

Lara Wagner
Dr. med.

Analyse und prognostischer Wert des Herzfrequenzverhaltens während und nach einer Kryo-Pulmonalvenenisolation zur Behandlung von Vorhofflimmern

Fach/ Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Patrick A. Schweizer

Vorhofflimmern wird häufig durch erhöhte ektope Aktivität im Bereich der Pulmonalvenenostien initiiert und durch *Reentry*-Mechanismen aufrechterhalten. Mittels Kryo-Pulmonalvenenisolation können diese ektope Trigger eliminiert werden und eine Isolierung zwischen den Pulmonalvenen und dem Vorhofmyokard erfolgen. Im Rahmen einer Pulmonalvenenisolation kommt es durch eine Ablation ganglionärer Plexi in der Nähe der Pulmonalvenenostien zudem gehäuft zu einer Modulation des kardialen Nervensystems. In dieser Arbeit soll das prä-, peri- und postinterventionelle Herzfrequenzverhalten im Zusammenhang mit einer Kryo-Pulmonalvenenisolation und ein möglicher Einfluss der Herzfrequenz auf den Verlauf nach Pulmonalvenenisolation untersucht werden. Hierzu wurden 133 Patienten in die Studie eingeschlossen, die aufgrund von paroxysmalem Vorhofflimmern erstmalig eine Kryo-Pulmonalvenenisolation erhalten haben.

Die durchgeführten intraprozeduralen Messungen ergaben einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz durch die Kryo-Ablation. Dieser Anstieg persistierte auch am Folgetag der Intervention ($+20,1 \pm 1,8 \%$; p-Wert $< 0,001$). Bei Betrachtung der Einzeleffekte jeder Vene, zeigte sich die stärkste Modulation der Herzfrequenz nach Isolation der rechten oberen Pulmonalvene ($+19,3 \pm 1,4 \%$; p-Wert $< 0,001$). Die ausbleibende Veränderung der PQ-Zeiten nach Kryo-PVI im Vergleich zu den präinterventionellen Werten legt die Vermutung nahe, dass die durch eine Kryo-Pulmonalvenenisolation erreichte Modulation des autonomen Nervensystems vorrangig Auswirkungen auf den Sinusknoten, jedoch keine signifikante Veränderung der atrioventrikulären Überleitung zur Folge hat. Da Vorhofflimmern gehäuft durch einen erhöhten vagalen Tonus getriggert wird, stellte sich die Frage nach dem Einfluss der initialen Herzfrequenz auf die Rezidivrate innerhalb des Folgejahres nach Ablation. Patienten mit einer vorbestehenden Sinusbradykardie ($< 60/\text{Minute}$) zeigten eine ähnliche Rezidivrate wie normofrequente Patienten ($\geq 60/\text{Minute}$) (27 % vs. 21 % ; p-Wert $> 0,05$). Die Gruppe der bradykarden Patienten zeigte jedoch einen signifikant stärkeren Pulmonalvenenisolations-induzierten Frequenzanstieg als die Gruppe der normofrequenten Patienten ($25,6 \pm 2,4 \%$ vs. $9,0 \pm 1,7 \%$;

p-Wert < 0,001). In der vorliegenden Arbeit wurde zudem untersucht, ob eine ausgeprägte Modulation der Herzfrequenz ($\geq 20\%$ Unterschied der Herzfrequenz verglichen mit dem Ausgangswert) einen Einfluss auf die Rezidivrate innerhalb des ersten Jahres nach der Pulmonalvenenisolation hat. Hierbei ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Rezidivrate bei Patienten mit einer geringen (< 20 %) oder ausgeprägten Modulation der Herzfrequenz ($\geq 20\%$) (25 % vs. 22 % ; p-Wert > 0,05). Des Weiteren wurde der Einfluss der postinterventionellen Herzfrequenz (Folgetag) auf die Rezidivrate innerhalb des ersten Jahres nach der Intervention analysiert. Hierbei zeigte sich, dass Patienten mit einer postprozeduralen Sinusbradykardie (Herzfrequenz < 60/min) signifikant mehr Rezidive aufweisen als Patienten mit höheren Herzfrequenzen (≥ 60 /min) (64 % vs. 19 % ; p-Wert < 0,01). Eine niedrige Herzfrequenz nach Kryo-Ablation kann demnach als Prädiktor für vermehrte Rezidive gewertet werden. Die beobachtete Veränderung der Frequenz als Ausdruck einer Modulation des autonomen Nervensystems persistierte auch nach 12 Monaten; insbesondere bei den initial bradykarden Teilnehmern der Studie.

Die Pulmonalvenenisolation mittels Kälteapplikation zeigte in der vorliegenden Studie einen Herzfrequenzanstieg, der am ehesten als Ausdruck einer Modulation des kardialen Nervensystems zu interpretieren ist. Im Unterschied zu mehreren Studien unter Verwendung der Radiofrequenz-Ablation persistierte dieser Anstieg in der Untersuchungsgruppe über 12 Monate und legt somit einen nachhaltigen Charakter dieser Veränderung nahe. Es ist anzunehmen, dass die größere Ablationsfläche beziehungsweise weiter antral gelegene Läsionen im Rahmen einer Kryo-Pulmonalvenenisolation für diesen Unterschied im Vergleich zur Radiofrequenz-Ablation verantwortlich sind. Bei den in dieser Studie identifizierten ausgeprägten Auswirkungen der Kryo-Pulmonalvenenisolation auf die Sinusfrequenz der Patienten handelt es sich demnach um einen wichtigen, bislang nur wenig bekannten Effekt. Die Tatsache, dass vor allem die rechte obere Pulmonalvene unter Ablation einen erheblichen Frequenzanstieg zur Folge hat, legt die Vermutung nahe, dass hierdurch eine signifikante Modulation des rechten anterioren ganglionären Plexus erfolgt, der die Sinusknotenfrequenz maßgeblich beeinflusst. Zudem zeigte sich, dass Patienten mit einer initialen Sinusbradykardie eine stärkere Akzeleration der Herzfrequenz aufweisen als normofrequente Patienten. Diese Erkenntnis könnte bei Patienten mit einer Sinusknotenerkrankung und damit einhergehenden bradykarden Frequenzen eine wichtige Therapieoption darstellen. Besonders hervorzuheben ist, dass erstmals gezeigt wurde, dass die Herzfrequenz am Folgetag der Ablation, im Gegensatz zu

einer definierten autonomen Modulation, prognostische Aussagen über die Rezidivrate von Vorhofflimmern zulässt. Eine mögliche Erklärung für den beobachteten Zusammenhang zwischen einer postprozeduralen Sinusbradykardie und einer erhöhten Rezidivrate ist das Vorliegen einer intrinsischen, strukturellen Sinusknotenerkrankung bei diesen Patienten. Auch nach ablativ erzeugter „Vagolyse“ des Sinusknotens, kommt es in dieser Gruppe von Patienten zu keinem signifikanten Anstieg der Herzfrequenz. Degenerative Sinusknotenerkrankungen gehen häufig mit einer ausgeprägten Fibrosierung der Vorhöfe einher, was ein höheres Auftreten von nicht Pulmonalvenen-abhängigem Vorhofflimmern dieser Gruppe von Patienten erklären könnte und zu einer erhöhten Anzahl an Rezidiven nach einer Pulmonalvenenisolation führt. Um die Konsequenzen der Herzfrequenz-Modulation durch eine Kryo-Ablation hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz besser bewerten und die hier beobachteten Effekte validieren zu können, sollten weitere, größer angelegte, prospektive Studien durchgeführt werden.