.3. Elektroanatomisches Mapping

Der zur Durchführung der Versuche benutzte Katheterarbeitsplatz bestand aus einer monoplanen Durchleuchtungseinheit mit digitalem Flachbilddetektor (Axiom Artis, Siemens Healthcare AG, Erlangen) und einem Messplatz mit der Möglichkeit zur Darstellung und Aufzeichnung des fluoroskopischen Bildmaterials sowie der Überwachung und Aufzeichnung der Vitalparameter des Versuchstieres, incl. der periinterventionell abgeleiteten invasiven Druckmessungen, des 12-Kanal Oberflächen-EKG und intrakardialen Elektrogramme (Axiom Sensis, Siemens Healthcare AG, Erlangen). Für das Oberflächen-EKG wurde ein 0,01–250 Hz Bandpassfilter und für die intrakardialen Elektrogramme ein 30–250Hz Bandpassfilter verwendet.

Für das 3 dimensionale (3D) elektroanatomische Mapping des rechten Vorhofs kam das Carto® System (Biosense Webster Inc., Waterloo, Belgien) zum Einsatz. Derartige, so genannte 3D Mapping Systeme, entsprechen heute dem „Goldstandard“ in der Charakterisierung der kardialen Elektrophysiologie von Patienten mit komplexen Herzrhythmusstörungen. Sie ermöglichen, durch die Kombination des konventionellen endokardialen Mappings mit einer räumlich

hochauflösenden Positionsbestimmung des Mappingkatheters in einem magnetischen Feld, die Rekonstruktion des räumlichen und zeitlichen Verlaufs der kardialen Erregung⁵²⁻⁵⁴. Das Carto® System setzt sich zusammen aus einem sog. „location pad“, bestehend aus einem triangulären Rahmen, an dem in gleichen Abständen drei Elektromagnete angebracht sind. Diese emittieren aufgrund des Betriebs mit unterschiedlicher Wechselspannung Magnetfelder verschiedener, geringer Intensität (5×10^{-5} – 5×10^{-6} Tesla). Weiterer Bestandteil des Systems ist ein mit einer passiven Magnetspule ausgestatteter Mappingkatheter (NavStar®, Biosense Webster, Waterloo, Belgien). Je nach Lagebeziehung zu den unterschiedlich starken Magnetfeldern wird in der Sensorspule des Katheters ein anderer Strom erzeugt, worüber die zum System gehörende Workstation die Position der Katheterspitze im Raum errechnen kann (Abbildung 7)⁵⁵. Zur exakten räumlichen Lokalisation des Mappingkatheters und um etwaige Lageveränderungen des Patienten in Bezug auf das „location pad“ erfassen und ggf. korrigieren zu können, wird zusätzlich eine selbstklebende Referenzspule (RefStar®, Biosense Webster, Waterloo, Belgien) verwendet, welche am Thorax der Versuchstiere befestigt wurde. Die Katheterposition innerhalb des Magnetfelds wird dem Untersucher in Echtzeit über ein graphisches Interface im Katheterlabor dargestellt.

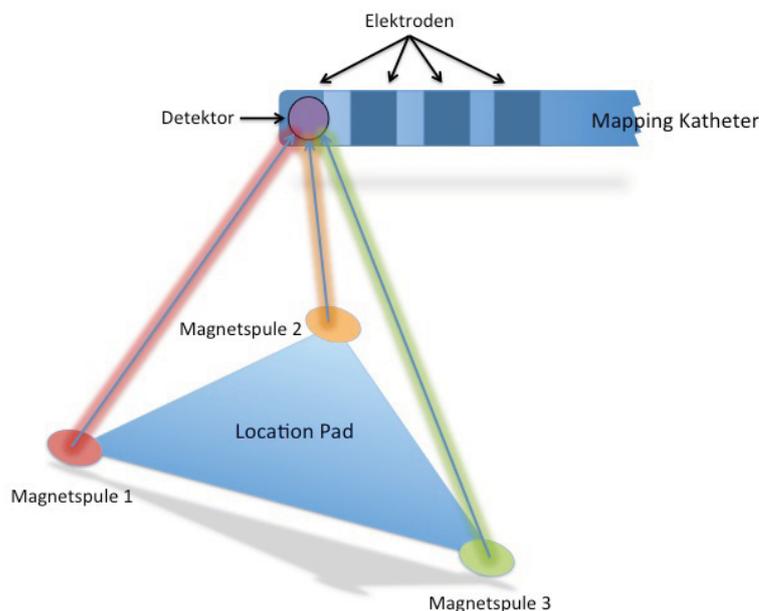


Abbildung 7: Prinzip der Positionsbestimmung des Carto® Systems. Schemazeichnung der Spitze des Mappingkatheters mit dem integrierten elektromagnetischen Detektor, sowie der unterschiedlichen Magnetfelder (farbige Pfeile) die von den drei Spulen des „Location Pad“ emittiert werden. Dies ermöglicht die räumliche Einordnung der Lage der Katheterspitze mittels Triangulation (s.a. Gepstein et al.⁵⁵).

Bei Versuchsbeginn erfolgte mittels dieser Technik zunächst die Erstellung der elektroanatomischen Karte des rechten Vorhofs. Hierzu wurden über den Mappingkatheter zahlreiche anatomische Referenzpunkte im RA gesetzt, aus diesen Punkten errechnete das Carto® System ein 3D-Modell des rechten Vorhofs. Zudem wurden mit dem Mappingkatheter die untere und obere Hohlvene sowie der Coronarsinus aufgesucht und im Map dargestellt. Die Trikuspidalklappe konnte anhand der charakteristischen lokalen Elektrogramme aufgesucht und im Map markiert werden. Dieses Verfahren wurde im Rahmen unserer explorativen Studie so lange fortgesetzt bis ein vollständiges dreidimensionales Modell, entsprechend einem „Ausgusspräparat“ dieser Herzkammer, vorlag (Abbildung 8).

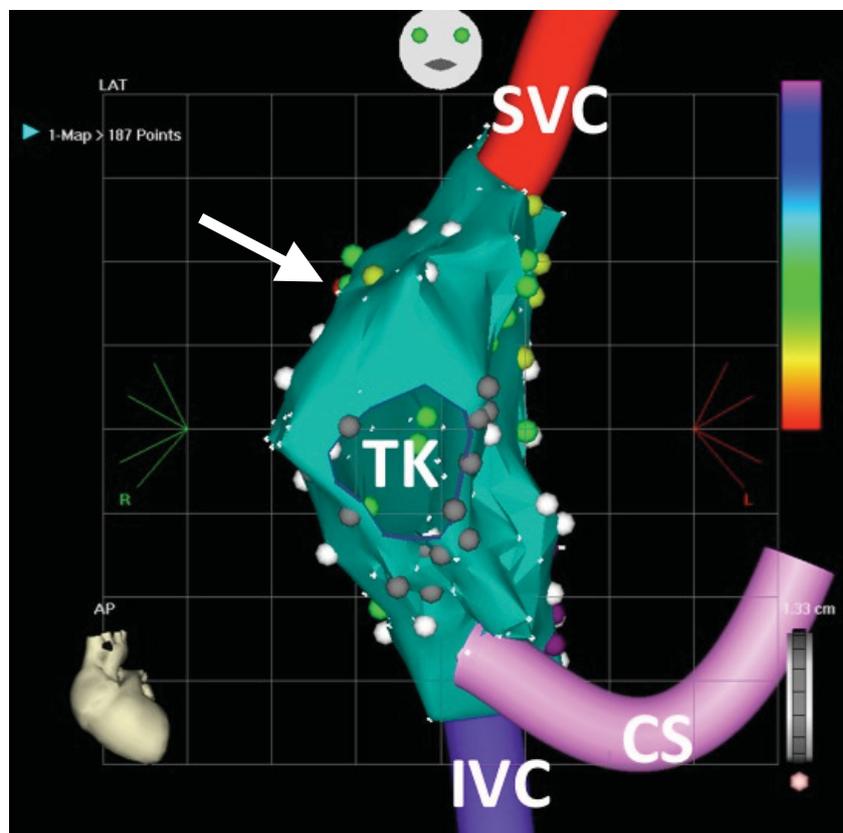


Abbildung 8: Bsp. einer 3D-Rekonstruktion des rechten Vorhofs und der sich anschließenden Gefäße mittels des Carto® Systems in einer AP Projektion. Die Punkte markieren Orte, an denen eine Neurostimulation erfolgte und sind entsprechend der jeweiligen Stimulationsantwort farblich markiert. Der Sinusknoten (roter Punkt, halb verdeckt) ist durch einen weißen Pfeil markiert (Stimulationspunkte: grau = Trikuspidalklappenannulus, weiß = kein Stimulationseffekt, grün = Vorhofflimmern, gelb = positive Chronotropie, violett = negative Dromotropie; Anatomische Landmarken: SVC = V. cava superior; IVC = V. cava inferior; TK = Trikuspidalklappe; CS = Coronarsinus).

Für jeden der hierfür akquirierten Punkte wurde zudem ein lokales Elektrogramm abgeleitet und im Carto® System gespeichert. Regionen, in denen fraktionierte Elektrogramme als möglichen Hinweis auf neuromyokardiale Interferenzen bzw. Effekte mittels Hochfrequenzstimulation (HFS, siehe unten) beobachtet werden, konnten mittels dieses Systems farbkodiert dokumentiert und so in der entsprechenden anatomischen Lokalisation später erneut aufgesucht werden. Bei der Erstellung eines simultanen Aktivierungsmappings wird die lokale Aktivierungszeit an jedem Ort des Vorhofs in Relation zu einem Referenzelektrogramm farbkodiert (Abbildung 9). Als Referenz diente in unserer Versuchsreihe das Signal eines CS-Katheters. Die rote Farbe kennzeichnet die früheste Aktivierung innerhalb eines gewählten Zeitfensters. Das Aktivierungsmap zeigt im gesunden rechten Vorhof ein kontinuierliches Muster der Aktivierung (rot-gelb-grün-blau-violett-rot), welches unter einer pharmakologischen Modulation der adrenergen und/oder muscarinergen Steuerung der atrialen Funktion modifiziert wird und somit eine partielle Charakterisierung der Veränderungen der sympathischen und parasymphatischen kardialen Steuerung während der Untersuchung ermöglichen kann.

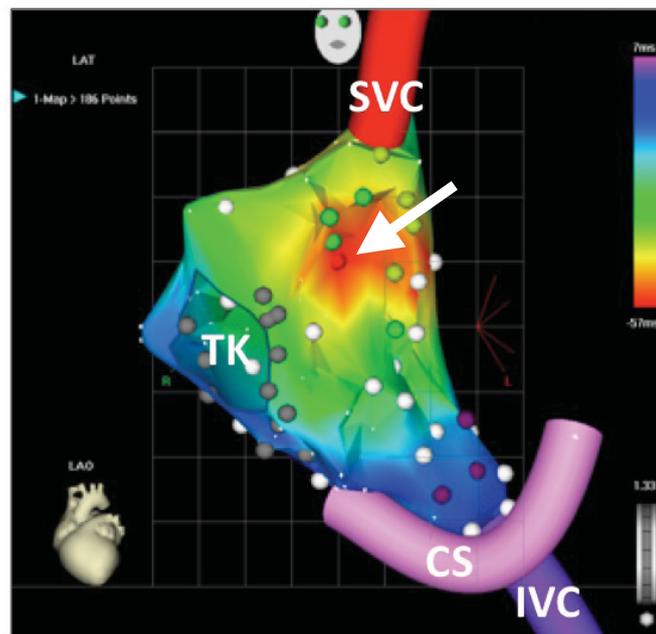


Abbildung 9: Aktivierungsmap des rechten Atriums in einer LAO Projektion mit farbkodierter Darstellung des Erregungsverlaufes von rot (früh) bis violett (spät). Die Lage des Sinusknotens (roter Punkt) wird durch einen weißen Pfeil angezeigt. Die Neurostimulationspunkte sind nach dem gleichen Schema wie in Abb. 8 aufgetragen (Stimulationspunkte: grau = Trikuspidalklappenannulus, weiß = kein Stimulationseffekt, grün = Vorhofflimmern, gelb = positive Chronotropie, violett = negative Dromotropie; Anatomische Landmarken: SVC = V. cava superior; IVC = V. cava inferior; TK = Trikuspidalklappe; CS = Coronarsinus).

2.4. Ferngesteuerte magnetische Katheternavigation

Um die Präzision und die Wiedererreichbarkeit einer Zielstruktur weiter zu verbessern, erfolgte ergänzend die Untersuchung mittels der erweiterten Nutzung eines magnetischen Navigationssystems (Niobe®, Stereotaxis Inc., St. Louis (MO), USA). Dieses System ermöglicht mittels zweier beweglicher Festkörpermagneten die vektorbasierte Ausrichtung spezieller ferromagnetisch ausgerüsteter Katheter sowie über eine elektronische Manipulatoreinheit deren Vorbringen und die freie Rotation im Patienten. Über ein spezielles Interface ermöglicht die Kombination dieser Eigenschaften, in Zusammenspiel mit entsprechenden 3D-Modellen des Herzens, die Kontrolle der Katheterlage im Patienten und eine ferngesteuerte, vollautomatische Navigation nach dem point-and-click Prinzip auch ohne ständige fluoroskopische Kontrolle. Dabei war durch ein entsprechendes technisches Upgrade (Carto RMT®, Biosense Webster Inc., Waterloo, Belgien) die Integration dieser Möglichkeiten in das Carto® System möglich (Abbildung 10)⁵⁶. Auf Grund der komplexen Anforderungen an die Anwendung dieses Systems sowie aus Kostengründen wurde die Anwendung dieser Technik auf eine Subgruppe der untersuchten Tiere (n=5) begrenzt.

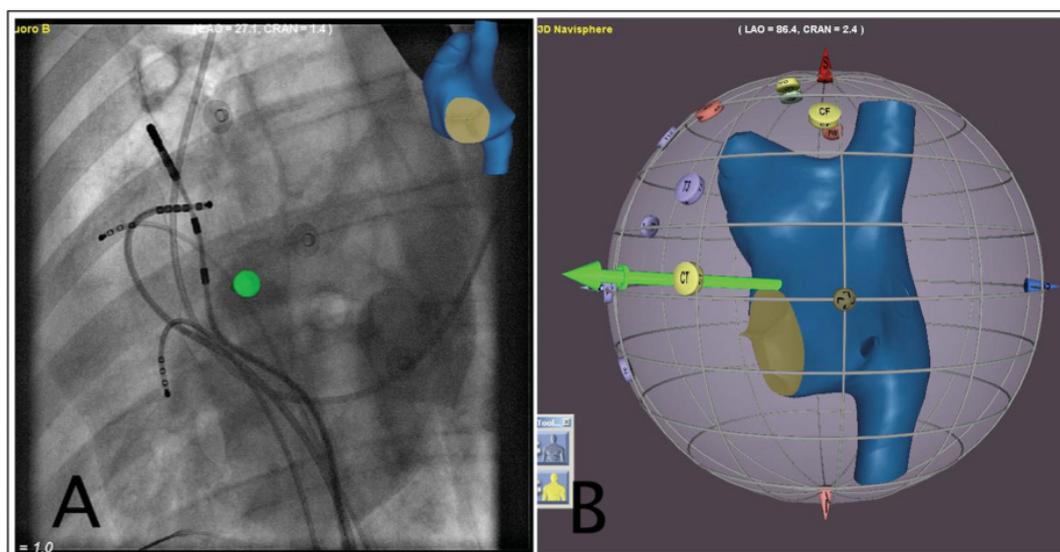


Abbildung 10: Graphisches Interface des Stereotaxis Niobe® Systems, am Beispiel eines unserer Versuchstiere. A: Projektion des Navigationsvektors (grün) in das fluoroskopische Bild. B: 3D-Modell des RA mit Darstellung des Navigationsvektors (grün).

2.5. Elektrische Stimulation des kardialen Nervensystems

Die Stimulation der epimyokardial verlaufenden Bestandteile des kardialen Nervensystems erfolgte mittels einer speziellen externen Einheit (Grass S-88 Dual Output Stimulator, Astro-Med Inc., Warwick, USA) über den Mappingkatheter. Um hierbei eine myokardiale Stimulation zu vermeiden, kam

ein etabliertes Protokoll zur selektiven intrakardialen Hochfrequenzstimulation (HFS) zur Anwendung⁵⁷. Hierbei wurden die hochfrequenten Signale zur Neurostimulation in einem Abstand von 20ms an ein Schrittmachersignal gekoppelt, so dass sie in die atriale Refraktärphase fielen (Tabelle 3, Abbildung 11). Die Stimulation wurde jeweils für 30 Sekunden aufrechterhalten, zwischen den einzelnen Stimulationen wurde eine Pause von mindestens einer Minute eingehalten.

Um eine mögliche Beeinflussung des Stimulationsergebnisses durch auf- oder absteigende Spannungsreihen zu verhindern, erfolgte die Stimulation mit zufällig variierten Spannungen zwischen 10 und 30 Volt. Da in unserem Versuchsaufbau die vom Stimulator abgegebenen Spannungen mehrere apparative Instanzen durchlaufen mussten, kam es auf der Strecke bis zum Stimulationskatheter zu einer relevanten Änderung der Spannung. Um diese zu erfassen, wurde die effektiv ankommende Stimulationsspannung mit einem Oszilloskop gemessen. Aufgrund dieser Messungen fassten wir die Stimulationsspannungen in drei Gruppen mit niedriger (5-6V), mittlerer (11-22V) und hoher (26-32V) Voltzahl zusammen.

Zur Erfassung der Auswirkungen auf die atrioventrikuläre (AV) Überleitung wurde an den Stimulationspunkten durch inkrementelles atriales Pacing mittels eines programmierbaren Stimulators (UHS 20, BIOTRONIK SE & Co. KG, Berlin) der Wenckebach-Punkt vor und während selektiver Neurostimulation bestimmt.

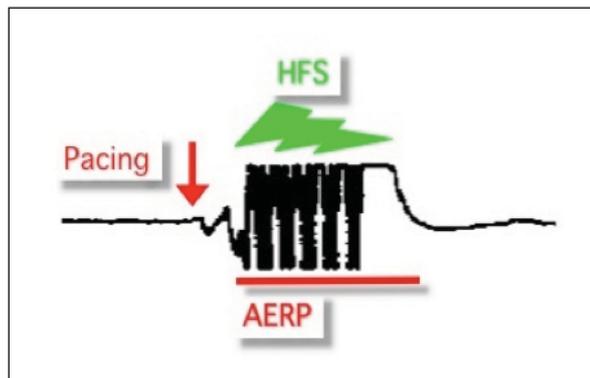


Abbildung 11: Schematische Darstellung des Stimulationsmodus. Auf einen initialen Impuls (Pacing, roter Pfeil), der eine atriale Depolarisation auslöst, erfolgt in der dann folgenden atrialen Refraktärphase (AERP = atriale effektive Refraktärphase, roter Balken) die Applikation eines Hochfrequenzimpulses (HFS = Hochfrequenzstimulation, grüner Pfeil), welcher zur Depolarisation der kardialen Neurozyten eingesetzt wurde.

Kanal	Parameter	Einstellung
S ₁	rate	1,8 Hz
S ₂	delay	20 ms
	rate	200 Hz
	pulse duration	2 ms
	train duration	50 ms

Tabelle 3: Stimulationsparameter für die Neurostimulation. Über den Kanal S1 erfolgte das atriale Pacing mit einer Frequenz von 1,8Hz (ca. 108 Schlägen pro Minute), über den Kanal S2 folgte mit einer Verzögerung von 20ms die Hochfrequenzstimulation mit 200Hz und einer Dauer der einzelnen Impulse von 2ms über einen Zeitraum von 50ms. Die Stimulationsspannung wurde entsprechend dem Versuchsprotokoll variiert.

2.6. Definition autonomer Effekte und Datenerhebung

Ziel der Versuchsreihe war die Auslösung autonom vermittelter kardialer Reflexe. Um diese erfassen zu können, erfolgte die Überwachung und Aufzeichnung der intrakardialen Elektrogramme an den o.g. Positionen, des 12-Kanal-Elektrokardiogramms (EKG) und des arteriellen Drucks. Um hier relevante Änderungen zu erfassen wurde wie folgt verfahren:

Vor und nach jeder Stimulation wurde die Zykluslänge (ZL) über 10 RR-Intervalle gemittelt, ferner erfolgte einmalig die exemplarische Bestimmung der PQ- und QT-Zeit im Oberflächen-EKG während eines repräsentativen Zyklus. Zur Detektion einer möglichen Modifikation der linksventrikulären Inotropie wurden die invasiv gewonnenen Druckkurven genutzt, ein Anstieg des arteriellen systolischen Blutdruckes von mindestens 10mmHg und/oder ein visuell erkennbarer Anstieg der Anstiegsteilheit der Druckkurve wurde als eine Stimulation sympathischer Nervenfasern gewertet.

Im Falle des Auftretens einer relevanten Verkürzung der Zykluslänge wurde deren Verlauf nach Stimulationsende beobachtet. Hierzu erfolgte eine engmaschige Messung der Zykluslängen über einen Zeitraum von 40 Sekunden nach Stimulation.

Um die zugrunde liegenden Mechanismen der beobachteten Effekte weiter zu spezifizieren erfolgte explorativ eine Reversibilitätstestung durch eine Parasympathikolyse mittels einer pharmakologischen Blockade muscarinerger Rezeptoren (Gabe von Atropin, 3mg Bolus i.v.) bzw. der Hemmung der adrenergen Modulation des Herzens mittels einer pharmakologischen β -Rezeptorenblockade (Propranolol; 0,2mg/kgKG i.v.).

2.7. Katheterablation

Um die Auswirkungen einer Beseitigung der in den Zielregionen ausgelösten Effekte zu untersuchen erfolgte die Katheterablation mittels lokaler Radiofrequenzstromapplikation (Stockert RF Generator, Biosense Webster, Waterloo, Belgien).

Die Energieabgabe wurde bis auf maximal 100 Watt titriert, damit die an der Elektrode gemessene Temperatur $<50^{\circ}\text{C}$ blieb (40 Sekunden Impulsabgabe). Die Energieabgabe wurde sofort beendet, wenn die Temperatur 50°C überschritt oder ein plötzlicher Impedanzanstieg $> 10\Omega$ auftrat.

Die Wahl des Ablationsortes wurde in Abhängigkeit der Charakteristika (1.) des elektroanatomischen Mappings, (2.) des Effektes der Neurostimulation, sowie (3.) der vor dem Hintergrund vorangegangener anatomischer Untersuchungen erwarteten Zielregion von einem in der kardialen Neuro- und Elektrophysiologie langjährig erfahrenen Untersucher festgelegt.

2.8. Histologische Analyse

Bei einer Auswahl der untersuchten Herzen ($n=4$) erfolgte eine histologische Analyse der rechtsatrialen autonomen Innervation. Hierzu wurden die entsprechenden Organe direkt nach Versuchsende durch einen Mitarbeiter des Instituts für Anatomie entnommen und durch Kryofixation konserviert.

Die weitere Aufbereitung erfolgte durch Prof. Pauza am anatomischen Institut der Universität Kaunas (Litauen). Dorthin wurden die gefrorenen Organe unter Kühlung mit Trockeneis versandt. Analog zu der von Pauza et al. entwickelten Methodik³⁶, erfolgte nach der weiteren Präparation der Organe eine Färbung für Azetylcholinesterase. An den so vorbereiteten Herzen konnten die gefärbten Neurone unter dem Mikroskop ausgezählt und vermessen werden. Zur anatomischen Einordnung der Lage und Beziehungen der Neurone wurde von Pauza et al. ein aufwändiges Koordinatensystem entwickelt, in das die Ergebnisse dieser Untersuchung übertragen wurden.

Die histologische Aufbereitung der entnommenen Schafherzen erbrachte eine detaillierte Darstellung der vegetativen Innervation des rechten Atriums. Aufgrund des hohen Aufwands und unserer limitierten Ressourcen, beschränkten wir die quantitative Analyse auf das Sinusknotenareal. Ausgangspunkt dieser Beurteilung war die im Rahmen der Versuche beobachtete Verteilung der Stimulationspunkte (Abbildung 23).

2.9. Statistik

Alle Variablen sind als Mittelwerte \pm 1-fache Standardabweichung, Zähler (n) oder Prozentwerte angegeben. Zum Vergleich der Zykluslängen sowie AWB-Punkte vor (Kontrolle) und nach SNS wurde der gepaarte t-Test verwendet. ANOVA wurde benutzt, um die Abhängigkeit der beobachteten vagalen sowie sympathischen Effekte von der Stimulationsspannung auf Signifikanz zu überprüfen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Auswertung wurde mittels des Statistikprogrammes Graphpad Instat® (GraphPad Software Inc., La Jolla, USA) durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Elektroanatomisches Mapping

Zur Erstellung des 3D-Modells des RA wurden mittels des Carto® Systems durchschnittlich 227 ± 89 elektroanatomische Referenzpunkte pro Tier akquiriert, so dass eine möglichst genaue Repräsentation des RA in unserem 3D-Modell gewährleistet war. Hierfür wurde, einschließlich einer initialen Lernkurve, eine Untersuchungszeit von ca. 45 Minuten benötigt.

Im Bereich des inferioren septalen Atriums ergab sich mittels der initial verwendeten manuellen Katheterführung häufig eine instabile Katheterlage. Diese konnte durch im Rahmen der Lernkurve gewonnene Erkenntnisse und den Einsatz optimierter Schleusensysteme, sowie die stereotaktische Katheternavigation verbessert werden. Hierdurch konnte neben dem elektroanatomischen Mapping insbesondere auch die Neurostimulation verbessert werden.

3.2. Neurostimulation

Die Anwendung unseres Stimulationsprotokolls führte bei allen durchgeführten Untersuchungen zu reproduzierbaren, vegetativ vermittelten physiologischen Reaktionen, entsprechend den definierten Auswirkungen auf Herzfrequenz und Blutdruck. Ähnlich wie beim elektroanatomischen Mapping konnte bei allen Versuchstieren die Charakterisierung des gesamten RA durchgeführt werden.

Hierfür wurde, einschließlich der initialen Lernkurve, eine Untersuchungszeit von ca. 6 Stunden, zuzüglich entsprechender Protokolle z.B. zur Charakterisierung einer Dosis-Wirkungsbeziehung benötigt. Zur Erstellung dieser Landkarte wurde an durchschnittlich 96 ± 58 Punkten eine Hochfrequenzstimulation durchgeführt.

Da die Neurostimulation einen erheblichen Mehraufwand bedeutete (mehrfache Stimulation mit verschiedenen Spannungen, Einhalten der Regenerationspausen, Bestimmung des Wenckebach Punkts), konnte hier nicht die gleiche Punktdichte wie beim elektroanatomischen Mapping erreicht werden (96 ± 58 vs. 227 ± 89 Punkte).

Beobachtet wurden sowohl sympathische als auch parasympathische Effekte. Diese werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

3.2.1. Sympathisch vermittelte Effekte

3.2.1.1. Positiv inotrope Wirkung der Neurostimulation

Bei 4 Tieren konnte an insgesamt 5 verschiedenen Punkten durch eine HFS ein Anstieg des syst. Blutdrucks von mindestens 10mmHg beobachtet werden. Der maximal beobachtete Anstieg des systolischen Blutdrucks betrug 14mmHg. Der Stimulationsort befand sich im Bereich des kranialen Drittels der posterolateralen Wand des RA.

Während der Stimulation kam es nicht zu einem Anstieg der Herzfrequenz, so dass hier von einem Anstieg des Schlagvolumens (SV) in Folge einer positiv inotropen Wirkung der HFS ausgegangen werden kann.

Der Effekt setzte jeweils nach einer ca. 15 sekündigen HFS ein und hielt während der gesamten Stimulationsdauer. Die Stimulationsspannung bei allen Punkten mit positiv inotroper Reaktion lag bei 32V.

3.2.1.2. Positive Chronotropie unter Neurostimulation

Bei 12 Tieren und insgesamt 225 Punkten konnte nach HFS ein Anstieg der Herzfrequenz bei unveränderter p-Wellenmorphologie im Oberflächen-EKG, entsprechend einer Sinustachykardie, beobachtet werden. Hier zeigte sich eine Verkürzung der Sinuszykluslänge (SZL) von durchschnittlich $25 \pm 11\%$ entsprechend einem mittleren Anstieg der Herzfrequenz von 30 ± 20 Schlägen/Minute. Der Stimulationsort befand sich im Bereich des kranialen Drittels der posterioren Wand des RA.

Für das Auftreten der Sinustachykardien nach Beendigung der Stimulation zeigte sich eine Kinetik, d.h. nach Stimulationsende kam es zunächst zu einer weiteren Verkürzung der Sinuszykluslänge, welche sich dann im Verlauf normalisierte (Abbildung 12).

Im Unterschied zu den positiv inotropen Effekten zeigte sich hier jedoch keine deutliche Abhängigkeit der Ausprägung des Effekts von der Stimulationsspannung (Abbildung 13). In der quantitativen Analyse zeigte sich eine deutliche Häufung der Auslösung des Effekts bei mittleren und höheren Spannungen, so dass hier ein Schwellenwerteffekt angenommen werden kann (Abbildung 14).

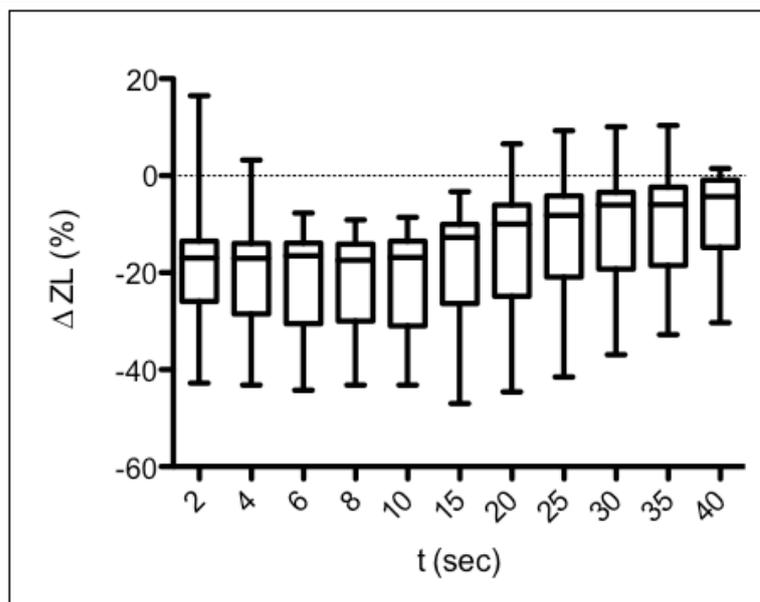


Abbildung 12: Verlauf der prozentualen Verkürzung der Zykluslänge (ZL) nach Stimulationsende (2 bis 40s nach Stimulation).

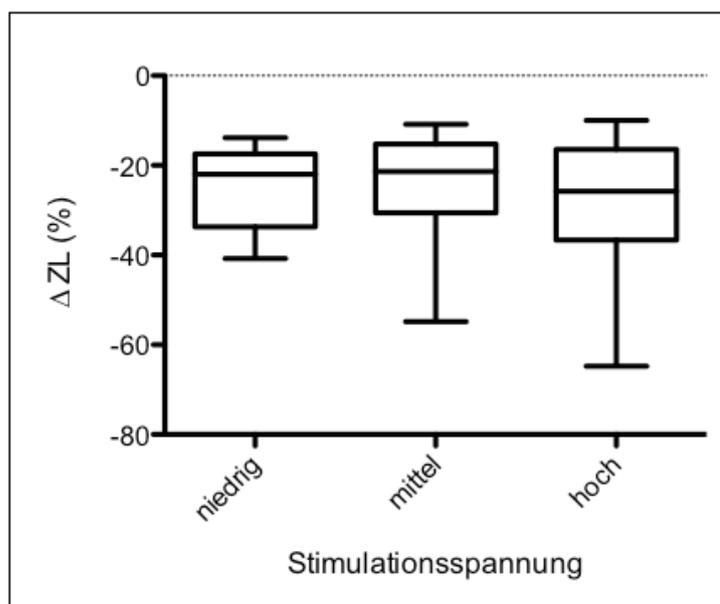


Abbildung 13: Prozentuale Verkürzung der Zykluslänge (ZL) bei geringer, mittlerer und hoher Stimulationsspannung.

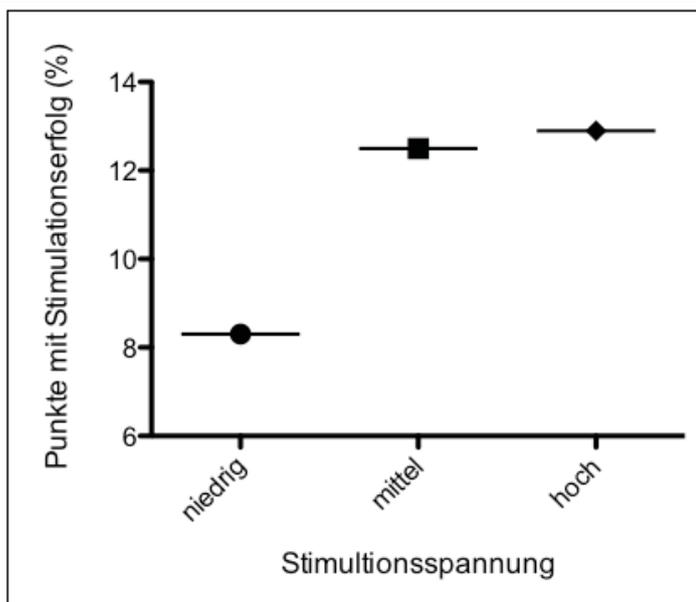


Abbildung 14: Relativer Anteil der Punkte mit positiv chronotropem Stimulationserfolg in den verschiedenen Voltstufen.

Um die β -Rezeptor abhängige Vermittlung dieses Herzfrequenzeffektes zu bestätigen, erfolgte die Applikation von Propranolol entsprechend dem im Methodenteil beschriebenen Protokoll. Da es beim Auslösen der Sinustachykardien häufig zum Auftreten von VHF und folglich notwendiger Kardioversion und daraus resultierender Dislokation des Mappingkatheter kam, wurde die Testung mit Propranolol auf einen Punkt begrenzt. Hier konnte unter HFS mehrfach eine Verkürzung der Sinuszykluslänge von $15 \pm 2\%$ erzielt werden. Nach Propranololgabe war hier, auch unter maximaler Stimulationsspannung, kein Effekt mehr auslösbar.

3.2.2. Parasymphatisch vermittelte Effekte

3.2.2.1. Negative Dromotropie

Im Bereich um das Ostium des Coronarsinus bis hin zur Einmündung der unteren Hohlvene konnten durch Hochfrequenzstimulation negativ dromotrope Effekte erzielt werden. Es kam zu einer Verlängerung der Wenckebachperiode (WBP) und der AV-Überleitung bis hin zum kompletten AV-Block mit resultierender Asystolie. Diese Effekte konnten bei 12 der untersuchten Tiere ausgelöst werden.

An insgesamt 99 Punkten konnte eine Verlängerung der WBP erzielt werden. Hier zeigte sich eine Abhängigkeit des Effekts von der Stimulationsspannung (Abbildung 16). Die Häufigkeit des Auftretens war in den drei Spannungsstufen annähernd gleich, so dass hier kein Schwellenwerteffekt zu bestehen scheint (Abbildung 17).

Unter Stimulation im o.g. Areal konnten zudem regelmäßig Blockaden der AV-Überleitung beobachtet werden (insgesamt 78 Punkte). Diese zeigten sich primär im Auftreten einer 3:1 oder 2:1 Überleitung (28 Punkte), teilweise auch im Auftreten eines kompletten AV-Blocks mit resultierender Asystolie (7 Punkte), die jeweils nach Beendigung der Stimulation sistierte (Abbildung 15).

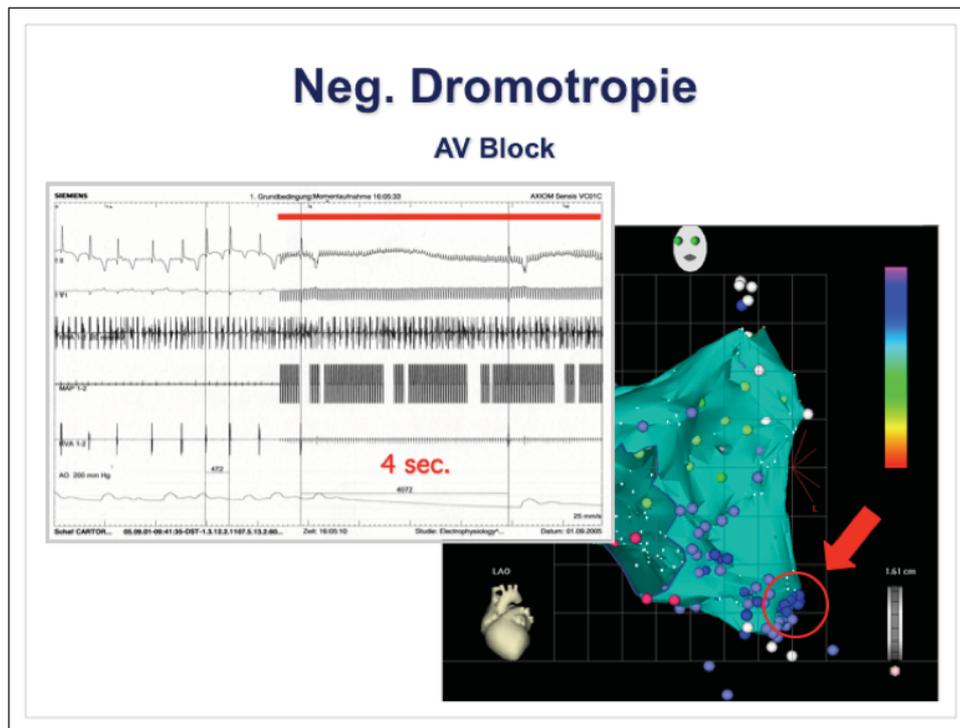


Abbildung 15: Kompletter AV-Block mit resultierender Asystolie unter Hochfrequenzstimulation über ca. 4 Sekunden. Der Stimulationsort im inferioren rechten Atrium wird durch den roten Kreis angezeigt.

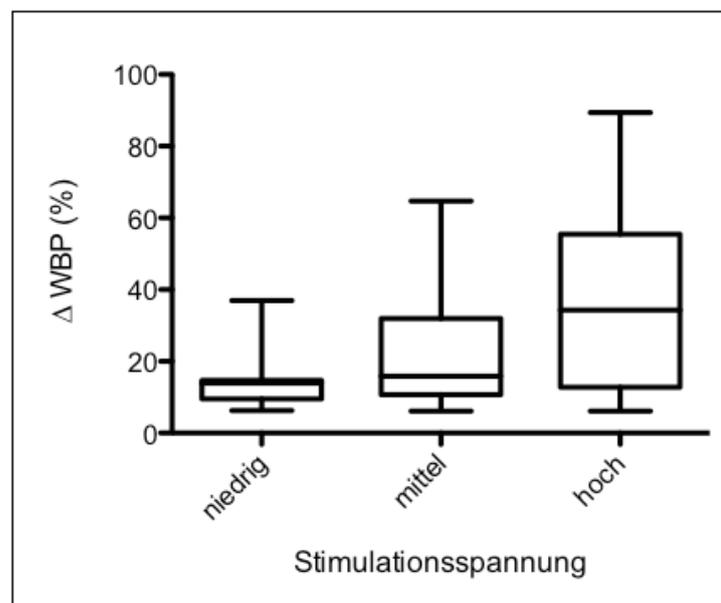


Abbildung 16: Mittlere, relative Verlängerung der Wenckebachperiode bei geringer, mittlerer und hoher Stimulationsspannung.

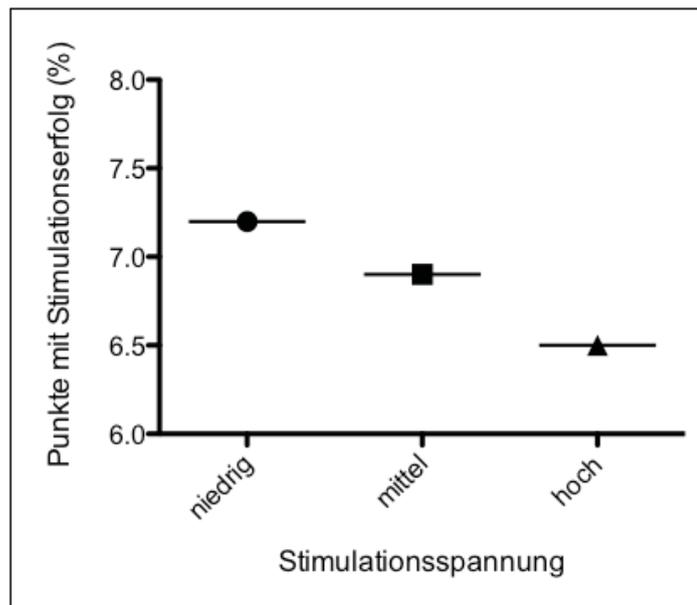


Abbildung 17: Prozentualer Anteil der Punkte mit Verlängerung der Wenckebachperiode in den verschiedenen Spannungsstufen.

An insgesamt 17 Punkten bei 6 unserer Versuchstiere konnte zudem eine relevante Verlängerung der PQ-Zeit dokumentiert werden. Hierbei kam es im Mittel zu einer Verlängerung der PQ-Zeit um $25 \pm 22\%$ ($p < 0,05$). Es zeigte sich keine Abhängigkeit der Ausprägung des Effekts von der Stimulationsspannung (Abbildung 18). Die Häufigkeit des Auftretens des Effekts war bei mittleren und hohen Spannungen gleich häufig (jeweils $n=8$), bei niedriger Stimulationsspannung kam es nur an einem Punkt zum Auftreten des Effekts.

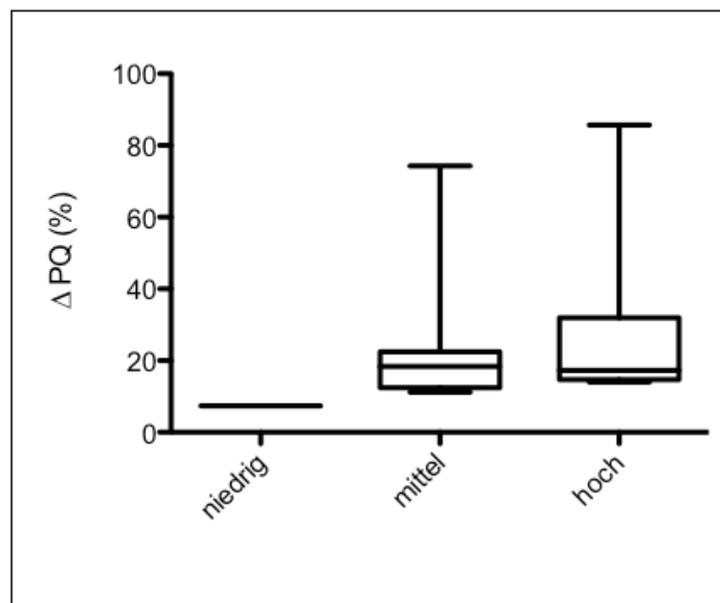


Abbildung 18: Prozentuale Änderung der PQ-Zeit in Abhängigkeit von der Stimulationsspannung.

Bei zwei Tieren erfolgte an Punkten mit deutlichen negativ dromotropen Effekten die Gabe von Atropin zur systemischen Parasympathikolyse mit anschließend erneuter Stimulation. Nachfolgend ließen sich trotz maximaler Stimulationsspannungen jeweils keine Effekte mehr auslösen (Abbildung 19).

3.2.3. Proarrhythmie

Durch Stimulation im oberen rechten Atrium, im Bereich des Sinusknotens und entlang der Crista terminalis konnten regelmäßig proarrhythmogene Effekte ausgelöst werden. Hierzu gehörten gehäuft einfallende atriale Extrasystolen (AES) und die Induktion von VHF. Dies war bei insgesamt 12 der untersuchten Tiere zu beobachten. Dabei konnten an 182 Punkten VHF und an 130 Punkten AES ausgelöst werden.

Da dem „Alles oder Nichts“ Prinzip folgend ab einem gewissen Schwellenwert zum Auftreten von AES bzw. VHF kam, beschränkten wir uns hier auf eine rein quantitative Analyse. Hierbei zeigte sich eine relevante Häufung des Auftretens dieser Arrhythmien mit steigender Stimulationsspannung (Abbildung 20). Interessant war zudem, dass bei einigen dieser Punkte die AES in deutlichem Abstand vom Stimulationsort einsetzten (Abbildung 21).

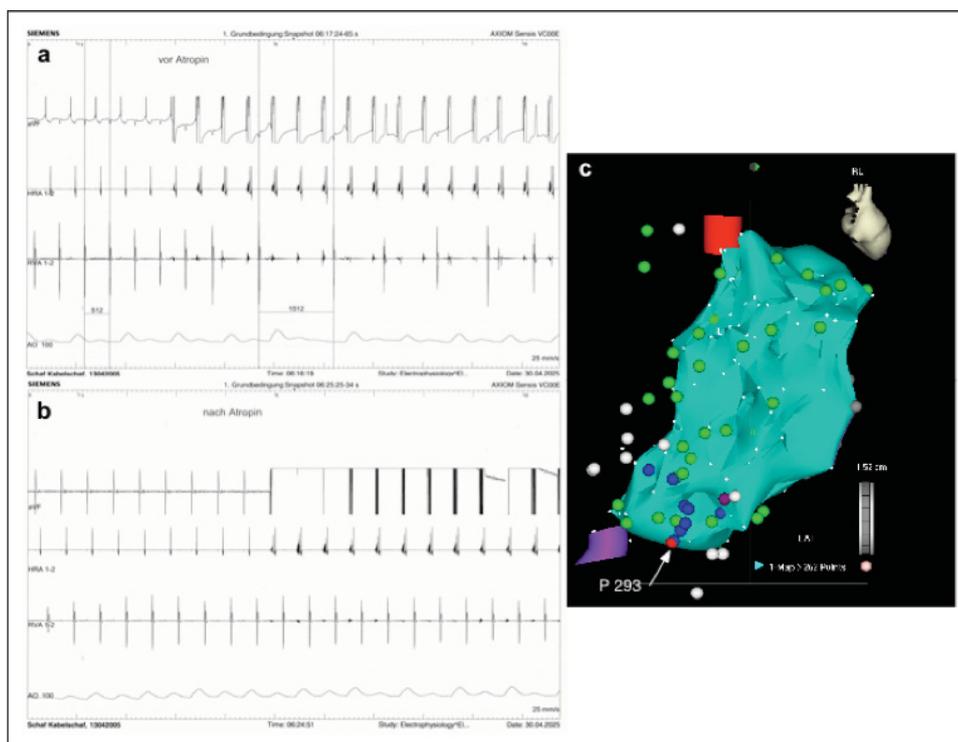


Abbildung 19: Beispiel für die Reversibilität des Stimulationseffekts unter systemischer Parasympathikolyse mittels Atropingabe. A: Hochfrequenzstimulation (HFS) vor Atropin mit resultierender AV-Überleitungsstörung; B: HFS nach Atropin ohne Effekt; C: Stimulationsort im inferioren rechten Atrium (Pfeil, rote Markierung).

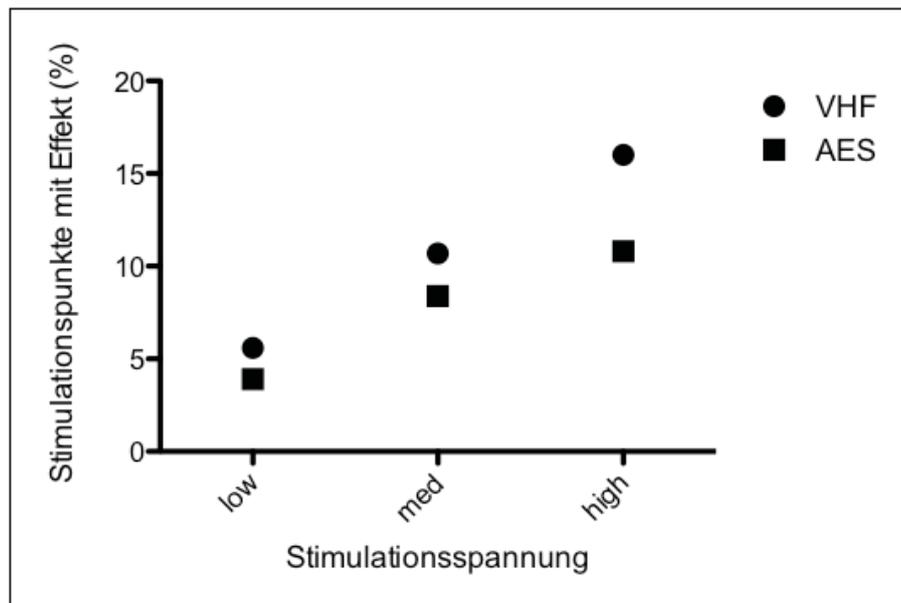


Abbildung 20: Relativer Anteil der Punkte mit Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) bzw. atrialen Extrasystolen (AES) bei verschiedenen Stimulationsspannungen.

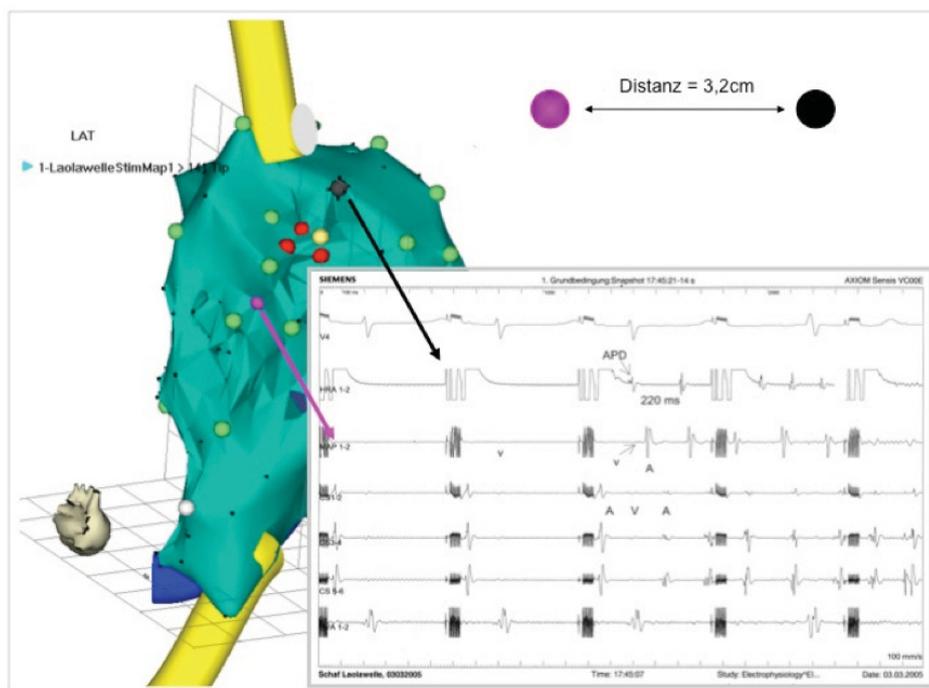


Abbildung 21: Spatiotemporale Dissoziation von Stimulation und Effekt. Unter HFS kam es in diesem Beispiel zum Auftreten von atrialen Extrasystolen. Diese setzten nicht im stimulierten Areal ein, sondern wurden zuerst über den ca. 3cm entfernten, im hohen rechten Atrium (HRA) platzierten, Katheter aufgezeichnet. (violett = Stimulationspunkt; schwarz = HRA-Katheter; APD = atriale Extrasystole; V = ventrikuläre Aktion, A = atriale Aktion).

3.3. Transvaskuläre Neuromodulation mittels Katheterablation

Zur explorativen Untersuchung der Möglichkeit einer kardialen Neuromodulation mittels Katheterablation erfolgte an drei Stellen mit zuvor deutlichen negativ dromotropen Effekten bei jeweils unterschiedlichen Versuchstieren die lokale Applikation von Hochfrequenzstrom. Bei allen Ablationsorten handelte es sich um eine posteroseptale Lokalisation. Während der gesamten Dauer der Hochfrequenzstromapplikation bestand ein regelmäßiger, normfrequenter Sinusrhythmus. Es zeigten sich weder relevante Brady-/Tachyarrhythmien, noch kam es zu einer relevanten supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolie, so dass zu jedem Ablationszeitpunkt eine stabile Katheterlage gewährleistet war. Nach erfolgter Ablation konnte an keinem der drei Stimulationsorte durch HFS, auch mit maximalen Spannungen, eine negativ dromotrope Wirkung erzielt werden (Abbildung 22). Die Ruheherzfrequenz sowie die Erregungsausbreitung und Erregungsrückbildung blieben von der Neuromodulation unbeeinträchtigt.

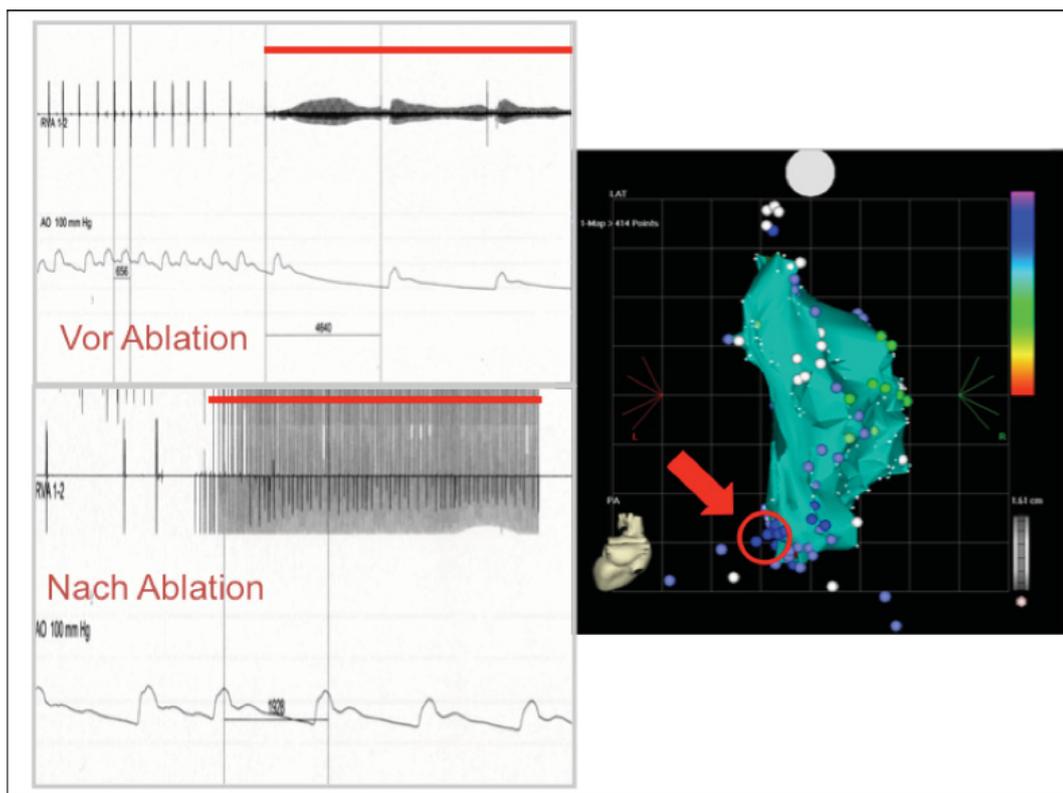


Abbildung 22: Bsp. für die Reversibilität des Stimulationseffekts nach Destruktion der lokalen neuronalen Strukturen mittels Hochfrequenzablation im inferioren rechten Atrium. Vor Ablation kommt es unter Stimulation zu einem deutlichen, negativ dromotropen, Effekt. Nach Ablation bleibt dieser Effekt aus. Der Pfeil markiert den Stimulations- und Ablationsort.

3.4. Ferngesteuerte Katheternavigation

Durch den Einsatz des Stereotaxis Niobe® Systems konnte nach initialen Lagekontrollen weitestgehend auf eine Fluoroskopie verzichtet werden, da die Orientierung anhand des Eingangs erstellten, anatomischen Modells des RA zuverlässig möglich war. Zudem konnte über die fernsteuerbare Manipulatoreinheit und die Änderung des Magnetfeldvektors eine zielgerichtete Navigation des Mappingkatheters erfolgen. Durch die Speichermöglichkeit der Koordinaten von Regionen mit effektiven HFS-Effekten konnten diese jederzeit erneut zielgenau aufgesucht werden. Das Erreichen der gewünschten Katheterposition gelang dabei meist in einem Manöver, während bei der manuellen Katheterführung in der Regel mehrere Versuche notwendig waren.

Insgesamt kam es so zu einer deutlichen Reduktion der für das elektroanatomische Mapping sowie insbesondere das Neuromapping benötigten Zeit und des Einsatzes der Fluoroskopie. Die meisten Schritte der Prozedur konnten vom Kontrollraum aus ferngesteuert werden, so dass die Strahlenexposition des Untersuchers weiter minimiert wurde. Zudem war mit der Magnetnavigation ein systematischeres Vorgehen bei der Applikation der Hochfrequenzstimulation möglich. Die Stimulationspunkte konnten regelmäßiger über das RA verteilt und sonst schwerer erreichbare Wandanteile besser abgedeckt werden.

3.5. Histologische Analysen

Die histologische Aufbereitung der entnommenen Schafherzen erbrachte eine detaillierte Darstellung der vegetativen Innervation des rechten Atriums (Abbildung 23). Die quantitative Analyse der vegetativen Ganglien des Sinusknotenareals ist in Tabelle 4 schematisch dargestellt. Hier zeigte sich in einem Radius von 2cm um den Sinusknoten eine dichte Ansammlung von Ganglien, während in den weiter peripher gelegenen Bereichen ($r = 2-4\text{cm}$) diese deutlich geringer ausfiel (Abbildung 24). Die Mehrzahl der Ganglien in der proximalen Zone ließen sich dem dorsalen rechtsatrialen Plexus zuordnen.

Regionen	zugehöriger Subplexus	Anzahl der Organe	Ganglienzahl	Mittlere Gangliengröße (mm ²)	Gesamtfläche der Ganglien (mm ²)
Proximales Sinusknotenareal (r 2cm)					
RSVC	DRA / VRA	n = 4	54 ± 4	0,18 ± 0,06	9,2 ± 1
MRA P	DRA	n = 4	16 ± 2	0,22 ± 0,05	2,8 ± 0,6
SSRAu P	DRA	n = 4	0	0	0
VSRA P	VRA	n = 4	7 ± 3	0,19 ± 0,07	1,5 ± 0,5
gesamt			19 ± 5	0,15 ± 0,03	3,4 ± 0,9
Distales Sinusknotenareal (r 2 - 4cm)					
MRA D	DRA	n = 4	14 ± 3	4,6 ± 1,6	4,6 ± 1,6
IRA	DRA	n = 4	7 ± 4	1,3 ± 0,8	1,3 ± 0,8
SSRAu D	DRA	n = 4	0	0	0
VSRA D	VRA	n = 4	14 ± 4	5,6 ± 1,5	5,6 ± 1,5
VIRA	VRA	n = 4	4 ± 2	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3
gesamt			8 ± 2	2,4 ± 0,7	2,4 ± 0,7

Tabelle 4: Mittlere Anzahl, Größe und Fläche der Ganglien im proximalen und distalen Sinusknotenareal. Die regionale Einteilung und Zuteilung von entsprechenden kardialen Subplexus folgt der Systematik nach Pauza et al.³⁶ (s.a. Abbildung 3, Abbildung 25). Hervorzuheben ist die große Zahl von Ganglien des dorsalen rechtsatrialen Subplexus (SP) im proximalen Sinusknotenareal. (DRA = dorsaler rechtsatrialer SP; IRA = inferiores rechtes Atrium; MD = mittlerer dorsaler SP; MRA = mittleres rechtes Atrium; RSVC = Wurzel der V. cava superior; SSRAu = superiorer Anteil des RAA; VIRA = inferiores ventrales RA; VRA = ventraler rechtsatrialer SP; VSRA = superiore Region des ventralen RA; ein P bzw. D bezeichnet den proximalen bzw. distalen Anteil der entsprechenden Region)

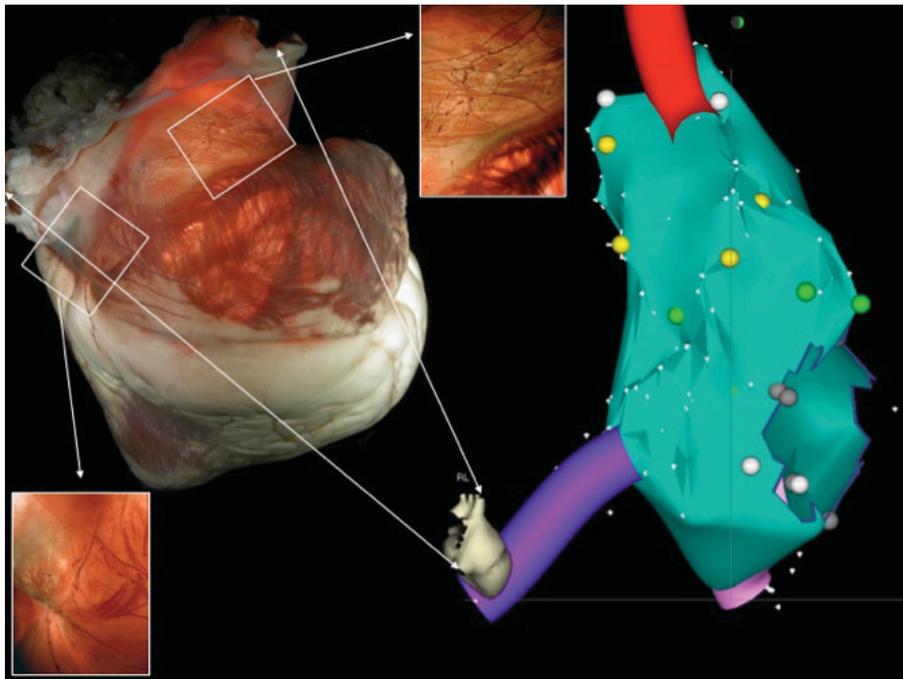


Abbildung 23: Gegenüberstellung eines neuroanatomischen Carto®-Maps mit einem präpariertem Herz in vergleichbarer Ausrichtung. Jeweils vergrößert dargestellt sind das Sinusknoten-Areal (oben) und das basale rechte Atrium im Bereich zwischen V. cava inferior und Coronarsinus (unten links). Die in der Vergrößerung sichtbaren, dunklen Strukturen sind mittels Färbung für Azetylcholinesterase dargestellte Neurone des intrinsischen kardialen Nervensystems.

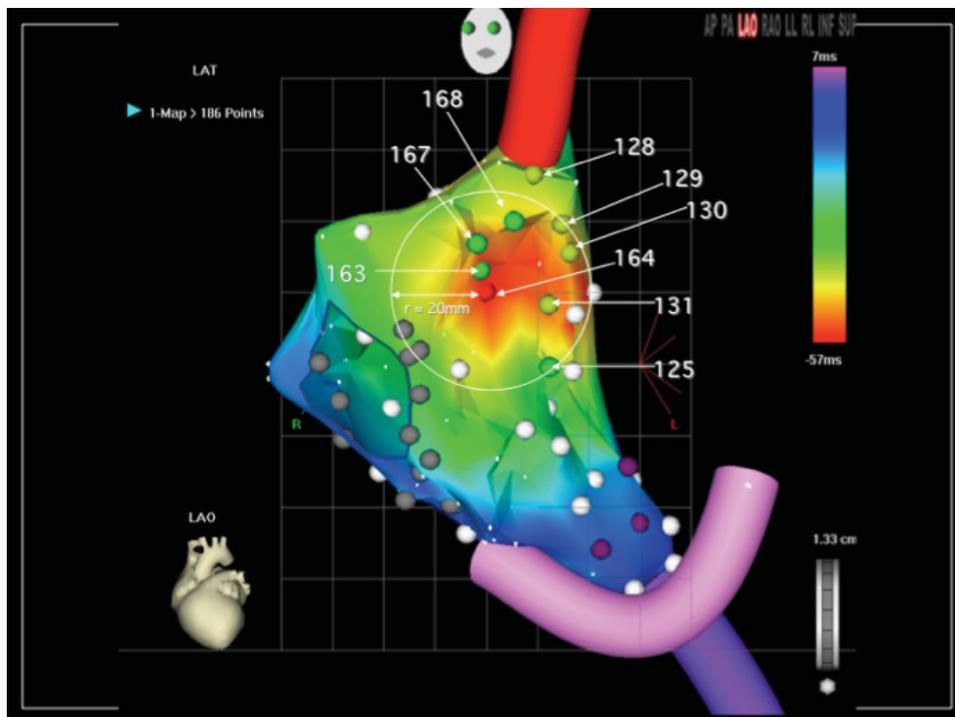


Abbildung 24: Carto®-Map mit farbkodiertem Verlauf des zeitlichen Ablaufs der myokardialen Erregung (activation map; rot = früh; blau = spät). Der rote Punkt markiert den Ort der frühesten Erregung (Sinusknoten) und der weiße Kreis einen Radius von 20mm um diesen.

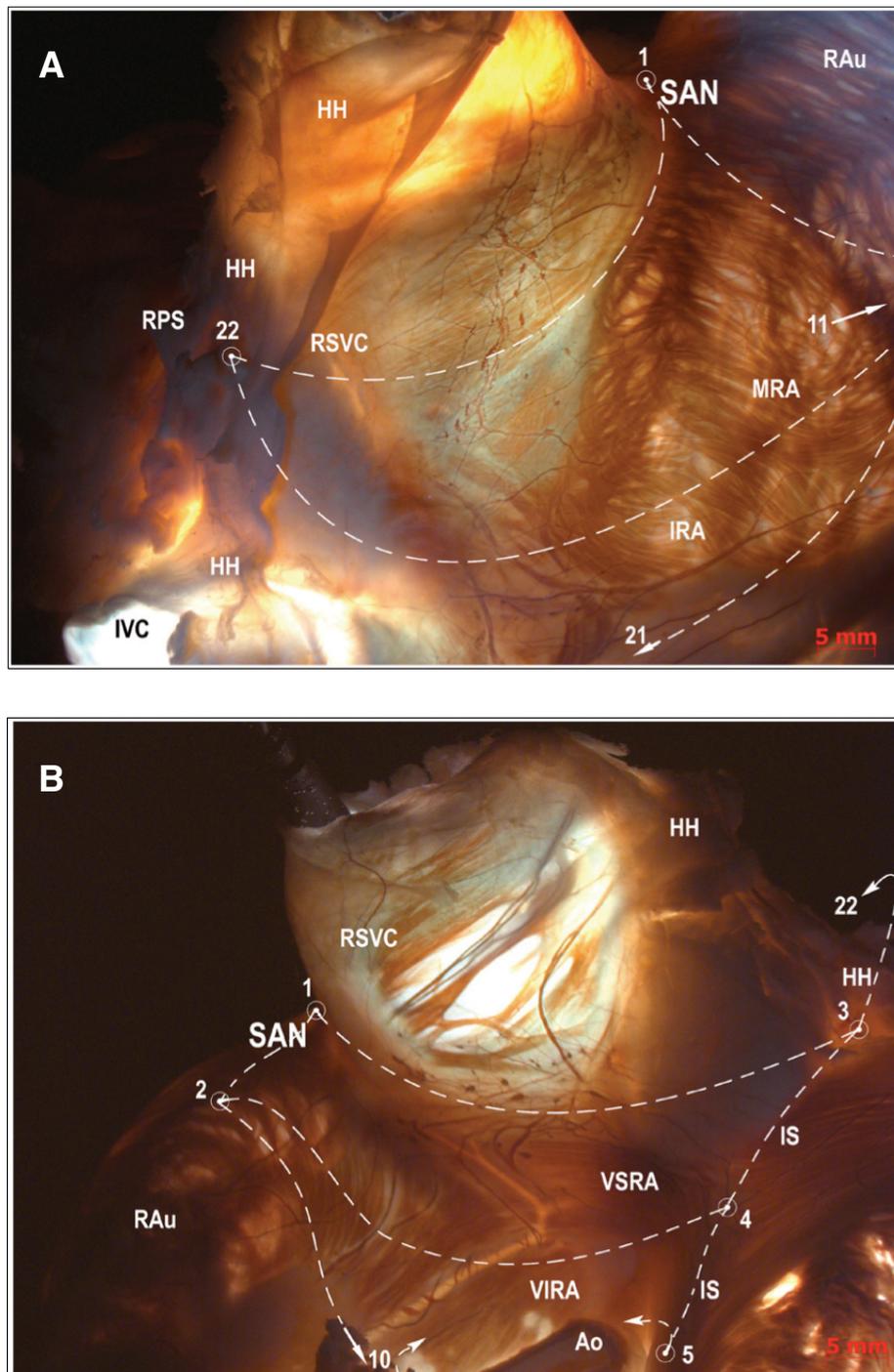


Abbildung 25: Diaphanoskopie eines präparierten Schafherzen mit mittels Färbung für Acetylcholinesterase dargestellten Neuronen des intrinsischen kardialen Nervensystems. Die eingezeichneten Regionen beziehen sich auf die Systematik nach Pauza et al.³⁶ A: Blick auf die ventrale Oberfläche des rechten Atriums (RA) und das rechte Vorhofsohr. B: Blick auf die posteriore Oberfläche des RA. (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Prof. Pauza, Anatomisches Institut der Universität Kaunas, Litauen; AO = Aorta, HH = Herzhilus, IS = anteriorer Sulcus des interatrialen Septums, RAu = rechtes Herzohr, RSVC = Wurzel der V. cava superior, SAN = Sinusknoten, VIRA = inferiore Region des ventralen RA, VSRA = superiore Region des ventralen RA, IRA = inferiore Region des RA, IVC = IVC, MRA = mittlere Region des RA, RPS = rechter pulmonaler Sinus, RSVC = Wurzel der V. cava superior)

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die in-vivo Charakterisierung der rechtsatrialen, autonomen Innervation am Schafmodell mittels selektiver, intrakardialer Neurostimulation. Dabei kombinierten wir erfolgreich (1.) ein Verfahren zur dreidimensionalen Darstellung der elektroanatomischen Eigenschaften des RA (Carto®) mit (2.) einem Ansatz zur elektrischen Hochfrequenzstimulation von Neuronen des ICN in der myokardialen Refraktärzeit. Mittels dieser neuartigen Technik konnten wir ein für jedes Versuchstier individuelles 3D-Modell des RA erstellen. In diesem Modell wurde die Lage der Stimulationspunkte und ihrer jeweiligen vegetativ vermittelten Stimulationseffekte farbkodiert aufgetragen und so wurde ein „neuroanatomisches Mapping“ des RA erarbeitet. In einigen weiterführenden Versuchen wurde zudem ein spezielles, magnetfeldbasiertes Katheternavigationssystem eingesetzt. Abschließend erfolgte die histologische Analyse einer Auswahl der untersuchten Organe mittels einer speziellen Methode zur Darstellung vegetativer Neurone.

4.1. Anatomisches Neuromapping

Grundlage der von uns durchgeführten Versuche war eine etablierte Technik zum kardialen elektroanatomischen Mapping, basierend auf einem Verfahren zur Positionsbestimmung eines Elektrokatheters im magnetischen Feld (Carto®). Durch dieses Verfahren lassen sich in-vivo dreidimensionale Repräsentationen der jeweils untersuchten Herzhöhle und der sich anschließenden Gefäßabschnitte mit nur geringen anatomischen Abweichungen^{55,58,59} erstellen. Durch die Punkt-für-Punkt Ableitung von intrakardialen Elektrogrammen lässt sich die myokardiale Aktivierung und deren temporospatialer Verlauf darstellen und farbkodiert auf das anatomische Modell auftragen⁵⁵.

Ergänzend hierzu erfolgte im Rahmen unserer Untersuchung die Anwendung eines experimentellen Stimulationsprotokolls zur selektiven Stimulation von Neuronen des ICN⁵⁷. Dieses Protokoll konnte bereits in einer Reihe anderer Arbeiten erfolgreich eingesetzt werden, jedoch beschränkte man sich dabei bisher auf das gezielte Auslösen bestimmter Effekte in sehr eng umschriebenen Arealen^{45,49,57,60-64}. Durch Anwendung dieses Protokolls zur selektiven Stimulation des ICN an multiplen Lokalisationen im RA erfolgte durch uns ein systematisches Mapping der rechtsatrialen autonomen Innervation. Analog zur elektrischen Aktivierung wurden die Stimulationsantworten farbkodiert auf das anatomische Modell des RA übertragen. Somit konnte erstmalig eine integrierte dreidimensionale in-vivo Darstellung der funktionellen rechtsatrialen autonomen Innervation erstellt werden. Dieser Ansatz ermöglicht es in zukünftigen

Untersuchungen, die Interaktionen einzelner intrakardialer Schaltzentralen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen (z.B. in Herzinsuffizienzmodellen) im Detail zu untersuchen.

4.2. Funktionelle Aspekte der Neurostimulation

Unter Anwendung des o.g. Stimulationsverfahrens konnten verschiedene, durch das ICN vermittelte, Effekte erzielt werden. Hierbei zeigte sich, dass im Bereich des RA sowohl sympathische als auch parasympatische Effekte auslösbar sind. Ein anderes Zustandekommen der beobachteten Effekte als durch Stimulation von neuronalen Elementen des entsprechenden Anteils des ICN erscheint aufgrund der Erfahrungen mit dem von uns verwendeten Stimulationsprotokoll in dieser Häufung nicht erklärbar. Die Reproduzierbarkeit der Zusammenhänge zwischen Stimulationsort und spezifischer Reizantwort machen eine, über vegetative Afferenzen, zentral vermittelte Schmerzantwort bei tief analgosedierten Versuchstieren ebenfalls unwahrscheinlich. Zudem waren nach pharmakologischer Blockade der entsprechenden Rezeptoren (β - bzw. muscarinerge Blockade) die Effekte nicht mehr auslösbar. Aufgrund des als Akutversuch ausgelegten Versuchsordnung und der Vielzahl der benötigten Stimulationspunkte waren unsere Beobachtungen dabei auf die kurzfristigen Effekte der HFS beschränkt. Ob und in wie weit die nachfolgend beschriebenen sympathischen und parasympathischen Effekte auch über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden können lässt sich an Hand der hier vorliegenden Daten nicht beantworten. Zahlreiche experimentelle und einige humane Untersuchungen verschiedener Gruppen haben jedoch gezeigt, dass mittels HFS erzielte Neurostimulationseffekte sowohl über mehrere Stunden als auch chronisch intermittierend erzielt werden konnten^{62,65,66} und somit grundsätzlich für den langfristigen klinischen Einsatz geeignet erscheinen.

4.2.1. Stimulation sympathischer Neurone

Unter HFS kam es in unseren Versuchen regelmäßig zum Auftreten von signifikanten Verkürzungen der SZL im Sinne einer positiven Chronotropie. Dieser Effekt trat ab einem gewissen Schwellenwert auf, zeigte jedoch in seiner Ausprägung keine deutliche Abhängigkeit von der Stimulationsspannung. Nach Beendigung der HFS hielt dieser Effekt in der Regel ca. 15 Sekunden, bevor er sich dann wieder dem Ausgangswert annäherte. Dies führen wir auf einen verzögerten Abfall des durch die Stimulation erhöhten, lokal wirksamen, Sympathikotonus zurück. Die beobachtete Kinetik ist im Einklang mit früheren Beobachtungen unserer eigenen und anderer Arbeitsgruppen⁶⁰.

Weitaus seltener ließ sich unter HFS ein relevanter Effekt auf die kardiale Inotropie dokumentieren wobei dies, angesichts des Verlaufs der die Ventrikel versorgenden sympathischen Fasern, auch nicht zu erwarten war. Aus vorangegangenen Versuchen unserer Arbeitsgruppe ist uns bekannt, dass mittels HFS im Coronarsinus die in diesem Bereich zu den Ventrikeln ziehenden Fasern erreichbar sind und hierüber regelhaft eine pos. inotrope Antwort erzielt werden kann^{45,60}. Ähnliche Effekte wurden während der linksatrialen Ablation von Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) beobachtet. Ob es sich bei diesen Effekten um eine Stimulation des ventrolateralen Nerven, welcher im Bereich der so genannten „Ridge“ (zwischen den linksseitigen Pulmonalvenen und der linksatrialen Vorhofsohr) handelt, gilt es im Detail zu untersuchen. Ebenso gilt es zu klären, in wie weit eine Co-Lokalisation von sympathischen und parasympathischen Nervenfasern (wie sie beispielsweise im Marshallligament im Bereich der Ridge beschrieben wurden⁶⁷) die beobachteten Effekte beeinflussen kann.

Die Punkte mit sympathisch vermittelter Stimulationsantwort waren reproduzierbar und in deutlicher Häufung im Bereich des oberen Anteils der posterioren und posterolateralen Wand des RA auslösbar, in den übrigen Anteilen des RA gelang dies nur vereinzelt. Anatomisch entspricht dies dem Areal um den Sinusknoten. Auch in den von uns zu Versuchsbeginn erstellten Aktivierungsmaps des RA lag hier jeweils der Ort der frühesten Erregung. Die höchste Dichte hatten diese Punkte in einer Zone mit einem Radius von ca. 2cm um den Punkt der frühesten Erregung.

In der an der Verteilung unsere Stimulationspunkte orientierten, histologischen Aufbereitung einiger der untersuchten Organe zeigte sich in einer Zone bis zu einem Radius von 2cm um den Sinusknoten eine deutliche Häufung der autonomen Ganglien. Dies deckt sich mit den Ergebnissen systematischer Untersuchungen bei verschiedenen Spezies^{37,68}, einschließlich des Menschen³⁶.

Nur eine geringe Anzahl von Neuronen in dem untersuchten Areal ist dem ventralen rechtsatrialen Plexus zuzuschreiben. Die überwiegende Anzahl der Ganglien des ICN ist in diesem Bereich im dorsalen rechtsatrialen Subplexus organisiert. In diesem scheint es also unter HFS zu einer überwiegenden Aktivierung sympathischer Neurone gekommen zu sein.

Ob dies der Fall war lässt sich nicht abschließend beantworten. Eine entscheidende Limitation ergibt sich hierbei aus dem Umstand, dass die von Pauza et al. entwickelte Methode zur Visualisierung kardialer Nervenstrukturen zwar grundsätzlich unser Verständnis des ICN vertieft hat, diese jedoch keine definitive Unterscheidung zwischen sympathischen und parasympathischen Fasern ermöglicht. Hierzu sind spezifische weitere Färbungen notwendig, die in

der vorliegenden Arbeit aus methodischen Gründen nicht möglich waren. Frühere Arbeiten legen jedoch die Vermutung nahe, dass die Qualität der nachgewiesenen Nervenfasern gut mit den beobachteten, physiologischen Effekten korreliert^{60,62}.

4.2.2. Stimulation parasympathischer Neurone

Weitere, unter HFS beobachtete, Effekte waren Ausdruck der Aktivierung parasympathischer Neurone mit einer negativ dromotropen Wirkung. Es zeigten sich Verlängerungen der PQ-Zeit und der Wenckebachperiode, am ausgeprägtesten und häufigsten war jedoch das Auftreten von AV-Blockierungen I. - III. Grades bis hin zu anhaltenden Asystolien unter Stimulation.

An einigen Punkten konnte eine Verlängerung der PQ-Zeit dokumentiert werden, diese trat erst bei mittleren Stimulationsspannungen auf. Unter Steigerung der Spannung konnte keine weitere Steigerung des Effekts erzielt werden.

Die Verlängerungen der Wenckebachperiode traten bereits bei geringen Stimulationsspannungen auf und zeigten eine deutliche Abhängigkeit von der Stimulationsspannung.

Blockierungen der AV-Überleitung dagegen traten erst bei mittleren Stimulationsspannungen auf. Auch zeigte sich hier keine klare Abhängigkeit von der Stimulationsspannung, wobei sich beim Auftreten der kompletten AV-Blockierungen eine nichtsignifikante Tendenz zu höheren Stimulationsspannungen zeigte. Nach Beendigung der HFS kam es in allen Fällen zu einer unmittelbaren Normalisierung der AV-Überleitung.

Alle genannten Effekte wurden im basalen Anteil des RA, im Bereich zwischen dem Coronarsinusostium, der Trikuspidalklappe und der Einmündung der V. cava inferior, beobachtet. Dies deckt sich mit den Erfahrungen aus vorangegangenen Untersuchungen unserer und anderer Arbeitsgruppen^{61,69-71}. Aus etlichen Studien wissen wir um die dichte Innervation des AV-Knotens⁷²⁻⁷⁴. Ein großer Teil der daran beteiligten Neuronen wird von einem Plexus entsandt, der in einem atrialen Fettpolster zwischen der V. cava inferior und der inferioren rechten Pulmonalarterie gelegen ist. Durch gezielte intrakardiale bzw. epikardiale Stimulation dieses Plexus konnten in anderen Untersuchungen regelmäßig negativ dromotrope Effekte erzielt werden: dabei zeigte sich jeweils eine deutliche Abhängigkeit von der Stimulationsspannung^{62,63,70}. Nach der Systematik von Pauza et al. entspricht dieser dem mittleren dorsalen Plexus (s.o.)³⁶.

4.2.3. Proarrhythmie durch Neurostimulation

Neben den bereits genannten Effekten der HFS kam es hierunter auch zum Auftreten von supraventrikulären Arrhythmien in Form von gehäuften atrialen Extrasystolen und VHF. Wie bereits dargelegt wurden Fälle mit asynchroner Stimulation oder anderen absehbaren Ursachen der Arrhythmien hierbei nicht berücksichtigt. Dennoch konnten diese Effekte bei einer relativ großen Anzahl der Stimulationspunkte beobachtet werden.

Charakteristischerweise zeigten sich an diesen Stellen vor Auftreten des VHF stark fraktionierte lokale Elektrogramme als Ausdruck deutlich heterogener lokaler Refraktärzeiten. Zudem ließ sich wiederholt ein Einsetzen der Arrhythmie mit deutlicher Entfernung vom Stimulationsort nachweisen (Abbildung 21). Dies legt eine diesem Effekt zugrundeliegende neuronale Stimulation nahe. Gestützt werden diese Überlegungen durch die Beobachtung spezieller elektrokardiographischer Phänomene während der linksatrialen Ablation von Patienten mit Vorhofflimmern. Dabei konnte durch unsere und andere Arbeitsgruppen vor dem Auftreten prozedurbedingter, vagaler Reflexe stark fraktionierte, lokale Elektrogramme aufgezeichnet werden⁷⁵. Ob und in wie weit dies, wie von Pachon et al.⁷⁶ postuliert, Charakteristika umschriebener „Interaktionszonen“ von Myo- und Neurozyten sind, gilt es im Detail zu prüfen.

Interessant erscheint zudem die Verteilung der entsprechenden Stimulationspunkte, diese ist nicht derart deutlich eingegrenzt, wie dies bei den übrigen Effekten der Fall ist. Prinzipiell kam es im gesamten rechten Atrium zum Auslösen von Arrhythmien, eine gewisse Häufung zeichnete sich dennoch im Bereich des Sinusknotenareals und entlang der lateralen Wand des RA, entsprechend dem Verlauf der Crista terminalis, ab.

Diese Beobachtung legt nahe, dass die proarrhythmogenen Effekte nicht über die Stimulation bestimmter, primär sympathisch oder parasympatisch geprägter, Ganglien des ICN vermittelt werden, sondern vielmehr eine Aktivierung lokaler Reflexbögen stattfindet. Dies, so kann angenommen werden, führt wiederum zu einer Heterogenität des Erregungsablaufs, der die Entstehung von Arrhythmien begünstigt⁷⁷.

4.3. Transvaskuläre Neuromodulation

Durch das von uns angewandte Verfahren zum systematischen Neuromapping konnten im rechten Atrium umschriebene Areale mit charakteristischen sympathischen oder parasympathischen Stimulationsantworten identifiziert werden. An geeigneten Stellen erfolgte die lokale Applikation von Hochfrequenzstrom mittels eines handelsüblichen Geräts zur

Radiofrequenzablation. Ziel dieser Maßnahme war die Destruktion der zuvor stimulierten Neurone des ICN. Der Erfolg der Ablation wurde durch die erneute lokale Stimulation mit einer aufsteigenden Spannungsreihe kontrolliert. Es zeigten sich dabei akut, auch unter Verwendung hoher Energieabgaben von bis zu 100 W, keine Hinweise auf Koagulationsnekrosen, Perforationen bzw. Perikardergüsse/-tamponaden.

Die methodischen Anforderungen an dieses Vorgehen waren jedoch hoch. So musste nach der initialen Stimulusabgabe zur Identifikation des Stimulationsortes die Katheterlage während der Ablation und der abschließenden Erfolgskontrolle mit mehreren Spannungsstufen stabil bleiben. Dies war bei den Versuchen mit konventioneller, manueller Manipulation des Mapping-Katheters nicht suffizient möglich.

In den Versuchen unter Verwendung des aktiven magnetischen Katheternavigationssystems (Stereotaxis Niobe®) war eine deutlich stabilere Katheterlage zu realisieren. Bei den Punkten mit proarrhythmischer bzw. positiv chronotroper Stimulationsantwort gelang es trotz der verbesserten Katheterkontrolle nicht, eine für diese Intervention geeignete Katheterlage zu erzielen. Die Ablationsversuche blieben daher auf Punkte mit negativ inotropen Effekten beschränkt.

Auch dort war nur an einer beschränkten Anzahl von Punkten das Ablationsprotokoll vollständig durchführbar. Es gelang jedoch an allen diesen Punkten durch die lokale Radiofrequenzablation die Auslösbarkeit der vorher dokumentierten negativ dromotropen Effekte zu unterbinden.

Somit scheint die lokale Applikation von Hochfrequenzstrom eine geeignete, jedoch durch die derzeitige Technik limitierte, Methode zur Modifikation des ICN zu sein. Der beschriebene Ansatz unter Fokussierung auf Stimulationsorte, an denen negativ dromotrope Effekte erzielt wurden, könnten die Grundlage für bereits beim (strukturell herzgesunden) Menschen eingesetzte Ansätze der Kardioneuroablation zur Behandlung von Bradyarrhythmien sein, welche bisher durch die Identifikation der Zielläsion mittels EKG-Kriterien limitiert sind⁷⁶.

Der von Pachon et al.⁷⁶ eingeführte Ansatz zur Kardioneuroablation legt außerdem nahe, dass eine erfolgreiche Ablation von neuronalen Strukturen bereits mit Energieabgaben deutlich < 100W möglich ist. Dies ist von fundamentaler Bedeutung, um ein entsprechendes Verfahren in der Zukunft sicher als therapeutische Maßnahme einsetzen zu können, da insbesondere die Gefahr von Perforationen bei hohen Energieabgaben deutlich steigt. Obgleich in der klinischen Routine von (myokardialen) Ablationen häufig Energieabgaben von 25-30W gewünschte Erfolge erzielen, wählten wir entsprechend höhere Energien, um eine sichere Destruktion des Nervengewebe sicherzustellen. Dies

ermöglichte die weitere in-vivo Verifizierung der neuronalen Vermittlung der beobachteten Effekte.

4.4. Weiterentwicklung der Methodik / Implementierung der magnetischen Navigation

Im Rahmen unserer Versuche konnten wir zeigen, dass mit der von uns vorgestellten Technik ein Mapping der funktionellen Innervation des gesamten rechten Atriums sicher und möglich ist. Hierzu ist allerdings die Aquisition von multiplen Messpunkten für das initiale elektroanatomische Mapping sowie eine Punkt-für-Punkt Stimulation an multiplen Lokalisationen mit jeweils mehreren Spannungsstufen für das neuroanatomische Mapping nötig. Dies führte zu Untersuchungszeiten, die eine Übertragung der Methodik in die klinische Routine unpraktikabel erscheinen lassen.

Weitere Probleme ergaben sich durch die eingeschränkte manuelle Kontrolle des Mappingkatheters. So war eine gleichmäßige Verteilung der Stimulationspunkte nicht zu erzielen. In bestimmten schwer erreichbaren Arealen des RA konnte nur eingeschränkt, bzw. unter großem zeitlichen Aufwand stimuliert werden. Zudem war, wie oben geschildert, die Kontrolle der Katheterlage im Rahmen der Neuromodulationsversuche ein zentrales Problem.

Das fernsteuerbare, magnetische Katheternavigationssystem Niobe® (Stereotaxis Inc., St. Louis (MO), USA) ist ein in der klinischen Praxis etabliertes Verfahren, das die gezielte intrakardiale Steuerung spezieller Katheter oder Interventionsdrähte ermöglicht. Im Bezug auf Anwendungen in der Elektrophysiologie konnte im Rahmen zahlreicher Untersuchungen nachgewiesen werden, dass durch diese Technik eine signifikante Reduktion der Untersuchungszeit und der Strahlenexposition für Patient und Untersucher, sowie eine exaktere und sicherere Katheterführung bei Ablationsprozeduren möglich ist^{55,56,78}. Diese Beobachtungen konnten wir im Rahmen unserer Versuche bestätigen, verzichteten aber aufgrund der reichlich vorhandenen Daten hierzu auf eine eingehende Quantifizierung.

Von besonderer Bedeutung waren die Vorteile dieser Technik jedoch bei der interventionellen Modifikation der rechtsatrialen ganglionären Strukturen. Hier konnten die relevanten Stimulations- bzw. Ablationspositionen gezielter angesteuert und sicherer gehalten werden und wurden somit überhaupt erst ermöglicht. Insgesamt war somit durch die Anwendung des Niobe-Systems sowohl eine Beschleunigung als auch eine qualitative Verbesserung unseres Verfahrens möglich.

Eine weitere Option sowohl des Carto®- als auch des Niobe®-Systems ist die Möglichkeit zur Integration von CT- und MRT-Bilddatensätzen. Diese können so bearbeitet und an den fluoroskopischen Darstellungen ausgerichtet werden, dass ein anatomisch exaktes Modell der zu untersuchenden Kavität zur Verfügung steht. Dieses kann dann mit den durch das elektroanatomische Mapping gewonnenen funktionellen Daten verschmolzen werden. Mittels der computergestützten, ferngesteuerten Navigation mit dem Niobe® System ist es dann möglich, in diesem Modell gezielt und sehr präzise bestimmte anatomische Strukturen anzusteuern^{79,80}.

Das Problem der Erreichbarkeit der Zielregionen für die Neurostimulation bestand nicht nur im Rahmen unserer Akutversuche am Schafmodell, auch in weiterführenden Arbeiten unserer Arbeitsgruppe bei Versuchen in einem chronischen Vorhofflimmemodel beim Hund war dies ein kritischer Punkt der Versuchsdurchführung. Insbesondere bei der Platzierung der Schrittmachersonden zur langfristigen Neurostimulation mussten initial lange Eingriffszeiten und häufige Sondendislokationen hingenommen werden. Hier konnte jedoch letztlich durch die Entwicklung einer speziellen Einführhilfe eine zeitgerechte und zuverlässige Erreichbarkeit der Zielregion im inferioren rechten Atrium sichergestellt werden.

4.5. Klinischer Bezug und Perspektiven

Das ICN ist, aufgrund seiner komplexen Struktur und der Beteiligung an der Steuerung fast aller Aspekte der kardialen Funktion^{33,81}, ein wichtiger Faktor bei der Entstehung und Kompensation kardialer Pathologien.

Wichtige Beispiele hierfür sind der akute Myokardinfarkt und die chronische Herzinsuffizienz. Hier sind es sympathische kardiale Afferenzen, die den Ischämieschmerz vermitteln⁸², akute und chronische Anpassungsreaktionen auslösen^{83,84} und über das Remodelling der autonomen kardialen Innervation einen entscheidenden Beitrag zur Entstehung von Arrhythmien leisten⁸⁴⁻⁸⁶.

Ein Ansatz zur selektiven Modulation des kardialen Sympathikotonus könnte neue Perspektiven für Patienten eröffnen, die einer konventionellen pharmakologischen Therapie nicht zugänglich sind. Dies betrifft zum einen Patienten die unter Betablockern bradykard oder hypotensiv werden, bzw. Patienten die unter Katecholaminen eine intolerable periphere Minderperfusion oder nicht zu beherrschende Arrhythmien entwickeln. Hier könnte über die Stimulation bzw. Ablation sympathischer Ganglien des ICN ein therapeutischer Ansatz bestehen.

Auch an der Entstehung des Vorhofflimmerns ist das autonome Nervensystem über seine Beeinflussung der atrialen elektrophysiologischen Eigenschaften beteiligt⁸⁷⁻⁹¹. Inzwischen sind daher verschiedene Ansätze zur therapeutischen Modulation der autonomen atrialen Innervation entwickelt worden. Durch kurzfristige oder chronische Stimulation⁹² bzw. Ablation⁶⁴ von vegetativen Plexus konnte das Auftreten von Vorhofflimmern unterdrückt werden. Bei bestehendem Vorhofflimmern konnte, ebenfalls durch Stimulation des atrialen ICN, die AV-Überleitung selektiv gebremst werden^{66,93}. Dieses Vorgehen ist inzwischen mit gutem Erfolg auf chronische Modelle beim Hund⁶² und beim Menschen⁶⁵ übertragen worden.

Eine weitere durch das autonome Nervensystem vermittelte kardiale Pathologie, die sich einer interventionellen Therapie erschließt, ist die vagale Reflexsynkope. Hier konnte durch Pachon et al. gezeigt werden, dass bei entsprechend selektiertem Patientengut durch Ablation der entsprechenden Strukturen der parasympathischen Anteile des ICN eine wirksame Unterbindung der Synkopen möglich ist⁹⁴.

In wie weit sich diese Modifikationen einzelner Bereiche auf die übrigen Zentren des ICN im Langzeitverlauf auswirken, insbesondere hinsichtlich etwaiger Redzidive und der Entwicklung von Arrhythmien, gilt es jedoch noch im Detail zu untersuchen. Hierfür sind sowohl weitere elektrophysiologische Untersuchungen sowie morphologische Studien erforderlich, um zu klären in wie weit hier ein Remodelling des ICN stattfindet und welchen Einfluss dieses auf die kardiale Funktion hat. Prinzipiell wäre eine überschießende Reaktion, wie nach ischämischer Narbenbildung oder unter chronischer Erhöhung des Sympathikotonus bei der Herzinsuffizienz, denkbar. Auch sind mögliche Auswirkungen auf die neurohumorale Regulation, z.B. durch das Renin-Angiotensin-System, bisher nicht hinreichend untersucht.

Die von uns vorgestellte Methodik erlaubt eine individuelle in-vivo Charakterisierung der rechtsatrialen autonomen Innervation unter Verwendung von, für die klinische Routine verfügbaren, technischen Systemen. Die so gewonnenen Erkenntnisse ergänzen unser Verständnis der neuronalen kardialen Regulation und ihrer pathophysiologischen Bedeutung. Darüber hinaus eröffnet die Technik des kardialen Neuromappings zahlreiche Ansätze für weiterführende Studien der kardialen Innervation. Auch vor dem Hintergrund der sich abzeichnenden Möglichkeiten zur therapeutische Modulation des ICN erscheint sich hier ein vielversprechender Ansatz zu ergeben. Das kardiale Neuromapping könnte hier als Basis einer individuellen Therapieplanung fungieren und somit zu einer effizienten und sicheren Anwendung dieser Verfahren beitragen.

Insbesondere konnten im Rahmen dieser Arbeit wertvolle Erfahrungen hinsichtlich der Methodik der Neurostimulation und technischen Umsetzung der Katheterplatzierung gewonnen werden. Diese ließen sich in weiterführenden Arbeiten unserer Arbeitsgruppe an weiteren Spezies, so z.B. einem chronischen Vorhofflimmermodell beim Hund, bestätigen. Hier war insbesondere die Platzierung der Schrittmachersonden zur langfristigen Neurostimulation ein kritischer Punkt, so mussten initial lange Eingriffszeiten und häufige Sondendislokationen hingenommen werden. Auf der Basis unserer Erfahrungen konnten jedoch die Methodik durch die Entwicklung einer speziellen Einführhilfe dahingehend verbessert werden, dass eine zeitgerechte und zuverlässige Erreichbarkeit der Zielregion im inferioren rechten Atrium sichergestellt war⁶¹.

5. Zusammenfassung

Das zunehmend komplexer werdende Bild der autonomen Innervation des Herzens hat diese in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der interventionellen Elektrophysiologie treten lassen. Histologische und physiologische Untersuchungen konnten auf kardialer, intrathorakaler und spinaler Ebene komplexe Reflexbögen aufzeigen und deren Bedeutung für die Aufrechterhaltung der kardialen Funktion nachweisen. Ein Ungleichgewicht dieses Wechselspiels wurde wiederholt mit der Entstehung und dem Verlauf von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Möglichkeit einer gezielten therapeutischen Modifikation des ICN konnte in einigen experimentellen und ersten klinischen Untersuchungen gezeigt werden. Limitierend ist hier das aktuell noch unvollständige Verständnis der räumlichen und funktionellen Verschaltung der neuronalen Knotenpunkte des intrakardialen Nervensystems in-vivo. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, vor diesem Hintergrund mittels intrakardialer Neurostimulation eine Charakterisierung der Innervation des rechten Atriums am Schaf durchzuführen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Durch die selektive Stimulation von epimyokardialen neuronalen Strukturen des RA können sowohl sympathische (pos. Inotropie, pos. Chronotropie) als auch parasympathische Effekte (neg. Dromotropie) gezielt ausgelöst werden. Des Weiteren zeigen sich auch deutliche proarrhythmogene Effekte.
2. Mittels Kombination der Neurostimulation mit einem System zum elektroanatomischen kardialen Mapping (Carto®), lässt sich eine dreidimensionale Darstellung der Innervation des RA erstellen („kardiales Neuromapping“).
3. Die histologische Analyse der untersuchten Organe ergab eine deutliche Übereinstimmung der Verteilung der Ganglien des ICN mit den von uns erfassten Stimulationspunkten. Eine besonders Dichte Anordnung fand sich im Bereich von Sinus- und AV-Knoten.
4. Durch den Einsatz eines Systems zur ferngesteuerten Katheternavigation (Niobe®) konnte weitestgehend auf eine Fluoroskopie verzichtet und eine verbesserte Navigation des Mappingkatheters erreicht werden, dies ermöglichte die gezielte Modifikation des ICN mittels Radiofrequenzablation.

Somit konnte erstmals der Zusammenhang zwischen der Funktion und Morphologie der Innervation des gesamten rechten Vorhofs in-vivo dargestellt werden. Der erarbeitete Ansatz des kardialen neuroanatomischen Mappings ergänzt die sich abzeichnenden Ansätze zur therapeutischen kardialen Neuromodulation. Darüber hinaus bildet er die Grundlage für weitere Studien der neuronalen Regulation des Herzens. Insbesondere die Anwendung dieser Methodik auf die übrigen Herzhöhlen sowie der Einsatz in longitudinalen Studien der kardialen Innervation erscheinen vielversprechend.

5. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Übersicht der klassischen Vorstellung der Organisation des autonomen Nervensystems (aus „Gray’s Anatomy“, 20. Auflage⁸, deutsche Bearbeitung: U. Gille, Wikimedi Commons, keine urheberrechtliche Beschränkung⁹). Darstellung der vegetativen Efferenzen (rot = sympathisch, blau = parasympathisch) und ihrer Verschaltung im Grenzstrang bzw. in organnahen Ganglien. Beachtenswert ist die Darstellung der kardialen Funktion, ohne Berücksichtigung der thorakalen und spinalen Verschaltungen, sowie der lokalen kardialen Afferenzen.**Seite 04**

Abbildung 2: Schematisches Modell der kardialen autonomen Innervation (modifiziert nach Armour et al.³³), insbes. der komplexen Verschaltung in den Ganglien des intrinsischen kardialen Nervensystems (ICN) unter Beteiligung kardialer Afferenzen und lokaler Interneurone. (AN = Afferente Neurone; LIN = lokale Interneurone; ESN = Efferente sympathische Neurone; EPN = Efferente parasympathische Neurone; ZNS = zentrales Nervensystem).**Seite 10**

Abbildung 3: Verlauf der Nervenbahnen und Lokalisation der Subplexus des ICN (modifiziert nach Pauza et al.³⁶) mit exemplarischer Gegenüberstellung eines präparierten Schafherzens. Von besonderer Bedeutung für die Innervation des RA und der dort lokalisierten Elemente der kardialen Rhythmogenese und Konduktion sind der dorsale rechtsatriale und mittlere dorsale Subplexus. Nomenklatur der Subplexus (SP): DRA = dorsaler rechtsatrialer SP, LC = linkskoronarer SP, LD = linksdorsaler SP, MD = mittlerer dorsaler SP, RC = rechtskoronarer SP, VLA = ventraler linksatrialer SP, VRA = ventraler rechtsatrialer SP (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Prof. Pauza, Anatomisches Institut der Universität Kaunas, Litauen).**Seite 13**

Abbildung 4: Topographie des Herzens in der radiologischen Bildgebung. A: Schematische Darstellung der konventionell-radiologischen Projektion des Herzens im antero-posterioren Strahlengang. (rot = rechter Vorhof; grün = Abgrenzung zum Diaphragma; gelb = linker Ventrikel) B: 3D-Rekonstruktion eines Herzens aus einem VT-Volumendatensatz, dargestellt in AP Orientierung. (CT-Bild zur Verfügung gestellt durch Y.C. Böring; Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der HHU Düsseldorf; SVC = V. cava superior; RA = rechter Vorhof; AO = Aorta thoracalis; TP = Truncus pulmonalis; LAA = linkes Vorhofsohr; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel)**Seite 15**

Abbildung 5: Schematische Innenansicht des RA unter Berücksichtigung für die Elektrophysiologie relevanter Landmarken. (SVC = V. cava superior, BB = Bachmannsches Bündel, SN = Sinusknoten, RAA = rechtes Vorhofsohr, CT = Crista terminalis, HIS / AV = AV-Knoten u. His-Bündel, FO = Foramen ovale, TK = Trikuspidalklappe, CS= Coronarsinus, TBK = Thebesische Klappe, EK = Eustachische Klappe, IVC = V. cava inferior)**Seite 16**

Abbildung 6: Schematische Darstellung der Katheterplatzierung am Beispiel eines unserer Versuchstiere. Nicht dargestellt ist der Pigtail-Katheter in LV. (HRA = hohes rechtes Atrium; HIS = His-Bündel; RV = rechter Ventrikel; CS = Coronarsinus; MAP = Mapping-Katheter).Seite 20

Abbildung 7: Prinzip der Positionsbestimmung des Carto® Systems. Schemazeichnung der Spitze des Mappingkatheters mit dem integrierten elektromagnetischen Detektor, sowie der unterschiedlichen Magnetfelder (farbige Pfeile) die von den drei Spulen des „Location Pad“ emittiert werden. Dies ermöglicht die räumliche Einordnung der Lage der Katheterspitze mittels Triangulation (s.a. Gepstein et al.⁵⁵).Seite 21

Abbildung 8: Bsp. einer 3D-Rekonstruktion des rechten Vorhofs und der sich anschließenden Gefäße mittels des Carto® Systems in einer AP Projektion. Die Punkte markieren Orte, an denen eine Neurostimulation erfolgte und sind entsprechend der jeweiligen Stimulationsantwort farblich markiert. Der Sinusknoten (roter Punkt, halb verdeckt) ist durch einen weißen Pfeil markiert (Stimulationspunkte: grau = Trikuspidalklappenannulus, weiß = kein Stimulationseffekt, grün = Vorhofflimmern, gelb = positive Chronotropie, violett = negative Dromotropie; Anatomische Landmarken: SVC = V. cava superior; IVC = V. cava inferior; TK = Trikuspidalklappe; CS = Coronarsinus).Seite 22

Abbildung 9: Aktivierungsmap des rechten Atriums in einer LAO Projektion mit farbkodierter Darstellung des Erregungsverlaufes von rot (früh) bis violett (spät). Die Lage des Sinusknotens (roter Punkt) wird durch einen weißen Pfeil angezeigt. Die Neurostimulationspunkte sind nach dem gleichen Schema wie in Abb. 8 aufgetragen (Stimulationspunkte: grau = Trikuspidalklappenannulus, weiß = kein Stimulationseffekt, grün = Vorhofflimmern, gelb = positive Chronotropie, violett = negative Dromotropie; Anatomische Landmarken: SVC = V. cava superior; IVC = V. cava inferior; TK = Trikuspidalklappe; CS = Coronarsinus).Seite 23

Abbildung 10: Graphisches Interface des Stereotaxis Niobe® Systems, am Beispiel eines unserer Versuchstiere. A: Projektion des Navigationsvektors (grün) in das fluoroskopische Bild. B: 3D-Modell des RA mit Darstellung des Navigationsvektors (grün).Seite 24

Abbildung 11: Schematische Darstellung des Stimulationsmodus. Auf einen initialen Impuls (Pacing, roter Pfeil), der eine atriale Depolarisation auslöst, erfolgt in der dann folgenden atrialen Refraktärphase (AERP = atriale effektive Refraktärphase, roter Balken) die Applikation eines Hochfrequenzimpulses (HFS = Hochfrequenzstimulation, grüner Pfeil), welcher zur Depolarisation der kardialen Neurozyten eingesetzt wurde.Seite 25

Abbildung 12: Verlauf der prozentualen Verkürzung der Zykluslänge (ZL) nach Stimulationsende (2 bis 40s nach Stimulation).Seite 31

Abbildung 13: Prozentuale Verkürzung der Zykluslänge (ZL) bei geringer, mittlerer und hoher Stimulationsspannung.Seite 31

- Abbildung 14:** Relativer Anteil der Punkte mit positiv chronotropem Stimulationserfolg in den verschiedenen Voltstufen.**Seite 32**
- Abbildung 15:** Kompletter AV-Block mit resultierender Asystolie unter Hochfrequenzstimulation über ca. 4 Sekunden. Der Stimulationsort im inferioren rechten Atrium wird durch den roten Kreis angezeigt.**Seite 33**
- Abbildung 16:** Mittlere, relative Verlängerung der Wenckebachperiode bei geringer, mittlerer und hoher Stimulationsspannung.**Seite 33**
- Abbildung 17:** Prozentualer Anteil der Punkte mit Verlängerung der Wenckebachperiode in den verschiedenen Spannungsstufen.....**Seite 34**
- Abbildung 18:** Prozentuale Änderung der PQ-Zeit in Abhängigkeit von der Stimulationsspannung.**Seite 34**
- Abbildung 19:** Beispiel für die Reversibilität des Stimulationseffekts unter systemischer Parasympathikolyse mittels Atropingabe. A: Hochfrequenzstimulation (HFS) vor Atropin mit resultierender AV-Überleitungsstörung; B: HFS nach Atropin ohne Effekt; C: Stimulationsort im inferioren rechten Atrium (Pfeil, rote Markierung).**Seite 35**
- Abbildung 20:** Relativer Anteil der Punkte mit Auftreten von Vorhofflimmern (VHF) bzw. atrialen Extrasystolen (AES) bei verschiedenen Stimulationsspannungen.**Seite 36**
- Abbildung 21:** Spatiotemporale Dissoziation von Stimulation und Effekt. Unter HFS kam es in diesem Beispiel zum Auftreten von atrialen Extrasystolen. Diese setzten nicht im stimulierten Areal ein, sondern wurden zuerst über den ca. 3cm entfernten, im hohen rechten Atrium (HRA) platzierten, Katheter aufgezeichnet. (violett = Stimulationspunkt; schwarz = HRA-Katheter; APD = atriale Extrasystole; V = ventrikuläre Aktion, A = atriale Aktion).**Seite 36**
- Abbildung 22:** Bsp. für die Reversibilität des Stimulationseffekts nach Destruktion der lokalen neuronalen Strukturen mittels Hochfrequenzablation im inferioren rechten Atrium. Vor Ablation kommt es unter Stimulation zu einem deutlichen, negativ dromotropen, Effekt. Nach Ablation bleibt dieser Effekt aus. Der Pfeil markiert den Stimulations- und Ablationsort.**Seite 37**
- Abbildung 23:** Gegenüberstellung eines neuroanatomischen Carto®-Maps mit einem präpariertem Herz in vergleichbarer Ausrichtung. Jeweils vergrößert dargestellt sind das Sinusknoten-Areal (oben) und das basale rechte Atrium im Bereich zwischen V. cava inferior und Coronarsinus (unten links). Die in der Vergrößerung sichtbaren, dunklen Strukturen sind mittels Färbung für Azetylcholinesterase dargestellte Neurone des intrinsischen kardialen Nervensystems.**Seite 40**
- Abbildung 24:** Carto®-Map mit farbkodiertem Verlauf des zeitlichen Ablaufs der myokardialen Erregung (activation map; rot = früh; blau = spät). Der rote Punkt markiert den Ort der frühesten Erregung (Sinusknoten) und der weiße Kreis einen Radius von 20mm um diesen.**Seite 40**

Abbildung 25: Diaphanoskopie eines präparierten Schafherzen mit mittels Färbung für Azetylcholinesterase dargestellten Neuronen des intrinsischen kardialen Nervensystems. Die eingezeichneten Regionen beziehen sich auf die Systematik nach Pauza et al.³⁶ A: Blick auf die ventrale Oberfläche des rechten Atriums (RA) und das rechte Vorhofsohr. B: Blick auf die posteriore Oberfläche des rechten Atriums. (Bildmaterial zur Verfügung gestellt von Prof. Pauza, Anatomisches Institut der Universität Kaunas, Litauen; AO = Aorta, HH = Herzhilus, IS = anteriorer Sulcus des interatrialen Septums, RAu = rechtes Herzohr, RSVC = Wurzel der V. cava superior, SAN = Sinusknoten, VIRA = inferiore Region des ventralen RA, VSRA = superiore Region des ventralen RA, IRA = inferiore Region des RA, IVC = IVC, MRA = mittlere Region des RA, RPS = rechter pulmonaler Sinus, RSVC = Wurzel der V. cava superior).**Seite 41**

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der prox. Verläufe der über das Herzhilum eintretenden extrinsischen Nervenbahnen (nach Pauza et al.³⁶) und der von ihnen versorgten Areale. (SVC = V. cava superior, RSPV = obere rechte Pulmonalvene, LA = linker Vorhof, RA = rechter Vorhof)**Seite 12**

Tabelle 2: Übersicht der Instrumentierung der Versuchstiere. Für die Sondierung des Coronarsinus wurde der juguläre Zugangsweg gewählt, da sich dieser aufgrund der anatomischen Gegenbenheiten beim Schaf als besonders geeignet erwies. Die Platzierung der übrigen Katheter erfolgte über den konventionellen, femoralen Zugangsweg. (V. jug. int. = V. jugularis interna; V./A. fem. = V./A. femoralis; F = Schleusendurchmesser in French (1F = 0,33mm); CS = Coronarsinus; HRA = hohes rechts Atrium; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel)**Seite 19**

Tabelle 3: Stimulationsparameter für die Neurostimulation. Über den Kanal S1 erfolgte das atriale Pacing mit einer Frequenz von 1,8Hz (ca. 108 Schlägen pro Minute), über den Kanal S2 folgte mit einer Verzögerung von 20ms die Hochfrequenzstimulation mit 200Hz und einer Dauer der einzelnen Impulse von 2ms über einen Zeitraum von 50ms. Die Stimulationsspannung wurde entsprechend dem Versuchsprotokoll variiert.**Seite 26**

Tabelle 4: Mittlere Anzahl, Größe und Fläche der Ganglien im proximalen und distalen Sinusknotenareal. Die regionale Einteilung und Zuteilung von entsprechenden kardialen Subplexus folgt der Systematik nach Pauza et al.³⁶ (s.a. Abbildung 3, Abbildung 25). Hervorzuheben ist die große Zahl von Ganglien des dorsalen rechtsatrialen Subplexus (SP) im proximalen Sinusknotenareal. (DRA = dorsaler rechtsatrialer SP; IRA = inferiores rechtes Atrium; MD = mittlerer dorsaler SP; MRA = mittleres rechtes Atrium; RSVC = Wurzel der V. cava superior; SSRAu = superiorer Anteil des RAA; VIRA = inferiores ventrales RA; VRA = ventraler rechtsatrialer SP; VSRA = superiore Region des ventralen RA; ein P bzw. D bezeichnet den proximalen bzw. distalen Anteil der entsprechenden Region).....**Seite 39**

7. Literaturverzeichnis

1. Langley JN. The autonomic nervous system. *Brain*. 1903;26(1):1–26.
2. Furness JB. The organisation of the autonomic nervous system: peripheral connections. *Auton Neurosci*. 2006;130(1-2):1–5.
3. Jänig W. Vegetatives Nervensystem. In: Schmidt R, Thews G, Lang F, eds. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg: Springer; 2005:425–458.
4. Zwiener U, Hoyer D, Wicher C, Hardraht H. Autonome Funktionen beim Gesunden Autonome Steuerung von Herzkreislauf- und Lungenfunktion und deren Koordination. *Internist (Berl)*. 2002;43(9):1041–1054.
5. Shields R. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10(1):2–13.
6. Neuhuber W. Anatomie des autonomen Nervensystems. In: *Das autonome Nervensystem*. W. Kohlhammer Verlag; 2009:15–39.
7. Wang J, Irnaten M, Neff RA, Venkatesan P, Evans C, Loewy AD, Mettenleiter TC, Mendelowitz D. Synaptic and neurotransmitter activation of cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2001;940:237–246.
8. Gray H. *Anatomy of The Human Body. Twentieth Edition.* (Gray W, ed.). Lea & Febiger; 1918.
9. Gille U. *Sympathetisches (rot) und parasympathetisches (blau) Nervensystem*. Available at: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray839-d.png>.
10. Hollenberg MD. Mechanisms of receptor-mediated transmembrane signalling. *Experientia*. 1986;42(7):718–727.
11. Ji S, Tosaka T, Whitfield BH, Katchman AN, Kandil A, Knollmann BC, Ebert SN. Differential rate responses to nicotine in rat heart: evidence for two classes of nicotinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301(3):893–899.
12. De Biasi M, Nigro F, Xu W. Nicotinic acetylcholine receptors in the autonomic control of bladder function. *Eur. J. Pharmacol*. 2000;393(1-3):137–140.
13. Xu W, Orr-Urtreger A, Nigro F, Gelber S, Sutcliffe CB, Armstrong D, Patrick JW, Role LW, Beaudet AL, De Biasi M. Multiorgan autonomic dysfunction in mice lacking the beta2 and the beta4 subunits of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *J. Neurosci*. 1999;19(21):9298–9305.
14. Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol. Rev*. 1999;51(4):651–690.

15. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):528–538.
16. Dhein S, van Koppen CJ, Brodde OE. Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol. Res.* 2001;44(3):161–182.
17. Kitazawa T, Asakawa K, Nakamura T, Teraoka H, Unno T, Komori S-I, Yamada M, Wess J. M3 muscarinic receptors mediate positive inotropic responses in mouse atria: a study with muscarinic receptor knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330(2):487–493.
18. Raper C. Adrenoceptor classification. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1987;14(5):401–407.
19. Summers RJ, Molenaar P, Stephenson JA, Jones CR. Autoradiographic localization of receptors in the mammalian cardiovascular system. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1987;14(5):437–447.
20. Kelm M, Schrader J. Control of coronary vascular tone by nitric oxide. *Circ Res.* 1990;66(6):1561–1575.
21. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature.* 1987;327(6122):524–526.
22. Andersson KE, Holmquist F. Regulation of tone in penile cavernous smooth muscle. Established concepts and new findings. *World J Urol.* 1994;12(5):249–261.
23. Saetrum Opgaard O, Gulbenkian S, Edvinsson L. Innervation and effects of vasoactive substances in the coronary circulation. *Eur Heart J.* 1997;18(10):1556–1568.
24. Gulbenkian S, Edvinsson L, Saetrum Opgaard O, Valença A, Wharton J, Polak JM. Neuropeptide Y modulates the action of vasodilator agents in guinea-pig epicardial coronary arteries. *Regul. Pept.* 1992;40(3):351–362.
25. McDermott BJ, Millar BC, Piper HM. Cardiovascular effects of neuropeptide Y: receptor interactions and cellular mechanisms. *Cardiovasc Res.* 1993;27(6):893–905.
26. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Lacroix JS, Pernow J. Neuropeptide Y and sympathetic neurotransmission. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1990;611:166–174.
27. Gauthier C, Sèze-Goismier C, Rozec B. Beta 3-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2007;37(1-2):193–204.

28. Kaumann AJ. Some aspects of heart beta adrenoceptor function. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1991;5(3):549–560.
29. Moens AL, Yang R, Watts VL, Barouch LA. Beta 3-adrenoreceptor regulation of nitric oxide in the cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48(6):1088–1095.
30. Brodde O-E, Bruck H, Leineweber K. Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci.* 2006;100(5):323–337.
31. Mangoni ME, Nargeot J. Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev.* 2008;88(3):919–982.
32. Myslivecek J, Trojan S. Regulation of adrenoceptors and muscarinic receptors in the heart. *Gen. Physiol. Biophys.* 2003;22(1):3–14.
33. Armour J. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(2):R262–71.
34. Lathrop D, Spooner P. On the neural connection. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12(7):841–844.
35. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* 1997;247(2):289–298.
36. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec.* 2000;259(4):353–382.
37. Yuan BX, Ardell JL, Hopkins DA, Losier AM, Armour JA. Gross and microscopic anatomy of the canine intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec.* 1994;239(1):75–87.
38. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J Anat.* 2004;205(3):159–177.
39. Ho SY, Sánchez-Quintana D. The importance of atrial structure and fibers. *Clin Anat.* 2009;22(1):52–63.
40. Asirvatham SJ. Correlative anatomy and electrophysiology for the interventional electrophysiologist: right atrial flutter. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009;20(1):113–122.
41. Faletra FF, Ho SY, Auricchio A. Anatomy of right atrial structures by real-time 3D transesophageal echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3(9):966–975.
42. Di Giantomasso D, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis. *Chest.* 2003;124(3):1053–1059.

43. Wan L, Bellomo R, May CN. The effect of normal saline resuscitation on vital organ blood flow in septic sheep. *Intens Care Med.* 2006;32(8):1238–1242.
44. Bednarik J, May C. Evaluation of a transit-time system for the chronic measurement of blood flow in conscious sheep. *J Appl Physiol.* 1995;78(2):524–530.
45. Zarse M, Plisiene J, Mischke K, Schimpf T, Knackstedt C, Gramley F, Mühlenbruch G, Waldmann M, Schmid M, Hatam N, Graf J, Schuster D, Hanrath P, Pauza D, Schauerte P. Selective increase of cardiac neuronal sympathetic tone: a catheter-based access to modulate left ventricular contractility. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(7):1354–1359.
46. Skanes AC, Mandapati R, Berenfeld O, Davidenko JM, Jalife J. Spatiotemporal periodicity during atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation.* 1998;98(12):1236–1248.
47. Gray RA, Pertsov AM, Jalife J. Incomplete reentry and epicardial breakthrough patterns during atrial fibrillation in the sheep heart. *Circulation.* 1996;94(10):2649–2661.
48. Kalifa J, Klos M, Zlochiver S, Mironov S, Tanaka K, Ulahannan N, Yamazaki M, Jalife J, Berenfeld O. Endoscopic fluorescence mapping of the left atrium: A novel experimental approach for high resolution endocardial mapping in the intact heart. *Heart Rhythm.* 2007;4:916–924.
49. Reek S, Geller JC, Klein H, Dietzmann K, Ideker R. Transvenöse Stimulation parasympathischer Nerven in der chronischen Infarktphase. *Z Kardiol.* 2004;93(4):278–286.
50. Willems R, Holemans P, Ector H, Sipido K, van de Werf F, Heidb H u chel H. Mind the model: effect of instrumentation on inducibility of atrial fibrillation in a sheep model. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002;13(1):62–67.
51. Jardine DL, Charles CJ, Melton IC, May CN, Forrester MD, Frampton CM, Bennett SI, Ikram H. Continual recordings of cardiac sympathetic nerve activity in conscious sheep. *American Journal of Physiology- Heart and Circulatory Physiology.* 2002;282(1):H93–9.
52. Knackstedt C, Schauerte P, Kirchhof P. Electro-anatomic mapping systems in arrhythmias. *Europace.* 2008;10 Suppl 3:iii28–34.
53. LaPage MJ, Saul JP. Update on rhythm mapping and catheter navigation. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26(2):79–85.
54. Lo L-W, Chen S-A. Three-Dimensional Electroanatomic Mapping Systems in Catheter Ablation of Atrial Fibrillation. *Circ J.* 2010;74(1):18–23.

55. Gepstein L, Hayam G, Ben-Haim SA. A novel method for nonfluoroscopic catheter-based electroanatomical mapping of the heart. In vitro and in vivo accuracy results. *Circulation*. 1997;95(6):1611–1622.
56. Pappone C, Vicedomini G, Manguso F, Gugliotta F, Mazzone P, Gulletta S, Sora N, Sala S, Marzi A, Augello G, Livolsi L, Santagostino A, Santinelli V. Robotic magnetic navigation for atrial fibrillation ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1390–1400.
57. Schauerte P, Scherlag B, Scherlag M, Goli S, Jackman W, Lazzara R. Transvenous parasympathetic cardiac nerve stimulation: an approach for stable sinus rate control. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(11):1517–1524.
58. Roux J-F, Dubuc M, Pressacco J, Roy D, Thibault B, Talajic M, Guerra PG, Macle L, Khairy P. Concordance between an electroanatomic mapping system and cardiac MRI in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2006;29(1):109–112.
59. Callans DJ, Ren J-F, Michele J, Marchlinski FE, Dillon SM. Electroanatomic Left Ventricular Mapping in the Porcine Model of Healed Anterior Myocardial Infarction : Correlation With Intracardiac Echocardiography and Pathological Analysis. *Circulation*. 1999;100(16):1744.
60. 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. Augmentation of left ventricular contractility by cardiac sympathetic neural stimulation. *Circulation*. 2010;121(11):1286–1294.
61. Gemein C, Schauerte P, Hatam N, Rana OR, Saygili E, Meyer C, Eickholt C, Schmid M, Knackstedt C, Zarse M, Mischke K. Targeting of cardiac autonomic plexus for modulation of intracardiac neural tone. *Europace*. 2009;11(8):1090–1096.
62. Mischke K, Zarse M, Schmid M, Gemein C, Hatam N, Spillner J, Dohmen G, Rana O, Saygili E, Knackstedt C, Weis J, Pauza D, Bianchi S, Schauerte P. Chronic Augmentation of the Parasympathetic Tone to the Atrioventricular Node: A Nonthoracotomy Neurostimulation Technique for Ventricular Rate Control During Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009.
63. Scherlag B, Yamanashi W, Schauerte P, Scherlag M, Sun Y-X, Hou Y, Jackman W, Lazzara R. Endovascular stimulation within the left pulmonary artery to induce slowing of heart rate and paroxysmal atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2002;54(2):470–475.

64. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, Scherlag MA, Reynolds D, Lazzara R, Jackman WM. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation*. 2000;102(22):2774–2780.
65. Rossi P, Bianchi S, Valsecchi S, Porcelli D, Sgreccia F, Lucifero A, Canonaco S, Campoli M, Malavasi M, Piccirillo G, Quaglione R, Azzolini P. Endocardial vagal atrioventricular node stimulation in humans: reproducibility on 18-month follow-up. *Europace*. 2010;12(12):1719–1724.
66. McComb JM. Rate control during atrial fibrillation achieved by chronic endocardial vagal stimulation: Proof of principle. *Heart Rhythm*. 2009;6(9):1287–1288.
67. Lin J, Scherlag BJ, Lu Z, Zhang Y, Liu S, Patterson E, Jackman WM, Lazzara R, Po SS. Inducibility of atrial and ventricular arrhythmias along the ligament of marshall: role of autonomic factors. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008;19(9):955–962.
68. Saburkina I, Rysevaite K, Pauziene N, Mischke K, Schauerte P, Jalife J, Pauza DH. Epicardial neural ganglionated plexus of ovine heart: anatomic basis for experimental cardiac electrophysiology and nerve protective cardiac surgery. *Heart Rhythm*. 2010;7(7):942–950.
69. Schauerte P, Mischke K, Plisiene J, Waldmann M, Zarse M, Stellbrink C, Schimpf T, Knackstedt C, Sinha A, Hanrath P. Catheter stimulation of cardiac parasympathetic nerves in humans: a novel approach to the cardiac autonomic nervous system. *Circulation*. 2001;104(20):2430–2435.
70. Quan KJ, Van Hare GF, Biblo LA, Mackall JA, Carlson MD. Endocardial stimulation of efferent parasympathetic nerves to the atrioventricular node in humans: optimal stimulation sites and the effects of digoxin. *J Interv Card Electrophysiol*. 2001;5(2):145–152.
71. Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Wen ZC, Lee SH, Chiou CW, Ding YA, Chang MS. Intracardiac stimulation of human parasympathetic nerve fibers induces negative dromotropic effects: implication with the lesions of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1998;9(3):245–252.
72. Quan KJ, Lee JH, Geha AS, Biblo LA, Van Hare GF, Mackall JA, Carlson MD. Characterization of sinoatrial parasympathetic innervation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1999;10(8):1060–1065.
73. Crick S, Wharton J, Sheppard M, Royston D, Yacoub M, Anderson R, Polak J. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study. *Circulation*. 1994;89(4):1697.

74. Geis W, Kaye M. Major autonomic pathways to the atria and SA and AV nodes of the canine heart. *American Journal of ...* 1973.
75. Meyer C, Martinek M, Aichinger J, Purerfellner H. Stepwise modulation of the cardiac neural network during ablation at the left superior pulmonary vein-atrial junction. *Europace*. 2010;12(7):1025–1028.
76. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, Lobo TJ, Pachon MZ, Vargas RNA, Jatene AD. “Cardioneuroablation” new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace*. 2005;7(1):1–13.
77. Zipes DP. Heart-brain interactions in cardiac arrhythmias: role of the autonomic nervous system. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 2:S94–6.
78. Konstantinidou M, Koektuerk B, Wissner E, Schmidt B, Zerm T, Ouyang F, Kuck K-H, Chun JKR. Catheter ablation of right ventricular outflow tract tachycardia: a simplified remote-controlled approach. *Europace*. 2011.
79. Thornton A, Jordaens L. Advances in the approaches to ablation of complex arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2007;18:S2–S10.
80. Beyar R. Navigation within the heart and vessels in clinical practice. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2010;1188:207–213.
81. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, Zhang Y, Lu Z, Truong K, Patterson E, Lazzara R, Jackman WM, Po SS. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):61–68.
82. Gorlin R. Pathophysiology of Cardiac Pain. *Circulation*. 1965;32:138–148.
83. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Pathophysiology. *BMJ*. 2000;320(7228):167–170.
84. Armour JA. Myocardial ischaemia and the cardiac nervous system. *Cardiovasc Res*. 1999;41(1):41–54.
85. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Capomolla S, Febo O, Ferrari R, Franchini M, Gnemmi M, Opasich C, Riccardi PG, Traversi E, Cobelli F. Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*. 2003;107(4):565–570.
86. Zipes D. Influence of myocardial ischemia and infarction on autonomic innervation of heart. *Circulation*. 1990;82(4):1095.
87. Lombardi F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentini C. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on

the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2004;25(14):1242–1248.

88. Chen J, Wasmund SL, Hamdan MH. Back to the future: the role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2006;29(4):413–421.

89. Schauerte P, Scherlag BJ, Patterson E, Scherlag MA, Matsudaria K, Nakagawa H, Lazzara R, Jackman WM. Focal atrial fibrillation: experimental evidence for a pathophysiologic role of the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001;12(5):592–599.

90. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*. 1994;15 Suppl A:9–16.

91. Chen YJ, Chen SA, Tai CT, Wen ZC, Feng AN, Ding YA, Chang MS. Role of atrial electrophysiology and autonomic nervous system in patients with supraventricular tachycardia and paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):732–738.

92. Yu L, Scherlag BJ, Li S, SHENG X, Lu Z, Nakagawa H, Zhang Y, Jackman WM, Lazzara R, Jiang H, Po SS. Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(4):455–463.

93. Zhang Y, Mazgalev TN. Ventricular rate control during atrial fibrillation and AV node modifications: past, present, and future. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2004;27(3):382–393.

94. Pachon M JC, Pachon M EI, Lobo TJ, Pachon M JC, Pachon MZC, Vargas RNA, Manrique RM, Jatene AD. Syncopal high-degree AV block treated with catheter RF ablation without pacemaker implantation. *Pacing and clinical electrophysiology: PACE*. 2006;29(3):318–322.

8. Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. Malte Kelm danke ich für die Überlassung des Themas sowie die Möglichkeit, das selbstständige wissenschaftliche Arbeiten zu erlernen.

Herrn PD Dr. med. Christian Meyer gilt mein besonderer Dank für die hervorragende Betreuung während der Auswertung der Versuche und der Erstellung meiner Dissertationsschrift.

Herrn PD Dr. med. Karl Mischke danke ich für Einarbeitung in die Thematik und die angenehme Zusammenarbeit während der experimentellen Phase dieser Arbeit, von der ich fachlich und persönlich in großem Maße profitiert habe.

Für ihre wertvollen Ratschläge und praktische Unterstützung danke ich zudem Herrn Dr. med. Dong-In Shin und Herrn Dr. med. Christian Heiß.

Die detaillierten histologischen Untersuchungen und das anschauliche Bildmaterial, die diese Arbeit wesentlich bereichert haben, sind Herrn Prof. Dr. med. Danius Pauza und seinen Mitarbeitern am anatomischen Institut der Universität Kaunas (Litauen) zu verdanken.

Unentbehrlich war die Mitwirkung der Mitarbeiter des Instituts für Versuchstierkunde der Universitätsklinik Aachen. Hier danke ich insbesondere Frau Dr. med. vet. Kira Scherer, Frau Dr. med. vet. Sylvia Kinzel und Herrn Thaddäus Stopinski.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Familie, die mich während meines Studiums und der Entstehung dieser Arbeit liebevoll begleitet und unterstützt hat. Dies gilt insbesondere für meine Eltern, die mir diesen Weg ermöglichten. Meinem Bruder Stephan, dessen Willenskraft und unerschütterliche Zuversicht mir Vorbild sind. Meiner lieben Frau Carmen, die mich immer bestärkt hat, auch wenn ich an mir selber zweifelte. Ihnen allen, und im Besonderen meiner wunderbaren Tochter Laura Madlein, ist diese Arbeit gewidmet.

9. Lebenslauf

Name	Christian Eickholt
Geburtsdatum	17.04.1980
Geburtsort	Rheda-Wiedenbrück
Nationalität	deutsch
Familienstand	verheiratet, 1 Tochter
Schulbildung	
1986 - 1990	Parkschule (Grundschule) Rheda-Wiedenbrück
1990 - 1992	Ernst-Barlach-Realschule Rheda-Wiedenbrück
1992 - 1999	Ratsgymnasium Rheda-Wiedenbrück Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife
Zivildienst	
1999 - 2000	Städtischer Rettungsdienst Rheda-Wiedenbrück Ausbildung zum Rettungssanitäter
Studium	
10/2000 - 10/2001	Studium der Humanmedizin, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
10/2001 - 05/2007	Studium der Humanmedizin, RWTH Aachen
03/2003	Ärztliche Vorprüfung
03/2004	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung (nach alter Approbationsordnung)
05/2007	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (nach neuer Approbationsordnung)
Praktisches Jahr	
02/2006 - 06/2006	Wahltertial Neurologie, Neurologische Klinik des Universitätsspitals der ETH Zürich, Schweiz
06/2006 - 10/2006	Innere Tertial, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen
10/2006 - 01/2007	Chirurgie Tertial, Chirurgische Klinik des Universitätsklinikums der RWTH Aachen
Berufliche Tätigkeit	
01/2008 - 12/2009	Assistenzarzt, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen
seit 01/2010	Assistenzarzt, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

10. Kongressbeiträge

- Siemen D, Buntinas L, Eickholt C, Wolf G, Horn TFW: **Nitric oxide reduces the open probability of an inner-mitochondrial membrane channel.**; 7. NO-Forum der deutsch-sprachigen Länder, 04. – 06.10.2001, Magdeburg; - und - Joint Meeting of The Physiological Society, Scandinavian Physiological Society and Deutsche Physiologische Gesellschaft, 15. – 19.03.2002, Tübingen
- Eickholt C, Mischke K, Schimpf T, Knackstedt C, Kelm M, Schauerte P: **Transoesophageal defibrillation in ventricular fibrillation of long duration.**; World Congress of Cardiology 2006, 02. – 06.09.2006, Barcelona
- Mischke K, Eickholt C, Schimpf T, Knackstedt C, Kelm M, Schauerte P: **In vivo characterization of the intrinsic cardiac innervation in the right atrium via electro-anatomical mapping.**; ESC Congress 2007, 31.08. – 05.09.2007; Wien
- Eickholt C, Drexel T, Tschischka A, Siekiera M, Kirmanoglou K, Shin D-I, Martinek M, Pürerfellner H, Rassaf T, Kelm M, Meyer C: **Characterization of the cardiac neural network during atrial fibrillation ablation: Importance of the ligament of marshall.**; Herbsttagung der DGK 2011 (Clin Res Cardiol 100, Suppl 2, October 2011 / DOI: 10.1007/s00392-011-1200-8)
- Eickholt C, Drexel T, Mühlsteff J, Ritz A., Siekiera M, Kirmanoglou K, Shin D-I, Balzer J, Rassaf T, Kelm M, Meyer C: **Prediction of neurally mediated syncope based on heart rate and pulse arrival time.**; Herbsttagung der DGK 2011 (Clin Res Cardiol 100, Suppl 2, October 2011 / DOI: 10.1007/s00392-011-1200-8)
- Eickholt C, Siekiera M, Kirmanoglou K, Katsani D, Schauerte P, Winter J, Lichtenberg A, Balzer J, Shin D-I, Balzer J, Rassaf T, Kelm M, Meyer C: **Reverse structural and electrical remodelling goes hand in hand during cardiac resynchronization therapy.**; Frühjahrstagung der DGK 2012 (Clin Res Cardiol 101, Suppl 1, April 2012 / DOI: 10.1007/s00392-012-1100-6)

11. Veröffentlichungen

- Mischke K, Schimpf T, Knackstedt C, Zarse M, Eickholt C, Plisiene J, Frechen D, Gramley F, Schauerte P; **Potential benefit of transesophageal defibrillation: an experimental evaluation.**; The American journal of emergency medicine 2006 Juli;24(4):418-422.
- Mischke K, Knackstedt C, Mühlenbruch G, Schimpf T, Neef P, Zarse M, Plisiene J, Stanzel S, Eickholt C, Fache K, Frechen D, Spüntrup E, Hanrath P, Kelm M, Schauerte P; **Imaging of the coronary venous system: retrograde coronary sinus angiography versus venous phase coronary angiograms.**; International journal of cardiology 2007 Juli;119(3): 339-343.
- Mischke K, Schimpf T, Knackstedt C, Eickholt C, Hanrath P, Kelm M, Schauerte P. **Efficacy of transesophageal defibrillation in ventricular fibrillation of long duration.**; The American journal of emergency medicine 2008 März;26(3):287-290.
- Gemein C, Schauerte P, Hatam N, Rana OR, Saygili E, Meyer C, Eickholt C, Schmid M, Knackstedt C, Zarse M, Mischke K; **Targeting of cardiac autonomic plexus for modulation of intracardiac neural tone.**; Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology 2009 Aug; 11(8):1090-1096.
- Becker M, Hümpel C, Ocklenburg C, Muehler E, Schroeder J, Eickholt C, Hoffmann R, Marx N, Franke A; **The right ventricular response to high afterload: comparison between healthy persons and patients with transposition of the great arteries: a 2D strain study.**; Echocardiography 2010 Nov;27(10):1256-1262.
- Meyer C, Eickholt C, Zeus T, Rassaf R, Merx M, Kelm M, Westenfeld R; **Interventionelle und kreislaufunterstützende Verfahren in der Behandlung des kardiogenen Schocks.**; In: Kuckelt W, Tonner P (Hrsg.): Jahrbuch Intensivmedizin 2011/2012. Pabst Science Publishers (Lengerich); 2011. p. 93-106.
- Rassaf T, Schueller P, Westenfeld R, Floege J, Eickholt C, Hennersdorf M, Merx MW, Schauerte P, Kelm M, Meyer C; **Peripheral chemosensor function is blunted in moderate to severe chronic kidney disease.**; International Journal of Cardiology 2012, Mar;155(2):201-5.