

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

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

**Bedeutung der simultanen Aktivierung  
des sympathischen und parasympathischen Nervensystems  
bei Patienten mit Vorhofflimmern**

Dissertation

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

vorgelegt von  
Thomas Drexel  
(2014)

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

gez.

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Erstgutachter: Univ.-Prof. Dr. Meyer

Zweitgutachter: Univ.-Prof. Dr. Klöcker

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Drexel, T., Eickholt, C., Muhlsteff, J., Ritz, A., Siekiera, M., Kirmanoglou, K., Schulze, V., Shin, D.I., Balzer, J., Rassaf, T., Kelm, M. & Meyer, C., (2013), Vagal heart rate control in patients with atrial fibrillation: impact of tonic activation of peripheral chemosensory function in heart failure. *Adv Exp Med Biol*, 755, 287-297.

## Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung des Menschen. Zahlreiche klinische und experimentelle Beobachtungen konnten die pathophysiologische Bedeutung des autonomen Nervensystems (ANS) für die Entstehung und den Verlauf von VHF zeigen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch nur unvollständig verstanden. Experimentelle Untersuchungen legen nahe, dass eine simultane Aktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems von besonderer Bedeutung ist. Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es herauszufinden, ob eine derartige simultane Aktivierung bei Patienten mit bekanntem VHF zu einer Beeinträchtigung der Regulation der Herzfrequenz führt. Desweiteren wurde der Einfluss der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus anhand verschiedener kardialer, vaskulärer und pulmonaler Reflexbögen, die an der Herzfrequenzregulation und Modulation beteiligt sind, charakterisiert. Die Untersuchung des ANS erfolgte mittels etablierter autonomer Funktionstests an 33 Patienten mit bekanntem VHF bei denen zum Untersuchungszeitpunkt ein stabiler Sinusrhythmus bestand. Herzfrequenz, Herzratenvariabilitäten (HRV) und Hämodynamik wurden während einer funktionellen Aktivierung des autonomen Nervensystems kontinuierlich gemessen. Eine alleinige Aktivierung des Sympathikus erfolgte durch den Cold Pressor Test (Eintauchen einer Hand in Eiswasser), bei dem die Herzfrequenz und der Blutdruck der Patienten erwartungsgemäß anstiegen. Eine alleinige parasympathische Aktivierung erfolgte über eine Sauerstoffgabe (Deaktivierung im Aortenbogen lokalisierter Chemorezeptoren). Dabei sank die Herzfrequenz erwartungsgemäß ab. Der Anstieg der parasympathischen Parameter der HRV blieb jedoch aus. Der Cold Face Test (CFT) (Kälteapplikation im Gesicht im Bereich der Trigeminusäste) ermöglichte eine simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus. Anstelle eines Abfalls der Herzfrequenz zeigte sich hier ein paradoxer Herzfrequenzanstieg bei erwartetem Blutdruckanstieg. Die parasympathischen Parameter der HRV stiegen in Analogie zur alleinigen parasympathischen Aktivierung nicht an. Der paradoxe Herzfrequenzanstieg, sowie der fehlende Anstieg der HRV zeigten sich unabhängig von einer pathologischen phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus im tiefen Atemtest, aktiven Stehtest, sowie bei der spontanen Baroreflexsensitivität. Zusammengefasst zeigte sich bei Patienten mit VHF eine eingeschränkte Aktivierungsfähigkeit des Parasympathikus. Diese bestand unabhängig von der Ruheaktivität des Parasympathikus und zeigte sich insbesondere während einer simultanen Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus. Somit stellt der CFT einen potentiell einfachen und nicht invasiven klinischen Test zur Beurteilung einer autonomen Fehlregulation bei Patienten mit VHF dar.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ACI</b>	<i>index of acceleration =</i> Beschleunigungsindex	<b>HRV</b>	Herzratenvariabilität
<b>AF</b>	Atemfrequenz	<b>Hz</b>	Hertz
<b>ANS</b>	autonomes Nervensystem	<b>HZV</b>	Herzzeitvolumen
<b>ApEn</b>	approximierte Entropie	<b>IC</b>	<i>index of contractility =</i> Kontraktilitätsindex
<b>ASS</b>	Acetylsalicylsäure	<b>IKG</b>	Impedanzkardiographie
<b>AV</b>	atrioventrikular	<b>IVS</b>	Dicke des Interventrikularseptums
<b>BMI</b>	<i>Body Mass Index</i>	<b>I</b>	Liter
<b>BRS</b>	Baroreflexsensitivität	<b>LAA</b>	Fläche des linken Vorhofs
<b>CCS</b>	<i>Canadian Cardiovascular</i> <i>Society</i>	<b>LAD</b>	Durchmesser des linken Vorhofs
<b>CFT</b>	Cold Face Test	<b>LDH</b>	Laktatdehydrogenase
<b>CHRS</b>	kardiale hyperoxie Chemoreflexsensitivität	<b>LDL</b>	<i>low density lipoprotein =</i> Lipoprotein hoher Dichte
<b>CK</b>	Kreatinkinase	<b>LF</b>	<i>low frequency power =</i> niedriger Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums der Frequenzanalyse
<b>CKD</b>	<i>chronic kidney disease =</i> chronische Nierenerkrankung	<b>LF/HF Ratio</b>	Quotient aus LF und HF
<b>COPD</b>	chronisch obstruktive Lungenerkrankung	<b>LVEDD</b>	enddiastolischer Durchmesser der linken Kammer
<b>CPT</b>	Cold Pressor Test	<b>LVET</b>	<i>left ventricular ejection time =</i> linksventrikuläre Auswurfzeit
<b>dBp</b>	<i>diastolic blood pressure =</i> diastolischer Blutdruck	<b>LVPW</b>	Dicke der Hinterwand des linken Ventrikels
<b>DFA</b>	<i>detrended fluctuation analysis</i> = trendbereinigte Fluktuationsanalyse	<b>LVWI</b>	<i>left ventricular work index =</i> linksventrikuläre Herzarbeit
<b>EDI</b>	enddiastolischer Volumenindex	<b>mBP</b>	<i>mean blood pressure =</i> mittlerer Blutdruck
<b>EHRA</b>	<i>European Heart Rhythm</i> <i>Association</i>	<b>mg</b>	Milligramm
<b>E/I</b>	Expiration zu Inspiration	<b>min</b>	Minute
<b>EKG</b>	Elektrokardiographie	<b>ml</b>	Milliliter
<b>FFT</b>	<i>Fast Fourier Transformation</i>	<b>mmHg</b>	Millimeter Quecksilbersäule
<b>g</b>	Gramm	<b>ms</b>	Millisekunde
<b>HDL</b>	<i>high density lipoprotein =</i> Lipoprotein hoher Dichte	<b>MW</b>	Mittelwert
<b>HF</b>	<i>high frequency power =</i> hoher Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums der Frequenzanalyse	<b>n</b>	Anzahl
<b>HR</b>	Herzrate (-frequenz)	<b>NN50</b>	Anzahl der RR-Differenzen länger als 50 ms
		<b>ns</b>	nicht signifikant

<b>nu</b>	<i>normalized units</i> = normalisierte Einheiten	<b>SD1</b>	Standardabweichung der Längenachse des Poincaré Plots
<b>NYHA</b>	<i>New York Heart Association</i>		
<b>p</b>	Wahrscheinlichkeit	<b>SDNN</b>	Standardabweichung aller RR-Intervalle
<b>pAVK</b>	periphere arterielle Verschlusskrankheit	<b>SEM</b>	<i>standard error of mean</i> = Standardfehler
<b>pCO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxidpartialdruck	<b>ShanEn</b>	Shannon Entropie
<b>pH</b>	Säuregehalt	<b>sO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffsättigung
<b>pNN50</b>	Prozentsatz der Intervalle mit länger als 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall	<b>SV</b>	Schlagvolumen
<b>pO<sub>2</sub></b>	Sauerstoffpartialdruck	<b>SVES</b>	supraventrikuläre Extrasystole
<b>PPG</b>	Photoplethysmogramm	<b>TFC</b>	gesamter thorakaler Flüssigkeitsgehalt
<b>r</b>	Korrelationskoeffizient	<b>TFM</b>	Task Force <sup>®</sup> Monitor
<b>REC</b>	<i>recurrence rate</i> = Wiederkehrtrate	<b>TPR</b>	<i>total peripheral resistance</i> = peripherer Gesamtwiderstand aller Gefäße
<b>RMSSD</b>	Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR- Intervalldifferenzen	<b>TTE</b>	transthorakale Echokardiographie
<b>RR-Intervall</b>	zeitlicher Abstand zwischen zwei Herzschlägen	<b>VES</b>	ventrikuläre Extrasystole
<b>s</b>	Sekunde	<b>VHF</b>	Vorhofflimmern
<b>SampEn</b>	<i>sample entropy</i> = Entropie	<b>ZNS</b>	zentrales Nervensystem
<b>sBP</b>	<i>systolic blood pressure</i> = systolischer Blutdruck		

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>II</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern.....	1
1.1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns .....	1
1.1.2 Klassifikation und klinische Bedeutung des Vorhofflimmerns.....	2
1.1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns .....	3
1.2 Das autonome Nervensystem.....	5
1.2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen .....	5
1.2.2 Die autonome Innervation des Herzens.....	7
1.2.3 Pulmonale und kardiovaskuläre Reflexbögen.....	8
1.3 Autonomes Nervensystems bei Patienten mit Vorhofflimmern.....	14
<b>2 Ziele der Arbeit .....</b>	<b>16</b>
<b>3 Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
3.1 Studienpopulation .....	17
3.1.1 Patienten mit Vorhofflimmern .....	17
3.1.2 Gesunde Probanden.....	17
3.2 Ablauf der Untersuchung .....	18
3.2.1 Protokoll.....	18
3.2.2 Tonische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems .....	20
3.2.3 Phasische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems .....	20
3.2.4 Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems.....	22
3.3 Beschreibung der Geräte und Software.....	23
3.3.1 Der Task Force® Monitor .....	23
3.3.2 Der Philips Intellivue Monitor .....	24
3.3.3 Signalverarbeitung und Datenanalyse.....	25
3.3.4 Kubios HRV Software .....	26
3.4 Beschreibung der Analysemethoden.....	28
3.4.1 Elektrokardiographie.....	28
3.4.2 Extrasystolen .....	28
3.4.3 Analyse der Hämodynamik.....	28
3.4.4 Die spontane Baroreflexsensitivität (BRS) .....	30
3.4.5 Herzfrequenzvariabilitäten (HRV).....	31
3.5 Statistische Berechnungen .....	37
<b>4 Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
4.1 Charakterisierung der Patienten .....	38
4.1.1 Klinische Basisparameter.....	38

4.1.2	Hämodynamische Ruheparameter.....	40
4.2	Tonische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems .....	41
4.3	Phasische Ruheaktivität des Parasympathikus.....	42
4.3.1	Tiefer Atemtest.....	42
4.3.2	Aktiver Stehtest.....	43
4.3.3	Spontane Baroreflexsensitivität.....	44
4.4	Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems.....	44
4.4.1	Sympathische Aktivierung durch den Cold Pressor Test.....	44
4.4.2	Parasympathische Aktivierung durch Sauerstoffgabe.....	47
4.4.3	Simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus durch den Cold Face Test.....	50
4.4.4	Vergleich einzelner mit simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus .....	56
4.5	Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen .....	59
4.6	Einfluss der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus auf HerzKreislaufparameter bei simultaner Aktivierung .....	60
4.6.1	Klinische Basisparameter .....	60
4.6.2	Paradoxe Herzfrequenzanstieg unabhängig von einer pathologischen phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus .....	63
4.6.3	Fehlender Anstieg der Herzfrequenzvariabilitäten unabhängig pathologischer phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus .....	63
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>65</b>
5.1	Wichtigste Beobachtungen.....	65
5.2	Demaskierung einer autonomen Fehlregulation durch simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus.....	65
5.2.1	Unauffällige tonische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems .....	65
5.2.2	Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems: Physiologisches Ansprechen auf alleinige sympathische Aktivierung .....	66
5.2.3	Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems: uneinheitliche Effekte der parasympathischen Aktivierung .....	67
5.2.4	Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems: Simultane Aktivierung demaskiert autonome Fehlregulation.....	70
5.3	Kein Anstieg der Häufigkeit von Extrasystolen unter simultaner Aktivierung .....	75
5.4	Kein Einfluss der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus auf die autonome Fehlregulation.....	75
5.5	Mögliche Ursachen und Lokalisationen der autonomen Fehlregulation.....	77
5.5.1	Ausschluss der afferenten Innervation als Ursache.....	77
5.5.2	Zentrale und periphere Schädigung unwahrscheinlich als Ursache der Fehlregulation .....	77
5.5.3	Fehlerhaftes Zusammenspiel des autonomen Nervensystems und des Sinusknotens als mögliche Ursache der autonomen Fehlregulation .....	78
5.6	Limitationen .....	79
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerungen und Konsequenzen .....</b>	<b>81</b>
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>83</b>

# 1 Einleitung

Vorhofflimmern (VHF) ist die sozioökonomisch bedeutendste und klinisch relevanteste Herzrhythmusstörung. Seit der ersten Beschreibung von Mackenzie im Jahr 1890 konnten zahlreiche Aspekte bzgl. der Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Rhythmusstörung identifiziert und ihnen eine bedeutende Rolle zugeschrieben werden. Otto Loewi konnte 1921 zum ersten Mal den Einfluss des autonomen Nervensystems (ANS) auf das Herz zeigen. Chronotrope, bathmotrope, dromotrope, isotrope und lusitrope Effekte spielen eine wichtige Rolle in der kardialen Modulation über dieses System. So verwundert es nicht, dass Veränderungen der sympathischen und parasympathischen Modulation eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Vorhofflimmerepisoden spielen.

Dennoch bleibt es frustrierend, dass bisherige Therapiekonzepte nicht selten durch Ineffizienz und durch das Auftreten von Proarrhythmien oder anderen Nebenwirkungen nur begrenzte Erfolge zeigten. Dies gibt Anlass, das Verständnis für die pathophysiologischen Vorgänge und Zusammenhänge weiter zu vertiefen, um Patienten besser charakterisieren zu können, neue Behandlungsstrategien zu entwickeln oder bestehende Therapiekonzepte zu optimieren.

## 1.1 Die Herzrhythmusstörung Vorhofflimmern

### 1.1.1 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Das VHF stellt mit einer Prävalenz von ein bis zwei Prozent (%) in der Bevölkerung die häufigste anhaltende Rhythmusstörung des Menschen dar (Stewart et al., 2001, Go et al., 2001). Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenz rapide an. Während im Alter von 40 bis 50 Jahren noch unter 0,5 % betroffen sind, leiden bereits fünf bis 15 % der 80 Jährigen an dieser Erkrankung (Heeringa et al., 2006, Naccarelli et al., 2009). Männer sind 1,5 mal häufiger betroffen als Frauen (Benjamin et al., 1994).

Die Rhythmusstörung kann als idiopathische Form ohne zusätzliche Begleiterkrankungen auftreten, man spricht dann von „*lone atrial fibrillation*“. Diese Form macht etwa zehn Prozent der VHF Fälle aus (Nieuwlaat et al., 2005). Zu 90 % ist VHF allerdings mit Begleiterkrankungen assoziiert. Kardiovaskuläre und nicht kardiale Grunderkrankungen können die Entstehung eines VHF begünstigen. Bedeutendste Risikofaktoren sind eine symptomatische Herzinsuffizienz und eine Herzklappenerkrankung. Eine Herzinsuffizienz lässt sich in 30 % der Patienten mit VHF finden und erhöht das Risiko für das Neuauftreten

eines VHF um das fünf fache (Nieuwlaat et al., 2005, Nabauer et al., 2009). Ein Vitium ist ebenfalls in 30 % mit einem VHF assoziiert und erhöht das Risiko um das 1,8 fache (Nieuwlaat et al., 2005). Dabei tritt VHF meist als Frühmanifestation einer Vergrößerung des linken Vorhofs aufgrund einer Mitralinsuffizienz auf (Camm et al., 2010). Weitere wichtige kardiovaskuläre Risikofaktoren sind eine arterielle Hypertonie (1,5 facher Anstieg des Risikos), eine koronare Herzerkrankung, die bei mehr als 20 % der Patienten mit VHF auftritt, sowie eine Adipositas, die sich in 25 % der Patienten mit VHF finden lässt (Benjamin et al., 1994, Camm et al., 2010). Zu den nicht kardiovaskulären Begleiterkrankungen gehören ein Diabetes mellitus, eine Niereninsuffizienz, eine Schilddrüsendysfunktion und chronische Lungenerkrankungen (Frost et al., 2004, Chamberlain et al., 2011).

Die Mortalitätsrate verdoppelt sich unabhängig von den kardiovaskulären und nicht kardialen Grundkrankheiten (Benjamin et al., 1994, Kirchhof et al., 2007). Häufigster Grund hierfür ist die immens erhöhte Gefahr einer Thromboembolie, welche auch für das erhöhte Risiko eines Schlaganfalls verantwortlich ist. Bei 50 bis 60 jährigen Patienten mit bekanntem VHF beträgt das Risiko für einen Schlaganfall etwa 1,5 %, bei über 80 Jährigen mehr als 20 % (Kannel et al., 1998).

### **1.1.2 Klassifikation und klinische Bedeutung des Vorhofflimmerns**

Die Klassifikation des VHF orientiert sich an aktuell geltenden Richtlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Camm et al., 2012, Camm et al., 2010). Als ein „erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern“ wird eine erstmals aufgetretene Flimmerepisode bezeichnet, bei der keine Information über den zeitlichen Verlauf vorliegt. „Paroxysmales Vorhofflimmern“ ist selbst terminierend; es konvertiert spontan innerhalb von 48 Stunden in den Sinusrhythmus. Dauert eine Episode länger als 48 Stunden und kann nur durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion beendet werden, handelt es sich um „persistierendes Vorhofflimmern“. Dagegen kann „permanentes Vorhofflimmern“ nicht mehr in den Sinusrhythmus überführt werden. Diese Form des VHF liegt seit Etablierung der Katheterablation zur Behandlung des VHF immer seltener vor und wird zunehmend durch den Begriff „langanhaltend persistierendes VHF“ ersetzt. Fließende Übergänge zwischen den verschiedenen Typen sind möglich (Camm et al., 2012, Camm et al., 2010).

Patienten mit VHF haben eine eingeschränkte Lebensqualität. Sie leiden an Symptomen wie Herzrasen, Palpitationen, Schwindel, Schwäche, Dyspnoe, Unruhe, Angstgefühle und

Synkopen. Die Beschwerden resultieren aus den unregelmäßigen Herzschlägen und aus dem um etwa fünf bis 15 % reduzierten Herzminutenvolumen (HZV) (Camm et al., 2010, Camm et al., 2012). Die klinische Präsentation der Patienten mit VHF ist individuell verschieden, denn die Symptome können unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Bemerkt der Patient keine Beschwerden, so spricht man von einem „asymptomatischen Vorhofflimmern“. Die Ausprägung der Symptome mit ihren Auswirkungen auf eine Alltagseinschränkung des Patienten können mit dem *EHRA Score* (I-IV) festgehalten werden (Camm et al., 2010, Kirchhof et al., 2007, Camm et al., 2012). Patienten mit VHF weisen eine geringere Lebensqualität auf, als die allgemeine Bevölkerung, als gesunde Gleichaltrige und als Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (Thrall et al., 2006, Dorian et al., 2000).

### 1.1.3 Pathophysiologie des Vorhofflimmerns

#### Das elektrophysiologische Substrat

Zum Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge des VHF muss zwischen dem elektrophysiologischen Substrat zur Aufrechterhaltung von Flimmerepisoden und den verschiedenen Auslösemechanismen der Arrhythmie unterschieden werden.

Das allgemein anerkannte Prinzip für die Aufrechterhaltung des VHF ist die „*multiple-wavellet*“ Hypothese (Moe and Abildskov, 1959). Diese besagt, dass multiple unabhängige Erregungskreisläufe die Vorhofmuskulatur durchlaufen und sich dabei selbst aufrecht erhalten. Aufeinandertreffende Wellenfronten können sich teilen, auslöschen oder neue Wellenfronten bilden. Solange keine kritische Anzahl der Wellenfronten unterschritten wird, hält sich dieses System selbst aufrecht. Voraussetzung für die Fortsetzung der Erregungsfront ist, dass sie auf erregbares Gewebe trifft. Eine dabei begünstigend wirkende Verkürzung der effektiven atrialen Refraktärzeit konnte bei Patienten mit VHF nachgewiesen werden (Daoud et al., 1996).

Mechanistische Grundlagen für die kreisenden Erregungen sind strukturelle und elektrische Veränderungen des Vorhofs, welche durch ein sogenanntes atriales *Remodeling* entstehen und ein arrhythmogenes Substrat bilden (Teh et al., 2012, Stiles et al., 2009). Dieses stellt Anpassungsvorgänge des Myokards dar, welche sich begünstigend auf das Aufrechterhalten von Flimmerepisoden auswirken. Durch das hochfrequente Depolarisieren der Myozyten während den Flimmerepisoden kommt es zu einer

Kalziumüberladung, begleitet von einem verminderten Kalziumeinstrom in die Zellen (Van Wagoner et al., 1999). Diese zellulären Veränderungen schwächen das Myokard des Vorhofs. Der Muskel kann dem intraatrialen Druck nicht mehr standhalten, es kommt zu einer Dilatation des Vorhofs mit zellulärer Hypertrophie, beschleunigtem Zelltod und Fibrosierung (Allessie et al., 2002). Die Vulnerabilität des Vorhofmyokards erhöht sich, was die kreisenden Erregungsfronten stabilisiert (Ravelli and Allessie, 1997). Neben dem Vorhofflimmern selbst können auch strukturelle Herzerkrankungen diese Veränderungen des Myokards bewirken und begünstigen somit die Entstehung von VHF. Das Model der multiplen Wellenfronten mit einem atrialen *Remodeling* konnte durch zahlreiche Studien belegt werden (Wijffels et al., 1995, Fareh et al., 1998, Attuel et al., 1982, Abildskov and Lux, 1996). Das resultierende arrhythmogene Substrat interagiert mit Triggermechanismen, wie zum Beispiel der Aktivität sympathischer und/oder parasympathischer Neurone.

### **Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns**

In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass VHF Episoden von vorzeitig einfallenden supraventrikulären Erregungsimpulsen initiiert werden kann (Haissaguerre et al., 1998, Waktare et al., 2001, Jensen et al., 2004, Hoffmann et al., 2006). Besonders Extrasystolen, die in die vulnerable Phase während der relativen Refraktärzeit einfallen, können Flimmerepisoden auslösen. Die sogenannten ektopen Foci aus den Pulmonalvenen stellen den primären Ursprungsort dieser Extrasystolen dar. Haissaguerre et al. konnten durch *mapping* Untersuchungen an Patienten mit paroxysmale VHF in 94 % der Fälle Extrasystolen aus den Pulmonalvenen verantwortlich machen (Haissaguerre et al., 1998). Auf Basis dieser Untersuchungen fand die Katheterablation der triggernden Herde Einzug in die Therapie des VHF (Chen et al., 1999).

Als möglicher Trigger dieser Extrasystolen sowie der Induktion des VHF selbst kommt dem vegetativen Nervensystem eine wichtige Rolle zu (Coumel, 1994, Bettoni and Zimmermann, 2002, Vikman et al., 1999, van den Berg et al., 2001a, Dimmer et al., 1998, Tan et al., 2008). Die Aktivierung intrakardialer Ganglien wird als mögliche Ursache für die oben beschriebenen Ektopien aus den Pulmonalvenen diskutiert (Po et al., 2006). Eine ausführliche Darstellung der Rolle des ANS bei Patienten mit VHF ist in *Kapitel 1.3* zu finden.

## 1.2 Das autonome Nervensystem

### 1.2.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Vegetative Systeme modulieren verschiedenste Funktionen des menschlichen Körpers, um sie an entsprechende externe und interne Belastungen anpassen zu können (Schmidt and Lang, 2007). So kontrolliert das vegetative Nervensystem kontinuierlich Herz-, Kreislauf- und Atemfunktionen, Verdauung, Stoffwechsel und Ausscheidung, Wärme- und Energiehaushalt, sowie Sexualfunktionen. Aufgrund fehlender willkürlicher Beeinflussung bezeichnet man diesen Teil des Nervensystems auch als autonomes Nervensystem (ANS).

Das periphere ANS besteht aus Sympathikus und Parasympathikus (Furness, 2006). Beiden ist gemeinsam, dass sie aus zwei hintereinander geschalteten Populationen von Neuronen bestehen (*Abbildung 1*). Das erste Neuron leitet Erregungen aus dem zentralen Nervensystem (ZNS) zu einem vegetativen Ganglion. Dort findet die Umschaltung auf das zweite Neuron statt, das zum Erfolgsorgan zieht (Furness, 2006). Die Lokalisation der Zellkörper unterscheidet sich bei Sympathikus und Parasympathikus. Die sympathischen Kerngebiete der ersten (präganglionären) Neurone befinden sich im thorakolumbalen Rückenmark. Die zweiten (postganglionären) Neurone liegen paravertebral in den Grenzsträngen und prävertebral vor der Aorta (Kapa et al., 2010, Smith, 1970). Die präganglionären Neurone des Parasympathikus sind im Hirnstamm und Sakralmark lokalisiert und ziehen zu Organ nah liegenden zweiten Neuronen (Kapa et al., 2010, Smith, 1970). Das periphere ANS unterliegt hemmenden und erregenden Einflüssen des ZNS. In der Medulla oblongata des Hirnstamms befinden sich die Zentren für die Regulation des kardiovaskulären Systems, der Verdauung und der Atmung (Furness, 2006). Bei komplexeren vegetativen Funktionen steht die medulläre Selbstkontrolle unter der Kontrolle des Hypothalamus im Zwischenhirn. So wird die Integration in die verschiedenen Teile und Funktionen des ZNS gewährleistet (Schmidt and Lang, 2007).

Die Transmitter im vegetativen Nervensystem sind vor allem Acetylcholin und Noradrenalin. Alle präganglionären Nervenendigungen von Sympathikus und Parasympathikus, schütten Acetylcholin aus, das an postsynaptische nikotinerge und muskarinerge Rezeptoren bindet. Parasympathische postganglionäre Neurone verwenden ebenso Acetylcholin als Signal, die Endorgane weisen jedoch nur muskarinerge Rezeptoren auf. Die meisten sympathischen postganglionären Nervenendigungen verwenden Noradrenalin, das an  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenozeptoren bindet (Schmidt and Lang, 2007).

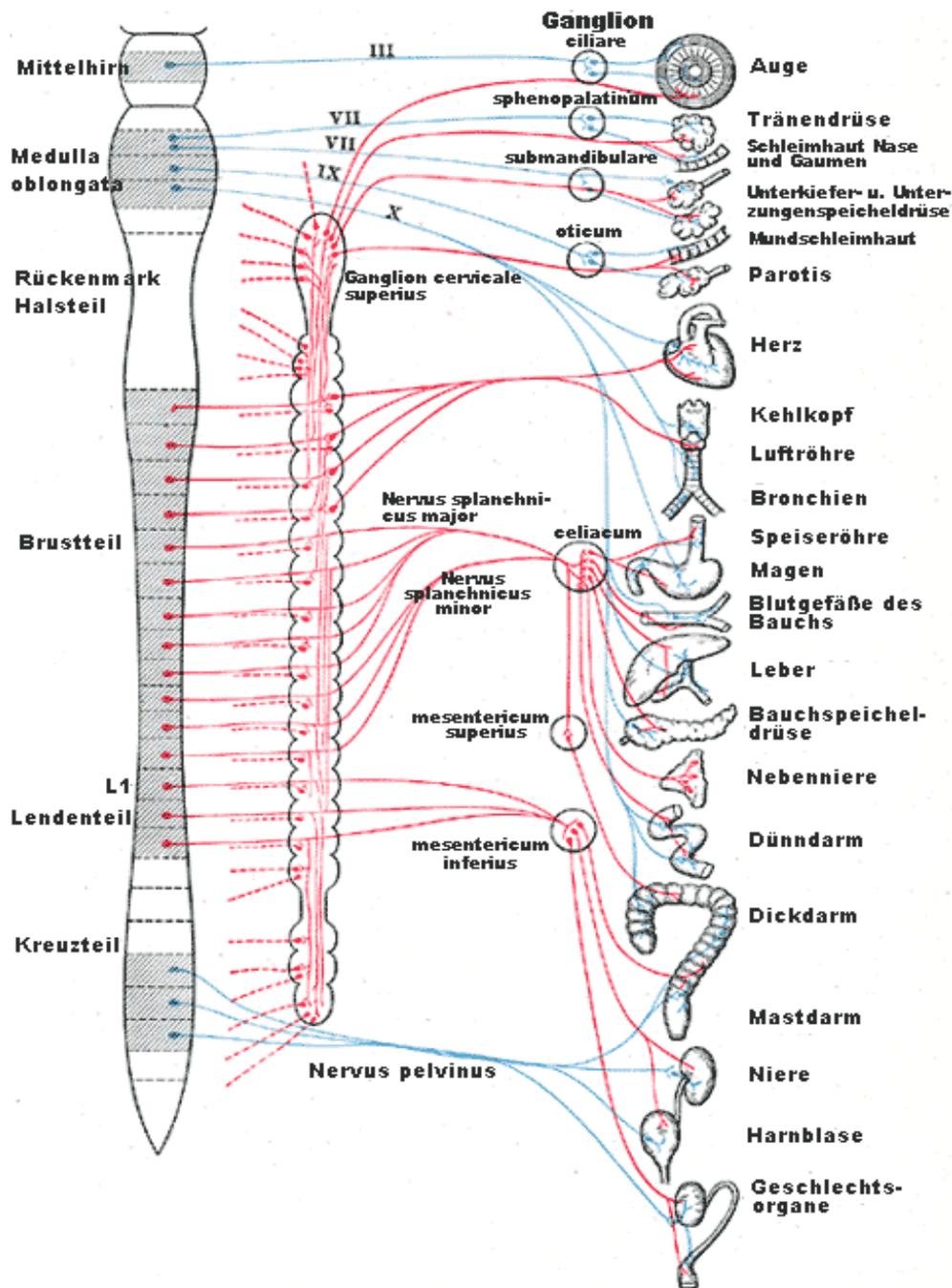


Abb. 1: **Funktioneller Aufbau des peripheren autonomen Nervensystems.**

Der Sympathikus ist in roter Farbe gekennzeichnet, der Parasympathikus in blauer Farbe. Die präganglionären Neurone befinden sich im thorakalen und lumbalen Rückenmark (Sympathikus), sowie im Hirnstamm und im Sakralmark (Parasympathikus). Postganglionäre Neurone liegen in den Grenzstrangganglien und prävertebral (Sympathikus), sowie am Erfolgsorgan (Parasympathikus). Die sympathische Innervation der Schweißdrüsen ist nicht dargestellt. Abbildung aus „Gray's Anatomy“, 20. Auflage, deutsche Bearbeitung: U. Gille, Wikimedia Commons, keine urheberrechtliche Beschränkung (Gray, 1918, Gille, 2012).

Die autonom innervierten Endorgane werden meist dual und kontinuierlich von Sympathikus und Parasympathikus moduliert (Jänig, 2006). Die häufig propagierte Ansicht, dass die beiden Systeme antagonistisch wirken, ist nicht richtig. Zwar bewirken sie an einigen Organen wie dem Herzen oder an der Bronchialmuskulatur entgegengesetzte Effekte, funktionell wirken beide Systeme aber immer zusammen (Schmidt and Lang, 2007).

### **1.2.2 Die autonome Innervation des Herzens**

Die Herzfrequenz und ihr Rhythmus unterliegen der Modulation des ANS (Berger et al., 1989). Das kardiale Nervensystem kann in ein extrinsisches und intrinsisches System unterteilt werden (Kapa et al., 2010). Während das extrinsische System funktionell in sympathische und parasympathische Nervenstränge gesplittet wird, besteht das intrinsische System aus dem Nervengeflecht des Plexus cardiacus mit zahlreichen intrakardialen Ganglien. Der sympathische Input besteht vor allem aus präganglionären Fasern des spinalen Rückenmarks und aus postganglionären Fasern des Ganglion stellatum (Smith, 1970, Randall et al., 1972). Die parasympathische Innervation des Herzens stammt aus Kerngebieten der Medulla oblongata und läuft über den Vagus Nerv. Sympathische Fasern innervieren entweder direkt das Myokard (falls postganglionär) oder werden in den intrakardialen Ganglien (falls präganglionär) verschaltet. Parasympathische Fasern werden dagegen alle in den Ganglien verschaltet (Kapa et al., 2010). Die häufigsten Lokalisationen der intrakardialen Ganglien sind um den rechten und linken Vorhof, am Sinusknoten, am Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), an der Aortenwurzel, am Ursprung der Koronargefäße und an den Pulmonalvenen (Pauza et al., 2000, Singh et al., 1996). Elektrophysiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass diese Neurone intrinsische Aktivität besitzen, aber vom ANS moduliert werden (Gagliardi et al., 1988, Kapa et al., 2010, Van Stee, 1978). Sympathische Effekte am Sinusknoten bewirken eine Zunahme der Herzfrequenz (positiv chronotrop), am AV-Knoten verbessern sie die Erregungsweiterleitung (positiv dromotrop), am Myokard steigern sie die Kraftentwicklung (positiv inotrop) und erhöhen die Relaxationsfähigkeit (positiv lusitrop) (von Homeyer and Schwinn, 2011). Parasympathische Einflüsse wirken negativ chronotrop, dromotrop und inotrop (Montano et al., 1998).

Die Modulationen des ANS am Herzen spiegeln sich in der Herzfrequenzvariabilität wider (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Die quantitativen Messungen

dieser Rhythmusfluktuationen werden als Herzratenvariabilitäten (HRV) bezeichnet. Die HRV misst die Variation aufeinanderfolgender Herzschläge im Zeitverlauf (Akselrod et al., 1981). Durch statistische Verfahren werden Kenngrößen errechnet, die als Indikatoren für das ANS gelten (*Kapitel 3.4.5*) (Bootsma et al., 1994, Malik and Camm, 1993, Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Als Grundlage dient die Analyse der RR-Intervalle eines Elektrokardiogramms (EKG). Klassische lineare Verfahren können von neuen nicht linearen Verfahren unterschieden werden (Rajendra Acharya et al., 2006). In den letzten 30 Jahren gab es zahlreiche Untersuchungen und Studien zur Analyse der HRV bei kardiovaskulären Erkrankungen (Malliani et al., 1991, Bettoni and Zimmermann, 2002, Jons et al., 2010). So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass eine verminderte parasympathische Aktivität nach einem Herzinfarkt mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Kleiger et al., 1987).

### **1.2.3 Pulmonale und kardiovaskuläre Reflexbögen**

#### **Die respiratorische Arrhythmie**

Die Modulation der Herzfrequenz unterliegt zahlreichen mechanistischen Regelkreisen, die eine adäquate Anpassung an bestimmte Veränderungen der Organsysteme ermöglichen (Schmidt and Lang, 2007). Das ANS erhält Informationen von Rezeptoren aus peripheren Organsystemen über somatosensible Afferenzen, die dadurch verschiedene autonome Reflexbögen bilden. In den folgenden Abschnitten werden diese Reflexbögen mit ihren entsprechenden kardiovaskulären Adaptationsmechanismen vorgestellt.

Ein regulärer Atemzyklus führt zu einer Variation der Herzfrequenz (Shields, 2009). Während der Inspiration beschleunigt die Herzrate, wohingegen sie während der Expiration wieder abnimmt (Angelone and Coulter, 1964, Pfeifer et al., 1993). Für diesen Effekt sind mehrere Mechanismen verantwortlich: Bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts stellte Bainbridge in Hundexperimenten fest, dass Veränderungen des Zentralvenösendrucks während der Inspiration zu Änderungen der Herzfrequenz führen (Bainbridge, 1915, Bainbridge, 1920). Desweiteren aktivieren Dehnungsrezeptoren in der Lunge und in der Brustwand Neuronenkerne des Nucleus tractus solitarii in der Medulla oblongata, die wiederum kardiale parasympathische Neurone hemmen (Schelegle and Green, 2001, Richter et al., 1992). Aus diesem Abfall der parasympathischen Aktivität während der Inspiration resultiert ein Herzfrequenzanstieg (Fouad et al., 1984).

Der tiefe Atemtest (*Kapitel 3.2.3*) ist ein gebräuchlicher Test, um eine respiratorische Arrhythmie hervorzurufen (Hilz and Dutsch, 2006). Bei diesem Manöver muss der Proband innerhalb einer Minute sechs Atemzüge mit maximaler Inspiration und maximaler Expiration vollführen (Blumenthal et al., 2005). Dadurch kommt es zu einer höchstmöglichen respiratorischen Variation der Herzfrequenz.

## **Die Funktion der Barorezeptoren**

Der Barorezeptorreflex ist ein geschlossener Regelkreis, über den der mittlere arterielle Blutdruck konstant gehalten wird (Persson, 1996). Die funktionell wichtigsten Barorezeptoren liegen im Aortenbogen und im Karotissinus. Sie werden durch Dehnung der Gefäßwände in Abhängigkeit vom transmuralen Druck erregt. Als Proportional-Differenzial-Sensoren erfassen sie Änderungen des mittleren arteriellen Drucks. Dabei auch die Größe der Druckamplitude, deren Steilheitsverlauf und die Herzfrequenz. Afferenzen der arteriellen Barorezeptoren erregen Kerngebiete des Nucleus tractus solitarii im Hirnstamm. Über Interneurone des Kreislaufzentrums in der Medulla oblongata werden sympathische kardiovaskuläre Neurone gehemmt, wohingegen parasymphatische kardiale Neurone erregt werden (Fritsch et al., 1986, Dampney et al., 2002). Die Folge ist eine Abnahme der Herzfrequenz und des peripheren Gefäßwiderstands (Pang, 2001). Umgekehrt nehmen Herzfrequenz und peripherer Widerstand bei abnehmendem arteriellen Druck zu, da die Rezeptoren weniger erregt werden. Sie stellen somit einen Regelkreislauf (*Abbildung 2*) zur Aufrechterhaltung eines konstanten Blutdrucks dar (Lanfranchi and Somers, 2002).

Eine entscheidende Rolle spielen die Barorezeptoren in der Orthostase (Ewing et al., 1980). Durch aktives Aufrichten aus einer liegenden Position kommt es in der initialen Phase zu einem Blutdruckabfall, bedingt durch ein *pooling* des venösen Blutes in der unteren Extremität. Innerhalb von etwa sieben Sekunden erholt sich der Blutdruck. Durch den schnellen Druckabfall werden die Barorezeptoren weniger erregt, was zu einer Inhibition des Parasympathikus und einer Aktivierung des Sympathikus führt. Unterstützt werden die Barorezeptoren beim aktiven Stehen durch einen Muskelkontraktionsreflex, der ebenfalls die parasymphatische Aktivität senkt (Hilz and Dutsch, 2006). Herzfrequenz und Blutdruck steigen in der Folge an. Zusätzlich erhöht die Muskelkontraktion den Druck auf periphere Gefäße, was den venösen Rückfluss unterstützt. Nach 30 Sekunden haben sich Herzfrequenz und Blutdruck wieder normalisiert (Ewing et al., 1980, Wieling and van

Lieshout, 1993). Ein aktiver Stehtest (*Kapitel 3.2.3*) ist ein simples Verfahren, die kardiale parasympathische Funktionsfähigkeit bei aktiver Orthostase zu beurteilen (Stamboulis et al., 2006).

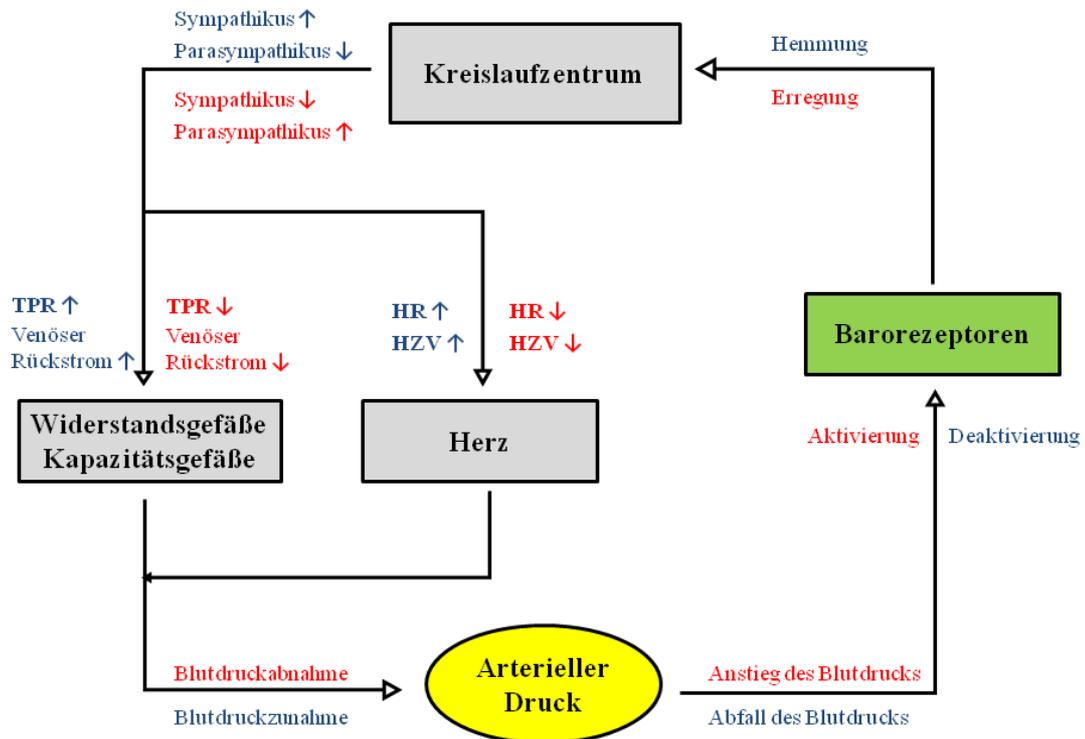


Abb. 2: **Regelkreis zur Blutdruckstabilisierung durch die Barorezeptoren.**

Der primäre Anstieg (roter Regelkreis) oder Abfall (blauer Regelkreis) des Blutdrucks wird durch die Barorezeptoren im Aortenbogen und Karotissinus gemessen. Die Höhe des Drucks wird an das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata weitergeleitet. Dort kommt es bei gemessenem Druckerhöhung zu einer Hemmung des Sympathikus und zur Aktivierung des Parasympathikus. Dies führt zu einer Vasodilatation der Gefäße und zu einer Abnahme der Herzrate (HR). Über die folgende Abnahme des totalen peripheren Widerstands (TPR), des venösen Rückstroms und des Herzzeitvolumens (HZV) fällt der arterielle Blutdruck ab. Bei Abfall des Blutdrucks treten entgegengesetzte Reaktionen auf.

Die physiologischen Anpassungsvorgänge unterscheiden sich bei einer passiven Orthostase (Kipptisch) vom aktiven Stehtest. Da ein Proband passiv in eine nicht vollkommen aufrechte Position von 60° gekippt wird, fehlt die aktive Kontraktion der Bein- und Rumpfmuskulatur. Somit fehlt der Muskelkontraktionsreflex, die Funktion der Barorezeptoren ist entscheidend. Die Rezeptoren wirken über die oben beschriebenen Mechanismen dem venösen Pooling entgegen, um das HZV und den Blutdruck zu stabilisieren (Wieling and van Lieshout, 1993, Wieling et al., 1997, Cowley, 1992).

Wie empfindlich der Barorezeptorreflex auf Blutdruckänderung reagiert, wird als Baroreflexsensitivität (BRS) bezeichnet (*Kapitel 3.2.3 und 3.4.4*). Dadurch ist die BRS ein

Parameter, der die Funktionsfähigkeit des ANS beurteilen kann (Hilz and Dutsch, 2006). In der Literatur existieren unterschiedliche Methoden, um die BRS zu messen. Es wird unterschieden, ob die Barorezeptoren stimuliert werden (mechanisch mittels Druckmassage oder pharmakologisch mittels Phenylephrin) oder ob deren spontane Aktivität gemessen wird (Kardos et al., 2001, La Rovere et al., 2008).

### **Die peripheren Chemorezeptoren**

Eine weiterer autonomer Reflexbogen für kardiovaskuläre Adaptationen ist der Mechanismus der peripheren Chemorezeptoren (Seals et al., 1991). Diese Rezeptoren befinden sich im Glomus caroticum des Sinus caroticus (O'Regan, 1977). Sie reagieren sensibel auf Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks ( $pO_2$ ). Eine hohe Konzentration an Sauerstoff ( $O_2$ ) im arteriellen Blut führt zu einer Deaktivierung der Rezeptoren. Dadurch geht der inhibitorische Einfluss auf exzitatorische Rezeptorafferenzen verloren. Diese Afferenzen feuern folglich verstärkt und aktivieren kardiale parasymphatische Kerngebiete in der Medulla oblongata. Daraus resultiert eine erhöhte kardiale parasymphatische Aktivität, was letztendlich zu einem Abfall der Herzfrequenz führt (Lahiri et al., 1981, O'Regan, 1977). Die *Abbildung 3* illustriert diesen Vorgang.

Wie empfindlich die Chemorezeptoren auf Veränderungen des  $pO_2$  reagiert, kann durch die kardiale hyperoxider Chemoreflexsensitivität (CHRS) ausgedrückt werden (*Kapitel 3.2.4*). Die CHRS stellt einen Parameter zur Beurteilung der Funktionsfähigkeit des ANS dar und wurde dafür in zahlreichen Studien verwendet (Hennersdorf et al., 2001, Meyer et al., 2009).

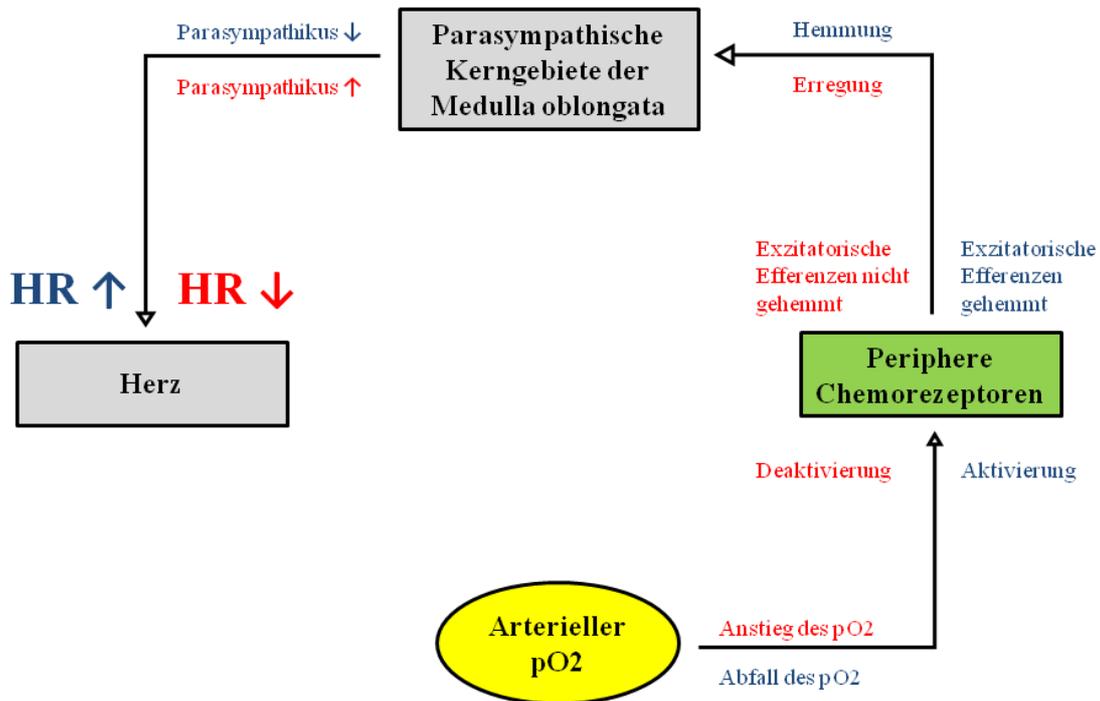


Abb. 3: **Funktionsmechanismus der peripheren Chemorezeptoren.**

Die Rezeptoren befinden sich im Glomus caroticum des Sinus caroticus. Sie reagieren sensibel auf Änderungen des Sauerstoffpartialdrucks ( $pO_2$ ). Eine hohe Konzentration an Sauerstoff im arteriellen Blut führt zu einer Deaktivierung der Rezeptoren. Dadurch geht der inhibitorische Einfluss auf exzitatorische Rezeptorafferenzen verloren. Diese Afferenzen feuern folglich verstärkt und aktivieren kardiale parasympathische Kerngebiete in der Medulla oblongata. Daraus resultiert eine erhöhte kardiale parasympathische Aktivität, was letztendlich zu einem Abfall der Herzrate (HR) führt. Erniedrigte  $pO_2$  Werte führen zu gegenteiligen Effekten.

## Sympathische Aktivierung durch Kälteapplikation

Eine lokale Kälteapplikation an einer Hand führt es zu einem Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg (Mourot et al., 2009, Godden et al., 1955). Der Kältestimulus aktiviert Schmerz- und Temperaturrezeptoren der Haut. Diese leiten das Signal über afferente Bahnen via dem spinothalamischen und spinotectalen Trakt zu subkortikalen, kortikalen, sowie limbischen Strukturen (Hilz et al., 2002, Lovallo, 1975). Die zentralen Wege sind nicht vollständig verstanden, doch veranlassen efferente sympathische Bahnen einen Anstieg der Herzfrequenz, sowie eine periphere Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (Heistad et al., 1968, Mourot et al., 2009, Godden et al., 1955). Dass diese Effekte auf der Grundlage einer sympathischen Aktivierung liegen, konnte durch die direkte Messung der sympathischen Nervenaktivität im Muskel nachgewiesen werden (Victor et al., 1987, Tulppo et al., 2005). Die lokale Kälteapplikation wird standardmäßig durch das Eintauchen

einer Hand in eiskaltes Wasser (0-1°C) vollführt (Shibahara et al., 1996, Hines Jr. and Brown, 1936). Als sogenannter „Cold Pressor Test“ (*Kapitel 3.2.4*) wird dieser Test standardisiert als autonomer Funktionstest für den Sympathikus eingesetzt (Tulppo et al., 2005, Mourot et al., 2009, Wood et al., 1984).

### **Simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus**

Durch lokale Kälteapplikation an der Stirn- und Maxillarregion kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz bei gleichzeitigem Blutdruckanstieg (Finley et al., 1979, Heistad et al., 1968, Khurana et al., 1980). Analog der Kälteapplikation an der Hand aktiviert der Kältestimulus Schmerz - und Temperaturrezeptoren der Gesichtshaut. Diese leiten das Signal über afferente Fasern des Trigemini Nervs zu subkortikalen, kortikalen, sowie limbischen Strukturen (Andersen, 1963). Auch hier sind die zentralen Wege nicht vollständig verstanden. Efferente sympathische Bahnen veranlassen nachfolgend eine periphere Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (Heistad et al., 1968). Zusätzlich zur sympathischen Aktivierung besteht ein zweiter Reflexbogen. Dieser Reflexbogen läuft ebenfalls über sensible, aus der Haut stammende afferente Äste des Trigemini Nervs. Diese sind im Hirnstamm mit kardialen parasympathischen Efferenzen verschaltet und bewirken im Folgenden eine Bradykardie (Khurana et al., 1980, Arrowood et al., 1997). Somit werden beide Anteile des ANS simultan aktiviert (Reyners et al., 2000).

Als sogenannter „Cold Face Test“ (*Kapitel 3.2.4*) wird die Kälteapplikation im Gesicht standardisiert als autonomer Funktionstest für die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus eingesetzt (Khurana et al., 1980, Heath and Downey, 1990, Tulppo et al., 2005). Die Bradykardie setzt zeitlich vor dem Druckanstieg ein, denn ein Herzfrequenzabfall konnte im Mittel nach sechs Sekunden und ein Druckanstieg nach 15 Sekunden festgestellt werden (Khurana, 2007). Die Kälteapplikation im Gesicht ist eine Modifikation des sogenannten „Tauchreflexes“, der beim Eintauchen des Kopfes in kaltes Wasser entsteht. Dabei zeigte die Kälteapplikation als nicht invasive Untersuchung die gleiche Sensitivität in der Reaktion der autonomen Reflexe wie der Tauchreflex (Khurana et al., 1980, Reyners et al., 2000).

### 1.3 Autonomes Nervensystems bei Patienten mit Vorhofflimmern

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien konnten einen Einfluss des vegetativen Nervensystems auf die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF Episoden zeigen. Die klinische Präsentation von verschiedenen Typen des VHF führte zu einer Unterscheidung in „vagales“ und „adrenerges“ VHF (Coumel, 1994, Coumel, 1996). Vagales VHF ist gekennzeichnet durch Episoden während der Nacht, in Ruhe und Erholungsphasen, sowie postprandial (Coumel, 1994). Herweg et al. konnte einen Anstieg der parasympathischen Aktivität bei nächtlichen VHF Episoden nachweisen (Herweg et al., 1998). Zusätzlich wurde eine erhöhte parasympathische Ruheaktivität bei klinisch bestehendem „vagalen“ VHF festgestellt (van den Berg et al., 2003). VHF Episoden die während des Tages bei physischen und psychischem Stress auftreten, bestimmen den adrenergen Typ des VHF (Coumel, 1994).

Der vagale Typ tritt häufiger und vor allem bei idiopathischem VHF in Erscheinung, wohingegen der adrenerge Typ seltener ist und vermehrt mit kardialen Grunderkrankungen in Verbindung gebracht wird (Huang et al., 1998, Herweg et al., 1998). Zusätzlich beeinflusst das vegetative Nervensystem die Dauer von Episoden: Es wurde beobachtet, dass Flimmerepisoden nachts kürzer dauerten als untertags (Sopher et al., 1998, Hnatkova et al., 1998).

Das ANS spielt als Induktionsmechanismus eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Flimmerepisoden (Bettoni and Zimmermann, 2002). Doch zahlreiche Studien zur Verhaltensweise der HRV Parameter unmittelbar vor VHF Episoden lieferten bislang unterschiedliche und gar divergente Ergebnisse. Manche Autoren sahen einen abnorm aktiven vegetativen Grundtonus als Ursache: Dimmer et al. konnten einen Anstieg der indirekten sympathischen Parameter feststellen (Dimmer et al., 1998). Dagegen konnte eine dominierende parasympathische Aktivität ebenfalls als Ursache für VHF Episoden festgestellt werden (Vincenti et al., 2006, Herweg et al., 1998). Bettoni et al. sahen einen langsamen Anstieg der sympathischen Parameter eine Stunde vor dem Einsetzen des VHF, gefolgt von einer deutlichen Dominanz des Parasympathikus unmittelbar vor Flimmerbeginn (Bettoni and Zimmermann, 2002). Andere Autoren schreiben einer einseitigen sympathischen oder vagalen Aktivität weniger Bedeutung zu, als vielmehr einer Störung der sympathovagalen Balance (Fioranelli et al., 1999). Eine normale autonome Aktivität mit einer erhöhten Sensibilität des Myokardgewebes wurde ebenso diskutiert (Lok and Lau, 1998). Neuere Studien konnten Veränderungen in der Komplexität aufeinanderfolgender Herzschläge (*Kapitel 3.4.5*) feststellen und teilweise als

Prädiktionsfaktoren für das Auftreten von VHF Episoden identifizieren (Shin et al., 2006, Vikman et al., 1999, Hogue et al., 1998). Somit bleiben die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge zum Einfluss des ANS bei der Entstehung von VHF Episoden trotz zahlreicher Studien weiterhin unvollständig und unklar.

Es existieren kaum Studien, die mechanistisch autonome Regulationen bei funktioneller Aktivierung einzelner oder beider Anteile des vegetativen Nervensystems betrachten. Untersuchungen zur kardialen hyperoxiden Chemoreflexsensitivität (CHRS), bei der der Parasympathikus mittels Sauerstoffgabe aktiviert wird, zeigten eine erniedrigte CHRS bei Patienten mit paroxysmalem VHF im Vergleich zu altersgemäßen Patienten ohne ein dokumentiertes VHF (Budeus et al., 2003). Dies resultierte in einem eingeschränkten Abfall der Herzfrequenz unter einer Sauerstoffgabe. Detaillierte Charakterisierungen an Patienten mit VHF zum Verhalten der Herzfrequenz, der Hämodynamik und der HRV Parameter unter alleiniger oder simultaner sympathischer und/oder parasympathischer Aktivierung durch physiologische Stimuli (z.B. Cold Pressor und Cold Face Test) fehlen. Diese physiologischen Zusammenhänge zu verstehen wäre jedoch wichtig, da direkte Messungen der sympathischen und parasympathischen Nervenaktivität im Tierexperiment (in-vivo) offenbarten, dass simultane sympathovagale Aktivitätsschübe Trigger für VHF Episoden sind (Tan et al., 2008). Darüber hinaus wurde in einem in-vitro Modell gezeigt, dass eine kombinierte sympathische und parasympathische Nervenstimulation in isolierten Pulmonalvenen von Kaninchen verstärkt elektrische Entladungen, einem wichtigen Trigger von VHF, auslöst (Patterson et al., 2005).

## 2 Ziele der Arbeit

Die Bedeutung des ANS in der Pathophysiologie des VHF konnte in den letzten Jahren durch zahlreiche Studien belegt werden. Experimentelle in-vitro und in-vivo Untersuchungen legen nahe, dass eine simultane Aktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems für das VHF von Bedeutung ist. Ob und in wie weit eine simultane Aktivierung des parasympathischen und sympathischen Anteils des ANS auch beim Menschen relevant ist, ist unklar. Ein besseres Verständnis dieser Zusammenhänge könnte eine bessere Charakterisierung von Patienten mit VHF ermöglichen und Grundlagen für neue diagnostische und therapeutische Konzepte schaffen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bedeutung einer simultanen Aktivierung des sympathischen und des parasympathischen Nervensystems bei Patienten mit bekanntem VHF zu charakterisieren. Aufbauend auf dem aktuellen Kenntnisstand wurde hypothetisch angenommen, dass eine simultane Aktivierung von sympathischem und parasympathischem Nervensystem mit einer Fehlregulation der Herzfrequenz und der Herzratenvariabilitäten (HRV) einhergeht.

Um diese Hypothese zu verifizieren wurde anhand kardialer, vaskulärer und pulmonaler Reflexbögen in diesem Zusammenhang des Weiteren der Einfluss einer eingeschränkten parasympathischen Ruheaktivität auf die autonome Herzfrequenzsteuerung untersucht.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studienpopulation**

#### **3.1.1 Patienten mit Vorhofflimmern**

Voraussetzung für die Teilnahme an der vorliegenden Untersuchung war ein zu diesem Zeitpunkt bekanntes VHF. Die Diagnose und Klassifizierung erfolgte entsprechend den Leitlinien für das Management von VHF der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (*Kapitel 1.1.2*) (Camm et al., 2010).

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein: Erstens mussten die Patienten ein elektrokardiographisch dokumentiertes VHF aufweisen. Zweitens war ein Sinusrhythmus zum Untersuchungszeitpunkt bei allen Patienten Voraussetzung. Alle Patienten mussten ein Alter von 18 Jahren und älter aufweisen. Außerdem mussten sie in der Lage sein, einer Einwilligung zur Teilnahme an den Untersuchungen zuzustimmen.

Ausschlusskriterien für die durchgeführte Studie waren eine zum Untersuchungszeitpunkt bestehende absolute Arrhythmie, ein Sick Sinus Syndrom, eine instabile Angina pectoris, ein nicht ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt oder ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt in den vorangegangenen drei Monaten vor Untersuchungsdurchführung, eine systolische linksventrikuläre Ejektionsfraktion von unter 30%, eine kardiale Dekompensation, zerebrovaskuläre Erkrankungen, ein Schlafapnoe Syndrom, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), eine Hyperthyreose, sowie eine akute Entzündungsreaktion (C-reaktives Protein >5mg/l). Patienten mit eingeschränktem Bewusstsein oder solche die mental nicht in der Lage waren ihre Einwilligungserklärung abzugeben, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

#### **3.1.2 Gesunde Probanden**

Zusätzlich wurden gesunde Probanden mit einem Alter von mehr als 18 Jahren eingeschlossen und mussten ebenfalls ihre Einwilligung zur Teilnahme an den Untersuchungen geben. Sie ermöglichten einerseits die Darstellung der normalen physiologischen Adaptationsvorgänge während den Interventionen und konnten andererseits zur Validierung der durchgeführten Untersuchungen herangezogen werden.

## 3.2 Ablauf der Untersuchung

### 3.2.1 Protokoll

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Studienteilnehmer mündlich und schriftlich über die Art, Durchführung, Dauer und Zielsetzung der Studie informiert. Alle gaben ihr schriftliches Einverständnis in ein speziell für die Studie erstelltes Protokoll, dass zuvor von der Ethikkommission für klinische Studien der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf bewilligt worden war (Aktenzeichen: 3291).

Die Untersuchung fand in einem ruhigen Zimmer mit konstanter Raumtemperatur von 20 bis 22°C statt. Alle Probanden wurden gebeten, mindestens vier Stunden vor Beginn der Untersuchung auf eine Nahrungsaufnahme, Nikotin und Alkohol zu verzichten und schwere körperliche Belastung zu vermeiden.

Danach wurden die Patienten gebeten, sich auf eine Liege zu begeben. Nachfolgend wurden zwei Überwachungsmonitore angeschlossen, um eine kontinuierliche (*beat to beat*) Überwachung der Kreislaufregulation einschließlich der Atemtiefe und –frequenz zu ermöglichen (Task Force<sup>®</sup> Monitor und ein Philips Intellivue Monitor (*Kapitel 3.3*)). Eine Übersicht aller erfassten hämodynamischen Parameter gibt *Tabelle 2*. Eine Adaptationszeit über zehn Minuten vor Beginn des Protokolls diente einer ausreichenden Entspannung der Studienteilnehmer (Tulppo et al., 2005, Meyer et al., 2010, Meyer et al., 2011). Alle Patienten wurden angewiesen sich möglichst wenig zu bewegen, um Artefakte zu vermeiden. Außerdem sollten sie nach Möglichkeit nicht kommunizieren, um mentale Einflüsse zu minimieren (Rassaf et al., 2012).

Anschließend wurden kontinuierlich über die gesamte Untersuchung ein 2 – Kanal Elektrokardiogramm (EKG), hämodynamische Parameter, Herzratenvariabilitäten (HRV), die spontane Baroreflexsensitivität (BRS) und zwei Photoplethysmogramme (PPG) aufgezeichnet (*Kapitel 3.3*).

Nach einer Ruhemessung über fünf Minuten folgten sofern möglich fünf verschiedene autonome Funktionstests, die jeweils in unterschiedlicher Stärke und Mechanismus Sympathikus und/oder Parasympathikus provozierten. Alle Tests wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt, um eine gegenseitige Beeinflussung zu minimieren. Außerdem erfolgte nach jeder Intervention eine Ruhephase über zehn Minuten, damit alle Parameter wieder auf die Ausgangswerte adaptieren konnten. In *Abbildung 4* ist das gesamte

Protokoll schematisch dargestellt. Die *Tabelle 1* ordnet die durchgeführten autonomen Funktionstests einem sympathischen oder parasympathischen Funktionsmechanismus zu.

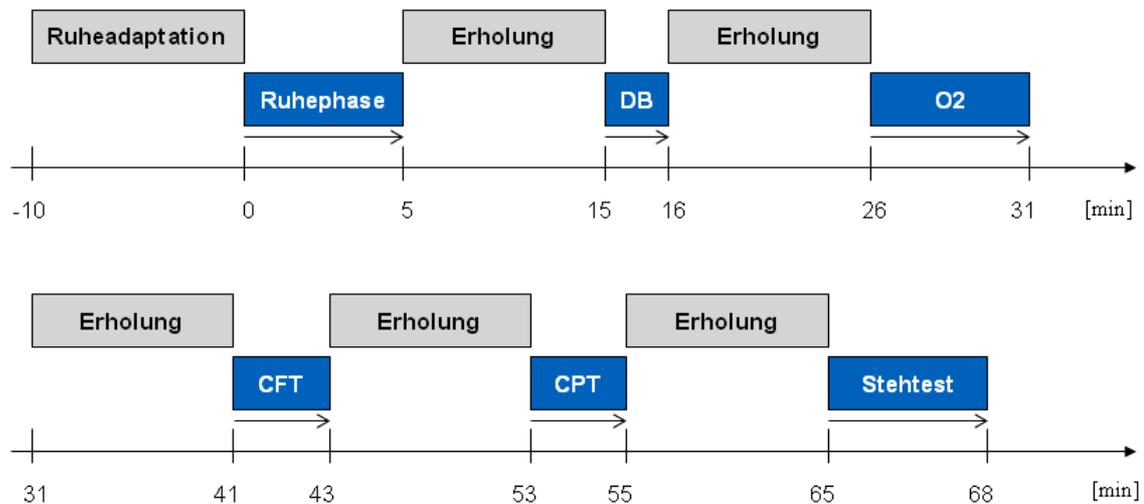


Abb. 4: **Protokoll der Untersuchung.**

Der Messung ging eine Ruheadaptation von zehn Minuten voraus. Nach einer Ruhemessung über fünf Minuten folgten fünf autonome Funktionstests. Alle Tests wurden in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Wie in der Schemazeichnung dargestellt folgten zum Beispiel der tiefe Atemtest (DB) über eine Minute, eine Sauerstoffgabe (O<sub>2</sub>) über fünf Minuten, der Cold Face Test (CFT) über zwei Minuten, der Cold Pressor Test (CPT) über zwei Minuten, sowie ein aktiver Stehtest über drei Minuten. Zwischen jeder Intervention lag eine Erholungsphase von zehn Minuten.

Tabelle 1: **Autonome Funktionstests und ihre Zuordnung zum autonomen Nervensystem (ANS).**

Ziel	Autonomer Funktionstest	Literatur	
Tonische Ruheaktivität des ANS	HRV während Ruhephase	(Task Force of the European Society of Cardiology, 1996)	
	tiefer Atemtest	(Fouad et al., 1984)	
	E-I Differenz E/I Verhältnis	(Genovely and Pfeifer, 1988) (Shields, 2009)	
Phasische Ruheaktivität des ANS	Aktiver Stehtest 30/15 Verhältnis	(Stamboulis et al., 2006)	
	Spontane Baroreflexsensitivität	(Parlow et al., 1995) (Vinik and Ziegler, 2007)	
	Funktionelle Aktivierung des ANS	Sympathische Aktivierung	(Weimer, 2010) (Hilz et al., 2002)
Parasympathische Aktivierung		Sauerstoffgabe (5l/min) Kardiale hyperoxider Chemo-reflexsensitivität (CHRS)	(Seals et al., 1991) (Hennersdorf et al., 2002)
Simultane Aktivierung		Cold Face Test	(Hilz et al., 1999) (Arrowood et al., 1997)

### 3.2.2 Tonische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems

Nach der Adaptationsphase führten wir bei jedem Teilnehmer eine Messung in Ruhe durch, um basale Ausgangswerte der einzelnen Patienten zu gewinnen. Entsprechend den HRV Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie wurde hierzu ein Kurzzeitintervall über fünf Minuten (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996) verwendet. Alle erhobenen Parameter wurden über diese fünf Minuten gemittelt. Danach folgten sechs autonome Funktionstests, mittels derer das ANS in seiner Funktion charakterisiert bzw. moduliert werden konnte.

### 3.2.3 Phasische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems

#### Der tiefe Atemtest

Der tiefe Atemtest (*Deep Breathing Test*) ist der gebräuchlichste Test, um die phasische Ruheaktivität des Parasympathikus zu quantifizieren (Hilz and Dutsch, 2006). Er misst die Sinusarrhythmie und stellt somit Veränderungen in der parasympathischen Reflexkontrolle fest. Bei diesem Manöver wird der Patient aufgefordert innerhalb einer Minute sechs Atemzüge mit maximaler Inspiration und maximaler Expiration zu vollführen (Blumenthal et al., 2005, Agelink et al., 2001, Shields, 2009, Ziegler et al., 1992). Dadurch kommt es zu einer höchstmöglichen respiratorischen Variation der Herzfrequenz. Der Patient wird dabei von einem akustischen Signal angeleitet und geführt. Während der Inspiration beschleunigt die Herzrate, wohingegen sie während der Expiration wieder abnimmt (Angelone and Coulter, 1964, Pfeifer et al., 1993).

Veränderungen des Zentralvenösendrucks und die Aktivierung von Dehnungsrezeptoren in der Lunge und in der Brustwand während der Inspiration hemmen kardiale parasympathische Neurone (Schelegle and Green, 2001, Richter et al., 1992, Bainbridge, 1915, Bainbridge, 1920). Aufgrund dieser Mechanismen (*Kapitel 1.2.3*) ist sich die Literatur einig, dass die Herzfrequenzvariation während des forcierten Atmens ein Index für den kardiale phasische Ruheaktivität des Parasympathikus darstellt (Levy et al., 1966, Fouad et al., 1984).

Ein quantitativer Ausdruck dieser Variation stellt die Expiration-Inspiration Differenz (*E-I Differenz*) und das Expiration/Inspiration Verhältnis (*E/I Ratio*) dar. Diese berechnen sich entsprechend über die Differenz oder dem Verhältnis des jeweiligen Durchschnitts der sechs maximalen und der sechs minimalen erreichten Herzraten (Genovely and Pfeifer,

1988, Hilz and Dutsch, 2006). Die Normwerte sind altersabhängig, Patienten sollten jedoch mehr als fünf Schläge pro Minute als E-I Differenzwert erreichen. (Hilz and Dutsch, 2006, O'Brien et al., 1986). Ein E/I Verhältnis unter 1,10 wird als pathologisch betrachtet (Sundkvist et al., 1979).

### **Der aktive Stehtest (Ewing Manöver)**

Der aktive Stehtest ist ein etablierter orthostatischer Belastungstest, durch den die kardiale parasympathische Funktionsfähigkeit über Herzfrequenzveränderungen beurteilt werden kann (Neurology, 1996, Stamboulis et al., 2006). Dafür mussten die Studienteilnehmer sich schnellst möglich aus einer liegenden Position erheben und über drei Minuten ruhig stehen bleiben (Stamboulis et al., 2006). Besonders die initiale Phase der Orthostase wird mit diesem Test untersucht: Ein Muskelkontraktionsreflex und die Funktion der Barorezeptoren (*Kapitel 1.2.3*) wirken dem Blutdruckabfall, bedingt durch das venöse *pooling*, entgegen. Die parasympathische Aktivität wird gesenkt, was wiederum zu einem Anstieg der Herzfrequenz führt. Nach 30 Sekunden haben sich Herzfrequenz und Blutdruck wieder normalisiert (Ewing et al., 1980, Wieling and van Lieshout, 1993).

Das 30/15 – Verhältnis quantifiziert dabei die kardiale parasympathische Funktion. Es errechnet sich aus dem Verhältnis des längsten RR-Intervalls nach ca. 30 Sekunden und dem kürzesten RR – Intervall nach ca. 15 Sekunden. Normwerte sind altersabhängig, alle sollten jedoch mindestens ein Verhältnis von 1,09 oder höher haben (Agelink et al., 2001).

### **Die spontane Baroreflexsensitivität (BRS)**

Die spontane BRS kann ebenfalls zur Beurteilung der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus eingesetzt werden (Agelink et al., 2001). Der TFM bestimmt die spontane Aktivität der Barorezeptoren mit Hilfe der Sequenzmethode. Sie setzt Herzfrequenzänderungen in Beziehung zu Blutdruckänderungen (Fritsch et al., 1986, La Rovere et al., 2008, Parati et al., 2000). Da sie jedoch keinen autonomen Funktionstest darstellt, sondern während der Ruhephase von fünf Minuten mittels des TFM ermittelt wurde, wird sie bei den Analysemethoden in *Kapitel 3.4.4* näher beschrieben und erläutert.

### 3.2.4 Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems

#### Sympathische Aktivierung durch den Cold Pressor Test

Der CPT wurde eingesetzt, um die Funktion des sympathischen Nervensystems zu überprüfen (Weimer, 2010, Mourot et al., 2009). Eine Kälteexposition (*Kapitel 1.2.3*) an einer Hand des Probanden provozierte einen Anstieg der Herzfrequenz, sowie eine periphere Vasokonstriktion mit Blutdruckanstieg (Heistad et al., 1968, Hines Jr. and Brown, 1936, Hilz et al., 2002).

Verwendet wurde ein in zahlreichen Untersuchungen von verschiedenen Arbeitsgruppen etabliertes Protokoll in Anlehnung an Tulppo et al. (Tulppo et al., 2005). Jeder Patient musste seine rechte Hand für zwei Minuten in eiskaltes Wasser (0-1°C) tauchen. Vor und nach der Intervention konnte der Proband über zehn Minuten entspannen. Bei der Auswertung standen die Herzfrequenz, die HRV und der arterielle Blutdruck im Vordergrund, um die Funktion des Sympathikus beurteilen zu können.

#### Parasympathische Aktivierung durch Sauerstoffgabe

Eine weitere Rolle in der kardialen parasympathischen Funktionskontrolle spielt der Mechanismus der peripheren Chemorezeptoren und deren Deaktivierung unter Sauerstoffgabe (Seals et al., 1991). Infolge der Deaktivierung kommt es zu einer erhöhten parasympathischen kardialen Aktivität (*Kapitel 1.2.3*), was letztendlich zu einem Abfall der Herzfrequenz führt (Lahiri et al., 1981, O'Regan, 1977).

Um diesen Effekt und mögliche Pathologien an unseren Patienten genauer zu untersuchen, verabreichten wir allen Probanden über eine Dauer von fünf Minuten 100 % O<sub>2</sub> in einer Konzentration von fünf Litern pro Minute via einer Maske (Rassaf et al., 2012). Für die exakte Durchführung des Tests folgten wir einem etablierten Protokoll, das die sogenannte kardiale hyperoxider Chemoreflexsensitivität (CHRS) misst (Hennersdorf et al., 2001): Vor und nach Sauerstoffgabe führten wir eine Kapillarblutentnahme am Ohrläppchen durch und bestimmten den pO<sub>2</sub> und den Kohlendioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) mittels einer Blutgasanalyse (Radiometer Kopenhagen, Dänemark). Zusätzlich wurde vor und nach der Sauerstoffgabe der Durchschnitt aus zehn nacheinander folgenden RR – Intervallen aus dem EKG des Task Force<sup>®</sup> Monitors berechnet. Aus der Differenz der beiden RR – Intervalle geteilt durch die Differenz der beiden pO<sub>2</sub> wurde die CHRS berechnet (Meyer et al., 2010, Rassaf et al., 2010, Hennersdorf et al., 2002):

$$CHRS = \frac{RR \text{ Intervall (vor O2)} - RR \text{ Intervall (nach O2)}}{pO2 \text{ (vor O2)} - pO2 \text{ (nach O2)}}$$

Ein CHRS Wert von unter 3,0 ms/mmHg wird in der Literatur als pathologisch angesehen (Hennersdorf et al., 2002).

## **Simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus durch den Cold Face Test**

Der Cold Face Test (CFT) ist ein Manöver, bei dem beide Anteile des ANS simultan provoziert und erregt werden. Eine Kältestimulation der Stirn- und der Maxillarregion (*Kapitel 1.2.3*) aktiviert gleichzeitig das periphere sympathische und das kardiale parasympathische Nervensystem (Hilz et al., 1999, Hilz and Dutsch, 2006). Die kombinierte Aktivierung führt zu einem Herzfrequenzabfall, aber gleichzeitig zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und somit zu einem Anstieg des arteriellen Blutdrucks (Finley et al., 1979, Khurana and Wu, 2006).

Für die Durchführung der Untersuchung hielten wir uns an ein etabliertes Protokoll der Arbeitsgruppe um Tulppo (Tulppo et al., 2005). Allen Probanden wurden jeweils auf die Stirn und bilateral auf die Maxillarregionen Kältekompressen (0-1°C) über zwei Minuten gelegt (Tulppo et al., 2005). Vor und nach der Intervention bestand jeweils eine Erholungsphase über zehn Minuten. Anhand der Herzfrequenz, des arteriellen Blutdrucks und der HRV konnte die Funktion des ANS beurteilt werden.

### **3.3 Beschreibung der Geräte und Software**

#### **3.3.1 Der Task Force<sup>®</sup> Monitor**

Während der gesamten Messung kam der Task Force<sup>®</sup> Monitor (CNSystems, Graz, Österreich) zum Einsatz. Dieses Gerät verwendet schmerzfreie und nicht invasive Methoden, um Parameter des Herz-Kreislaufsystems zu ermitteln. Dabei kommen folgende Messverfahren zum Einsatz:

- 2-Kanal-Elektrokardiographie (EKG)
- oszillometrischer Blutdruck
- kontinuierlicher (*beat to beat*) Blutdruck
- Impedanzkardiographie (IKG)

Durch Analyse dieser Messmethoden kann der TFM hämodynamische Parameter, HRV, und die spontane BRS generieren. Diese Biosignale wurden digitalisiert und an einen PC weitergeleitet. Zum Abschluss der Messungen wurden die Messdaten des TFM in ein MATLAB<sup>®</sup> Format, sowie in ein MS Excel<sup>®</sup> Format exportiert und standen für unabhängige Analysen zur Verfügung. Die Daten der HRV wurden nicht verwertet. Die Gründe sind in *Kapitel 3.3.4* erläutert. Die *Tabelle 2* gibt eine Übersicht der hämodynamischen Messwerte, die mittels des TFM erfasst wurden.

*Tabelle 2: Hämodynamische Parameter des Task Force Monitors.*

<b>Abkürzung</b>	<b>Hämodynamische Parameter</b>	<b>Einheit</b>
RRI	RR-Intervall	[ms]
HR	Herzrate/-frequenz	[min <sup>-1</sup> ]
sBP	Korrigierter systolischer kontinuierlicher Blutdruck	[mmHg]
dBp	Korrigierter diastolischer kontinuierlicher Blutdruck	[mmHg]
mBP	Korrigierter mittlerer kontinuierlicher Blutdruck	[mmHg]
SV	Schlagvolumen	[ml]
HZV	Herzzeitvolumen	[l/min]
TPR	Totaler peripherer Gefäßwiderstand	[dyne*s/cm <sup>5</sup> ]
BRS	Spontane Baroreflexsensitivität (BRS)	[ms/mmHg]

### 3.3.2 Der Philips Intellivue Monitor

Ein kommerzieller Überwachungsmonitor Philips Intellivue MP50 (Philips, Eindhoven, Niederlande) lieferte folgende Signale:

- 3-Kanal EKG (504Hz),
- zwei Photoplethysmogramme (PPG, 125Hz)
- ein Atemsignal (62,5Hz)

Die beiden PPGs wurden mittels eines Sensors am linken Ohrläppchen und am linken Finger abgeleitet (*Abbildung 5*). Aus diesen Messverfahren kann der Monitor die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, die Sauerstoffsättigungen an Ohr und Finger sowie zwei Pulswellen generieren.



Abb. 5 *Philips Intellivue MP50 mit Ohr und Fingersensor.*  
Abbildung mit Genehmigung von Philips (Eindhoven, Niederlande)

Diese Biosignale wurden digitalisiert, an einen Laptop weitergeleitet und aufgezeichnet. Die MP50 Daten wurden als MATLAB<sup>®</sup> Format exportiert und standen somit für unabhängige Analysen zur Verfügung.

Die *Tabelle 3* gibt eine Übersicht aller durch den Philips Monitor MP50 aufgezeichneten Signale.

*Tabelle 3: Parameter des Philips Intellivue MP50 Monitors.*

<b>Abkürzung</b>	<b>Parameter</b>	<b>Einheit</b>
HR	Herzrate/-frequenz	$[min^{-1}]$
AF	Atemfrequenz	$[min^{-1}]$

### 3.3.3 Signalverarbeitung und Datenanalyse

Alle Signale und Daten des TFM und des MP50 wurden mittels der detektierten RR-Sequenzen beider EKG-Signale synchronisiert. Die Signalverarbeitung erfolgte „offline“. Die zusätzlich über die Signalverarbeitung gewonnen Daten wurden nicht zu diagnostischen, prognostischen oder therapeutischen Zwecken verwendet. Der verwendete Algorithmus analysiert und minimiert den kleinsten quadratischen Fehler der gemessenen RR-Sequenzen. Die RR-Intervalle  $R_1(k)$ ,  $k=1, \dots, n$ , und  $R_2(w)$ ,  $w=1, \dots, m$  ( $n < m$ ) stammen aus den beiden gleichzeitig gemessenen EKGs. Für den Registrierpunkt  $t$  gilt:

$$t = \arg \min_{w=1, \dots, m-n} \left\{ \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n I(k) (R_1(k) - R_2(w+k))^2 \right\}$$

Die Indikatorfunktion  $I(k)$  wird Null, falls es zu einer Sättigung der QRS Komplexe Nummer  $k$  und 1 kommt. Die Genauigkeit der synchronisierten RR-Intervalle war besser als 0,01 Sekunden.

Nach erfolgreicher Synchronisation wurden die Daten erneut im MATLAB<sup>®</sup> Format gespeichert und konnten mittels einer Datenanalyse Software weiteren Analysen unterzogen werden.

### 3.3.4 Kubios HRV Software

Die Kubios HRV Software (Version 2.0) lieferte eine vollständige Analyse der Herzfrequenzvariabilitäten für Parameter der Zeitdomäne, der Frequenzdomäne und nicht lineare Parameter. Bei diesem Programm handelt es sich um eine frei zugängliche Software, die von der *Biosignal Analysis and Medical Imaging Group* (BSAMIG) der physikalischen Abteilung der Universität von Kuopio in Finnland entwickelt wurde.

Die Berechnung der HRV Daten wurde mittels dieser Software aus zwei Gründen durchgeführt. Erstens stellt die Software mehr Parameter als der TFM zur Verfügung. Nämlich die etablierten Parameter der Zeitdomäne und der Frequenzdomäne, sowie zusätzliche, in den letzten Jahren entwickelte nicht lineare Parameter (*Tabelle 4*). Der TFM liefert nur Werte der Frequenzdomäne. Zweitens produziert die Software vergleichbarere Datensätze als der TFM, da nur Daten im Sinusrhythmus ausgewertet wurden. Der TFM konnte für seine Berechnung Extrasystolen nicht ausschließen. Extrasystolen führen zu einer Veränderung und Verfälschung der Daten. In der Kubios Software dagegen konnten Extrasystolen manuell entfernt werden, was zu einer qualitativ hochwertigeren HRV Analyse führte.

Die vom TFM kontinuierlich aufgenommenen RR-Intervalle wurden in das Programm eingespeist. Nach Auswahl eines Zeitintervalls berechnete die Software alle entsprechenden Werte (Tarvainen et al., 2008, Niskanen et al., 2004).

Tabelle 4: *Parameter der Herzfrequenzvariabilitäten (HRV).*

*Parameter der Kubios HRV Software mit Abkürzungen, Erklärungen, Bedeutung und Einheit. Zusätzlich sind Literaturangaben zu den Bedeutungen der Parameter angegeben.*

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>	<b>Bedeutung</b>	<b>Einheit</b>	<b>Literatur</b>
<b>Zeitdomäne</b>				
SDNN	Standardabweichung aller RR-Intervalle	Herzfrequenz unabhängige Gesamtvariabilität	[ms]	(Tarvainen et al., 2008)
RMSSD	Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen	parasymphatische Aktivität	[ms]	(Bettoni and Zimmermann, 2002)
pNN50	Prozentsatz der Intervalle mit > 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall	parasymphatische Aktivität	[%]	(Task Force of the European Society of Cardiology, 1996)
<b>Frequenzbereich</b>				
LFnu	normalisierte „Low Frequency“ Komponente	Symphatische und parasymphatische Aktivität	[%]	(Pagani et al., 1986)
HFnu	normalisierte „High Frequency“ Komponente	parasymphatische Aktivität	[%]	(Gratze et al., 2005)
LF	„Low Frequency“ Komponente	Symphatische und parasymphatische Aktivität	[ms <sup>2</sup> ]	(Pagani et al., 1986)
HF	„High Frequency“ Komponente	parasymphatische Aktivität	[ms <sup>2</sup> ]	(Gratze et al., 2005)
LF/HF	„LF/HF-Verhältnis“	Symphatische und parasymphatische Balance		(Malliani et al., 1991)
<b>nicht linear</b>				
SD <sub>1</sub>	Standardabweichung der Längsnachse des Poincaré Plots	parasymphatische Aktivität	[ms]	(Tulppo et al., 1996)
REC	Wiederkehrate ( <i>recurrence rate</i> )	Komplexität der Herzschläge	[%]	(Webber and Zbilut, 1994)
SampEn	Sample Entropie	Komplexität und Regelmäßigkeit		(Richman and Moorman, 2000)
DFA <sub>1</sub>	$\alpha_1$ der trendbereinigten Fluktuationsanalyse ( <i>detrended fluctuation analysis</i> )	Maß für die kardiale Ordnung, Prädiktionsfaktor für Tachykardieepisoden		(Jons et al., 2010) (Makikallio et al., 1999)

### **3.4 Beschreibung der Analysemethoden**

#### **3.4.1 Elektrokardiographie**

Die Ableitung des Elektrokardiogramms (EKG) erfolgte bipolar ähnlich dem Prinzip von Einthoven, wobei zwei Kanäle erfasst wurden: *Einthoven I + Einthoven II*. Dafür wurden vier Spotelektroden verwendet, die nach typischer klinischer Anordnung am Körper angebracht wurden. Das EKG – Signal wurde mit einer Signalabtastrfrequenz von 1000 Hz, also jede Millisekunde, abgeleitet. Dies ermöglichte eine äußerst exakte Wiedergabe der RR-Intervalle und optimierte die Berechnung der HRV und der BRS.

#### **3.4.2 Extrasystolen**

Auftretende Extrasystolen wurden extrahiert, um die Datenqualität der HRV Analyse zu verbessern. Extrasystolen führen zu einer Veränderung und Verfälschung der HRV (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996, Vikman et al., 1999). Deshalb wurden supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen unterschieden und in den jeweiligen Auswertungsintervallen vor und während den autonomen Funktionstests manuell ausgezählt.

Zusätzlich konnte dadurch der Einfluss einer einfachen Aktivierung von Sympathikus (Cold Pressor Test) und Parasympathikus (Sauerstoffgabe), sowie einer simultanen Aktivierung des ANS (Cold Face Test) auf die Häufigkeit von Extrasystolen quantifiziert werden.

#### **3.4.3 Analyse der Hämodynamik**

##### **Kontinuierliche Messung des Blutdrucks**

Die kontinuierliche Blutdruckmessung (*beat-to-beat*) erfolgte mittels einer modifizierten *vascular unloading* Technik unter Verwendung einer pneumatischen Fingerdruckmanschette für Zeige- und Mittelfinger (Drexel et al., 2013). Das Prinzip der Technik ist es, dass die Manschetten die Gefäßwand entspannen, wodurch der Blutdruckverlauf abgeleitet werden kann (Penaz et al., 1976).

Der Task Force<sup>®</sup> Monitor hat dieses System verbessert und optimiert, indem er gleichzeitig mehrere ineinander greifende Kontrollschleifen verwendet. Diese Kontrollsysteme

verbessern die kontinuierliche Blutdruckmessung auf lange Zeitdauer, so dass keine Rekalibrierungen nötig sind (Fortin et al., 2006b).

Eine Oberarmmanschette am kontralateralen Arm misst oszillometrisch den zentralen arteriellen Blutdruck. Auf diese Weise können die Druckwerte der Finger auf die des Oberarmes korrigiert werden. Validitätsprüfungen mit intraarteriellen Blutdruckmessungen zeigten verlässliche und korrelierende Ergebnisse der verbesserten *vascular unloading* Technik des TFM (Fortin et al., 2006b).

### **Impedanzkardiographie**

Mittels der Impedanzkardiographie (IKG) erfolgte über eine kontinuierliche, nicht invasive Methode die Bestimmung des Schlagvolumens (SV) und des Herzminutenvolumens (HZV). Hierfür wurden Schwankungen des Thoraxwiderstands während eines Herzzyklus erfasst. Dazu wird ein geringer kontinuierlicher Strom ( $40\mu\text{A}$  bei  $40\text{kHz}$ ) in den Körper geleitet und über die Spannungsänderung  $U(t)$  an den Elektroden die Änderung des Thoraxwiderstands  $Z(t)$  abgeleitet. Die Berechnung des SV leitet sich aus dem Gewicht, der Körpergröße, der linksventrikulären Ejektionszeit LVET (aus dem EKG-Signal) und der zeitlichen Ableitung der Änderung des Thoraxwiderstands ( $dZ/dt$ ) ab.

Auf das HZV kann aus dem SV und der Herzfrequenz (HR) geschlossen werden:

$$HZV = SV \times HR$$

Ein Vergleich der IKG mit der invasiven Goldstandardmethode der Thermodilution zeigte valide, vergleichbare und reproduzierbare Ergebnisse (Fortin et al., 2006a). Der Vorteil der IKG ist, dass es sich um eine nicht invasive Messmethode handelt. Dadurch ermöglichte sie eine leichtere klinische Zugänglichkeit zu diesen Parametern.

### **Photoplethysmographie**

Die Photoplethysmographie (Pulswellenanalyse) ist eine einfach einzusetzende Technik für eine kontinuierliche, nicht invasive Überwachung kardiovaskulärer hämodynamischer Prozesse (Chan et al., 2007, Payne et al., 2006, Muehlsteff et al., 2006, Meyer et al., 2011). Detektierte Schwankungen der Lichtintensität, welche mittels eines Photodetektors erfasst werden, bilden das Photoplethysmogramm (PPG) (Allen, 2007). Der MP50 Monitor misst zwei PPGs mittels standardisierter Clips, die am Ohrläppchen und am Finger angebracht

werden (*Kapitel 3.3.2*). Etablierte klinische Einsatzpunkte des PPGs sind die Pulsoximetrie und die Herzfrequenzbestimmung (Allen, 2007).

Die Pulsankunftszeit PAT (*pulse arrival time*) ist ein neuer Parameter der Pulswellenanalyse, die Einsicht in hämodynamische Adaptationsvorgänge geben kann. Hier wird das PPG gemeinsam mit einem EKG ausgewertet. Die PAT ist definiert als die Zeit zwischen der R-Zacke des abgeleiteten EKGs und dem Anfangspunkt der Pulswelle, abgeleitet aus dem Finger und Ohr Sensor (Payne et al., 2006). Mit MATLAB® (MathWorks Inc., Natick, USA) wurden alle Signale verarbeitet und die PAT extrahiert.

In verschiedenen Studien wurden Veränderungen der PAT mit hämodynamischen Anpassungen durch die autonome Regulation in Verbindung gebracht (Meyer et al., 2011, Chan et al., 2007). Sie ermöglicht die weitere Charakterisierung neurozirkulatorischer Regulationsmechanismen, weshalb sie Anwendung in dieser Studie fand.

#### **3.4.4 Die spontane Baroreflexsensitivität (BRS)**

Die spontane BRS misst die Empfindlichkeit des ANS auf Aktivitätsänderungen der Barorezeptoren. Dadurch ist die BRS ein weiterer Parameter, der die Funktionsfähigkeit des ANS beurteilen kann (Hilz and Dutsch, 2006).

Der TFM bestimmt die spontane Aktivität der Barorezeptoren mit Hilfe der Sequenzmethode. Sie setzt Herzfrequenzänderungen in Beziehung zu Blutdruckänderungen (Fritsch et al., 1986, La Rovere et al., 2008, Parati et al., 2000). Dabei werden steigende Sequenzen (steigender systolischer Blutdruck, verlängertes RR-Intervall) und fallende Sequenzen (abnehmender systolischer Blutdruck, verkürztes RR-Intervall) der Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen getrennt ausgewertet und dargestellt. Die Grenzwerte für die Detektion einer Sequenz liegen bei sechs Millisekunden (RR-Intervall) und einem mmHg (Blutdruck). Folglich wird eine Sequenz („*slope*“) von der Software detektiert, sobald Blutdruck und Herzfrequenz gleichzeitig um mindestens sechs Millisekunden und einen mmHg ansteigen („*upslope*“) oder gleichzeitig fallen („*downslope*“). Alle detektierten „*slopes*“ bilden in einer zweidimensionalen Graphik eine Regressionsgerade, deren Steigung die jeweiligen Sensitivitäten für „*upslopes*“ und „*downslopes*“ wiedergeben. Alle Werte eines Intervalls gemittelt ergeben den endgültigen Wert der BRS. Der große Vorteil der Sequenzmethode liegt in der Standardisierung. Durch

die genauen Vorgaben der Grenzwerte ergibt sich eine hohe intra- und interindividuelle Validität und Reproduzierbarkeit (La Rovere et al., 2008).

Werte für die BRS variieren und sind abhängig von Alter und Tageszeit (Parati et al., 1988, Parati et al., 1995). Hohe Werte sprechen für eine hohe parasympathische Aktivität (Parlow et al., 1995). Agelink et al. führten eine Studie zur Ermittlung von Normwerten für die spontane BRS durch und legten sich auf einen Wert von 9,3 ms/mmHg fest (Agelink et al., 2001). Aus diesen Gründen diente die spontane BRS als weiterer Parameter zur Bestimmung der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus mit Orientierung am Normwert von 9,3 ms/mmHg.

### 3.4.5 Herzfrequenzvariabilitäten (HRV)

Für alle Messungen wurde nur ein Sinusrhythmus zugelassen. Artefakte wurden manuell mittels der Datenanalyse Software (*Kapitel 3.3.3*) entfernt. Ventrikuläre sowie supraventrikuläre Extrasystolen konnten mittels der Kubios HRV Software (*Kapitel 3.3.4*) extrahiert werden. Analysiert wurden sowohl die Zeitdomäne, die Frequenzdomäne, als auch nicht lineare Parameter zur Charakterisierung der HRV.

#### Parameter der Zeitdomäne

Unter den zahlreichen Methoden der HRV Analyse stellen die Messungen der Zeitdomäne die einfachste Form dar. In einer kontinuierlichen EKG Aufnahme wird jeder QRS Komplex detektiert. Zwei QRS Komplexe legen ein sogenanntes RR-Intervall fest. In der Literatur wird dieses RR-Intervall auch als „Normal bis Normal“ (NN) Intervall bezeichnet. Aus einer definierten Serie von aufeinander folgenden Herzschlägen können nun Berechnungen anhand dieser NN-Intervalle und anhand von NN-Intervalldifferenzen durchgeführt werden. Statistische Methoden werden von geometrischen Methoden unterschieden (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Der einfachste Wert der statistischen Berechnungen ist die Standardabweichung SDNN. Mathematisch berechnet sie sich aus der Quadratwurzel der Varianz der HRV:

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^N (RR_j - \overline{RR})^2}$$

Hier spiegelt  $RR_j$  den Wert des jeweiligen Intervalls wider und  $N$  ist die Anzahl der ausgewerteten NN-Intervalle. Die Standardabweichung stellt einen Herzfrequenz unabhängigen Parameter der Gesamtvariabilität dar (Tarvainen et al., 2008).

Der aussagekräftige Parameter RMSSD repräsentiert die efferente parasympathische Modulation. Er berechnet sich aus der Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver NN-Intervalldifferenzen:

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (RR_{j+1} - RR_j)^2}$$

Der RMSSD zeigt die Stärke der Änderung der Herzfrequenz von einem zum nächsten Herzschlag auf. Dadurch wird er als Parameter der parasympathischen Modulation angesehen und sollte standardmäßig in jeder HRV Analyse enthalten sein (Bettoni and Zimmermann, 2002).

Weitere Parameter der parasympathischen Modulation sind der NN50 und der pNN50. Beim NN50 handelt es sich um die Anzahl der sukzessiven NN-Intervalle, die sich um mehr als 50 Millisekunden unterscheiden. Der pNN50 ist der relative Wert dazu, also der Prozentsatz der NN50 Intervalle an allen ausgewerteten NN-Intervallen.

$$pNN50 = \frac{NN50}{N-1} \times 100\%$$

Folglich zeigen diese Werte die schnellen Impulse des Parasympathikus an, da sie Bezug auf die vorangegangenen Intervalle nehmen. Somit eignen sie sich für Kurzzeitanalysen (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Die geometrische Berechnung von Parametern des Zeitbereichs (Triangular Index) traten in den Hintergrund, da Aufnahmen von mehr als 20 Minuten für eine aussagekräftige Berechnung benötigt werden (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

### **Parameter der Frequenzdomäne**

Die zeitbezogenen Methoden der HRV Analyse wurden unter anderen von Akselrod et al um die Frequenz bezogenen Methoden in den siebziger und achtziger Jahren erweitert. Bei diesem Verfahren wird die Herzfrequenz in ihre Teilschwingungen (Teilfrequenzen) zerlegt. Graphisch ergibt sich durch diese Teilschwingungen eine Häufigkeitsverteilung

der verschiedenen Frequenzen, wobei die Häufigkeit als Leistungsdichte in  $\text{ms}^2$  ausgedrückt wird. Mittels eines mathematischen Algorithmus wird ein Leistungsdichtespektrum aller enthaltenen Frequenzen erzeugt. Dieses Spektrum wird anhand der Hertzzahl in spezifische Frequenzbänder unterteilt. Das Integral unter den jeweiligen Frequenzbändern gibt die Stärke des Bandes an (Akselrod et al., 1981). Die *Abbildung 6* illustriert ein Leistungsdichtespektrum und dessen Einteilung in die Frequenzbänder.

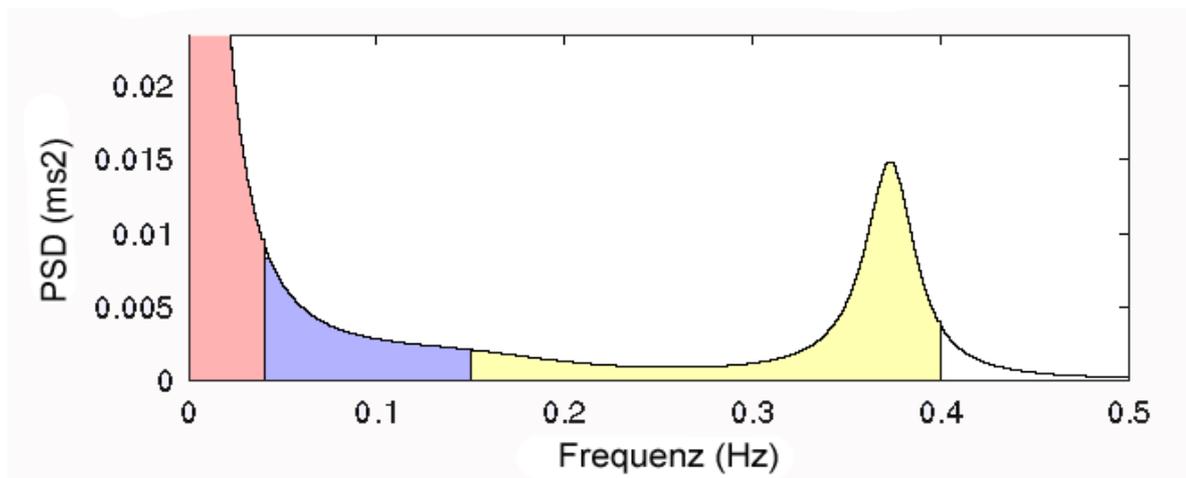


Abb. 6: **Spektralanalyse der Herzfrequenz.**

*Beispiel einer autoregressiven Analyse der RR-Intervalle über fünf Minuten. Die Darstellung der Leistungsdichte (PSD) der einzelnen Spektralbereiche erfolgt in  $\text{ms}^2$ . Die einzelnen Frequenzen werden in Hertz (Hz) angegeben. Das VLF Band (0-0,04 Hz) ist rosa dargestellt, das LF Band (0,04-0,15 Hz) blau und das HF Band (0,15-0,4 Hz) gelb. Das Bild stammt aus einer Spektralanalyse eines Probanden dieser Studie, ermittelt durch die Kubios HRV Software.*

Hierzu gibt es unterschiedliche Verfahren: Man unterscheidet die Fast Fourier Transformation (FFT) von der autoregressiven (AR) Methode. Die Software des Task Force<sup>®</sup> Monitors und die Kubios HRV Software verwenden die AR-Methode. Der Vorteil liegt in der höheren Auflösung der Frequenzbänder besonders bei kurzen Aufnahmeintervallen.

Es werden drei verschiedene Frequenzbänder unterschieden, deren Stärke mit der Modulationsstärke des ANS korrelieren. Sehr niedrige (*very low frequency*) Oszillationen entsprechen den Frequenzen 0 – 0,04 Hz und bilden das VLF Band. Ein physiologisches Korrelat ist diesem Band derzeit noch nicht fest zugeordnet. Diskutiert werden humoral bedingte Sinusknotenmodulationen (z.B. durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System), sowie thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse (Cohen et al., 1999).

Aufgrund der nicht eindeutigen Zuordnung zu einem physiologischen Korrelat verzichteten wir auf eine Auswertung dieses Parameters.

Das LF Band schließt niedrige Frequenzen (*low frequency*) im Bereich von 0,04 – 0,15 Hz ein. Dieses Spektrum spiegelt sympathische und parasympathische Modulationen gleichzeitig wider (Pagani et al., 1986).

Die hochfrequenten (*high frequency*) Oszillationen von 0,15 – 0,4 Hz bilden das HF Band. Dieses Band entspricht parasympathischen Modulationen (Gratze et al., 2005, Bettoni and Zimmermann, 2002, Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Dies konnte durch muskarinerge Rezeptorblockade und Vagotomie gezeigt werden (Malliani et al., 1991, Akselrod et al., 1981).

Die Leistungsspektren werden nicht nur in absoluten Werten ( $\text{ms}^2$ ) gemessen, sondern können auch in normalisierten Einheiten (nu) angegeben werden. Folglich repräsentieren HFnu und LFnu den relativen Anteil ihrer Komponente am gesamten Leistungsdichtespektrum minus des VLF Bandes. Anhand dieser standardisierten Einheiten können reziproke Verhaltensmuster des ANS besser beobachtet und Einflüsse durch Änderungen im Gesamtspektrum minimiert werden (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Die sympathovagale Balance wird durch den LF/HF Quotienten angegeben. Beachtet werden muss, dass eine Erhöhung des Quotienten gleichzeitig Ausdruck eines erhöhten LF Bandes oder eines erniedrigten HF Bandes sein kann. Für das Verständnis ist wichtig, dass die HRV die autonome Beeinflussung des Herzens und damit ein indirektes Maß der autonomen Aktivität darstellt. Die einzelnen Parameter dürfen fälschlicherweise nicht als direktes Maß sympathischer oder parasympathischer Aktivität missverstanden werden. Sie spiegeln viel mehr die kardialen sympathischen und parasympathischen Modulationen wider (Malik and Camm, 1993).

Einige Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs korrelieren aufgrund mathematischer und physiologischer Ähnlichkeit miteinander. Da RMSSD und pNN50 hochfrequente Änderungen erfassen, stehen sie mit dem HF Band in Beziehung (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Somit verwendeten wir diese drei Parameter als Marker für parasympathische Modulationen während den Messungen.

## Nichtlineare Parameter

Zusätzlich zu den linearen Verfahren im Zeit- und Frequenzbereich existieren nicht lineare Methoden. Ihre Parameter werden durch komplexe Verfahren berechnet. In den letzten Jahren wurden dazu zahlreiche Studien durchgeführt. So können mit Hilfe dieser neuen Methoden Veränderungen des ANS aufgedeckt werden, die in den linearen Methoden nicht ersichtlich waren. Doch noch immer ist die Interpretation der Ergebnisse sehr schwierig und die exakten physiologischen Korrelate sind nicht endgültig geklärt (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996).

Ein häufig genutztes nicht lineares Verfahren stellt die Poincaré Plot Analyse dar. Sie versucht aufeinander folgende RR-Intervalle graphisch darzustellen. Auf einer zweidimensionalen Graphik werden die Intervalle als Punkt in Abhängigkeit von vorausgegangener Dauer und nachfolgender Dauer des RR-Intervalls aufgetragen. Anhand aller RR-Intervalle einer Auswertungssequenz entsteht eine Punktwolke (*Abbildung 7*). Die quantitative Auswertung besteht in der Berechnung des Ausmaßes der Streuung, angegeben als Standardabweichungen der Längsachse ( $SD_1$ ) und Breitenachse ( $SD_2$ ). Für die Standardabweichung  $SD_1$  konnte gezeigt werden, dass sie in Ruhe stark mit der Modulation des Parasympathikus korreliert (Tulppo et al., 1996, Kamen et al., 1996). Dagegen kann die Standardabweichung  $SD_2$  als Gesamtaktivität aller beteiligten Komponenten an der Streuung des Herzschlages angesehen werden (Tulppo et al., 1996). In dieser Studie wurde besonderes Augenmerk auf den  $SD_1$  Parameter gelegt, der ebenfalls zur Beurteilung der parasympathischen Modulationen hinzugezogen wurde.

Bei der trendbereinigten Fluktuationsanalyse (*Detrended Fluctuation Analysis*, DFA) handelt es sich um eine weitere nicht lineare Methode. Bei dieser Analyse werden die fraktalen Skalierungsmerkmale der RR-Intervalle beziffert. Dies bedeutet, dass neben der Länge der RR-Intervalle auch die Reihenfolge der verschiedenen RR-Intervalle analysiert wird. Typischerweise sind die Korrelationen in Kurzzeit- (4 bis 16 Schläge) und Langzeitfluktuationen (16 bis 64 Schläge) unterteilt. Der durch eine mathematische Funktion definierte Skalierungsexponent  $\alpha_1$  ( $DFA_1$ ) wird den Kurzzeitfluktuationen und der Skalierungsexponent  $\alpha_2$  ( $DFA_2$ ) den Langzeitfluktuationen zugeordnet. Bei der Berechnung werden die quadratischen Mittelwerte der trendgereinigten Daten in einen Algorithmus eingefügt (Peng et al., 1995). Die Ergebnisse werden in einer doppelten logarithmischen Skala eingetragen. Die Steigung des ermittelten Graphen spiegelt den Skalierungsexponenten wider (Makikallio et al., 2001, Tulppo et al., 2005). Obwohl ein physiologisches Korrelat bisher nicht beschrieben ist, konnten definitive Beobachtungen

gemacht werden: Ein Abfall des  $DFA_1$  beschrieb einen wichtigen Prädiktionsfaktor von ventrikulären und supraventrikulären Tachykardien (Shin et al., 2006, Jons et al., 2010, Makikallio et al., 1999). Außerdem stellt der  $DFA_1$  das Maß der Herzfrequenzorganisation dar (Tulppo et al., 2005). Aus diesen Gründen wurde in dieser Studie vornehmlich  $DFA_1$  betrachtet.

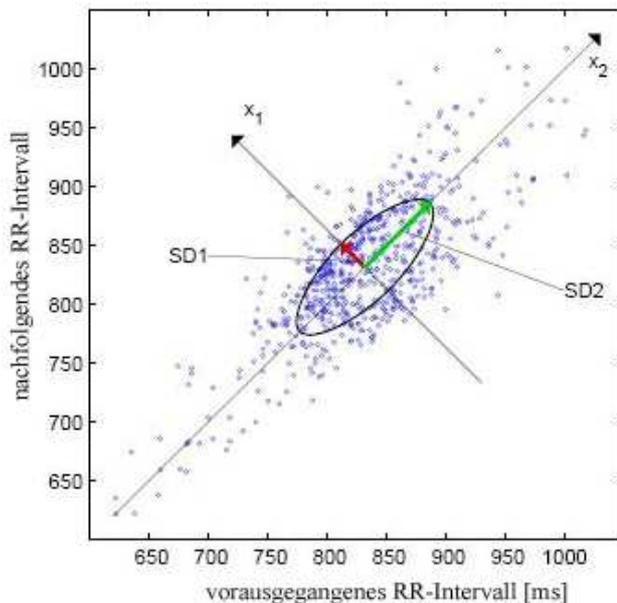


Abb. 7 **Poincaré Plot Analyse.** Graphische Darstellung aller RR-Intervalle eines fünf Minuten Intervalls als Punktwolke mit den Standardabweichungen  $SD_1$  und  $SD_2$  der Längen- ( $x_1$ ) und Breitenachse ( $x_2$ ). Das Bild stammt aus einer Analyse eines Probanden dieser Studie, ermittelt durch die Kubios HRV Software.

Als letzte nicht lineare Methode betrachteten wir die Analyse von wiederkehrenden Feldern (*recurrence plot analysis*). Eine mathematisch erzeugte binäre Karte veranschaulicht die Komplexität der Herzrate. Spezifische diagonale Linien in den Feldern bilden ein Maß für die Komplexität. Die Linien werden durch verschiedene Parameter beschrieben: Man unterscheidet verschiedene Parameter, bei denen die Wiederkehrrate REC den aussagekräftigsten Parameter darstellt (Webber and Zbilut, 1994).

Die *Tabelle 4* fasst alle Analyseparameter der HRV zusammen. Sie gibt Abkürzungen, Einheiten und Erklärung aller Parameter an und geht auf ihre Bedeutung ein, die mit Literaturangaben unterlegt wurden.

### 3.5 Statistische Berechnungen

Für alle statistischen Analysen wurde die Software „Graphpad Prism“ (Version 5.0.1) verwendet. Zunächst wurden die kontinuierlich aufgezeichneten Daten jeweils vor und während den Interventionen als Mittelwert mit dem Standardfehler (SEM) zusammengefasst. Deshalb enthalten alle Tabellen und Graphen dieser Studie Werte als Mittelwert  $\pm$  SEM.

Danach untersuchte der D’Agostino-Pearson Omnibus-K2 Test alle Daten auf Normalverteilung. Anhand dieses Tests konnte entschieden werden, ob parametrische oder nicht parametrische Verfahren eingesetzt wurden. „Vor“ und „nachher“ Vergleiche sind abhängige Variablen, so dass bei gegebener Normalverteilung ein gepaarter zweiseitiger T-Test angewandt wurde. Vergleiche von zwei Gruppen (z.B. Patienten mit VHF vs. gesunde Probanden) stellen unabhängige Variablen dar. Folglich wurde bei gegebener Normalverteilung ein ungepaarter zweiseitiger T-Test durchgeführt. Lag keine Normalverteilung vor, so kamen die nichtparametrischen Verfahren zum Einsatz: Bei abhängigen Variablen wurde der „gepaarte Wilcoxon Test“ eingesetzt, bei unabhängigen Variablen der „Mann-Withney-U-Test.“

Vergleiche mit mehr als zwei ungepaarten Gruppen benötigten eine Varianzanalyse: Bei gegebener Normalverteilung wurde eine einfache Varianzanalyse (ANOVA) angewandt. Der Kruskal Wallis Test wurde durchgeführt, wenn keine Normalverteilung vorlag. Zur Bestimmung des Effekts von zwei verschiedenen Faktoren auf eine abhängige Variable (z.B. Herzfrequenz) wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung, sowie eine post-hoc Analyse (Bonferroni Posttest) durchgeführt.

Alle erhobenen Werte wurden mittels dieser Verfahren auf signifikante Unterschiede untersucht, wobei man bei jedem Test von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % ausging. Somit lag eine Signifikanz bei  $p < 0,05$  vor. Werte zwischen 0,05 und 0,10 wurden als Trend gewertet.

Korrelationen wurden für die Pulsankunftszeit PAT und dem systolischen Blutdruck durchgeführt. Die Korrelationsanalyse wurde nach „Pearson“ durchgeführt und diente zur Prüfung der Stärke des Zusammenhangs zwischen diesen beiden Variablen. Dabei gilt für den Betrag des Korrelationskoeffizienten  $r$  ( $|r|$ ) folgendes: Ist  $|r| = 0$  besteht kein Zusammenhang, ist  $|r| < 0,4$  besteht ein niedriger Zusammenhang. Gilt  $0,4 < |r| < 0,7$  besteht ein mittlerer Zusammenhang, gilt  $0,7 < |r| < 1$  besteht ein hoher Zusammenhang. Bei  $|r|=1$  ist von einem vollständigen Zusammenhang zu sprechen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakterisierung der Patienten

#### 4.1.1 Klinische Basisparameter

Für die Studie wurden im Zeitraum von September 2010 bis März 2012 156 Patienten mit dokumentiertem VHF “gescreent“. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten aus der Gesamtheit von 156 überprüften Patienten mit bekanntem VHF 33 Patienten an der vorliegenden Untersuchung teilnehmen. Das Patientenkollektiv bestand aus 15 Männern und 18 Frauen im Alter von 45 bis 87 Jahren ( $71 \pm 2$  Lebensjahren). Die klinischen Charakteristika der eingeschlossenen Patienten sind in *Tabelle 5* und *Tabelle 6* aufgeführt.

Als Vergleichskollektiv konnten zehn gesunde Kontrollpersonen ( $n=7$ , weiblich) im Alter von 21 bis 26 Jahren ( $23 \pm 1$  Jahre) eingeschlossen werden (Größe:  $181 \pm 3$  cm; BMI:  $21 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>;). Keiner dieser Probanden wies kardiovaskuläre oder andere Erkrankungen auf oder erhielt zum Zeitpunkt der Untersuchung eine medikamentöse Therapie.

*Tabelle 5: Patientencharakteristika.  
Basisparameter, Klassifikation des VHF und Echokardiografie.*

	<b>Patienten mit VHF</b> n=33
<b>Basisparameter</b>	
Alter [Jahre]	71±2
Geschlecht [männlich]	15
Größe [cm]	169±2
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28±1
CHA2DS2-VASc – Score 0/1/2/3/4/5/6/7/8/9, n	2/3/4/7/4/10/2/1/0/0
<b>Vorhofflimmern</b>	
Vagal, n	7
Adrenerg, n	3
Gemischt adrenerg/vagal, n	2
Nicht eindeutig, n	21
EHRA Score I/II/III/IV, n	15/8/4/6
<b>TTE Parameter, n</b>	
LVEDD [mm]	48±1
LAA [mm <sup>2</sup> ]	22±2
Linker Vorhof vergrößert, n	14

*Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; BMI: Body Maß Index; TTE: Transthorakale Echokardiographie; LVEDD: enddiastolischer Durchmesser der linken Kammer; LAA: Fläche des linken Vorhofs*

Tabelle 6: **Patientencharakteristika.**  
*Erkrankungen und begleitende Medikation.*

<b>Patienten mit VHF</b>	
n=33	
<b>Erkrankungen</b>	
Koronare Herzerkrankung, n	25
CCS 0/I/II/III/IV, n	15/4/6/0/0
Vitium, n	29
relevant/nicht relevant, n	3/26
Herzinsuffizienz, n	14
NYHA Klasse I/II/III/IV, n	0/8/6/0
Arterielle Hypertonie, n	24
Diabetes mellitus, n	6
Hyperlipidämie, n	18
Niereninsuffizienz, n	7
CKD 1/2/3/4/5, n	0/0/7/0/0
Hypothyreose, n	6
<b>Medikation</b>	
Propafenon, n	1
Flecainid, n	2
Amiodaron, n	5
Dronedaron, n	1
Beta Blocker, n	29
ACE Inhibitor/ AT-II Antagonist, n	13/4
Ca <sup>2+</sup> Antagonisten, n	7
Digitalis, n	4
Diuretika, n	12
Statin, n	21
Orale Antidiabetika, n	4
Insulin, n	2
L-Thyroxin, n	6
<i>Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; CCS: Canadian Cardiovascular Society, NYHA: New York Heart Association; CKD: chronische Nierenerkrankung; ACE: Angiotensin converting enzyme; AT: Angiotensin</i>	

### 4.1.2 Hämodynamische Ruheparameter

Die untersuchten hämodynamischen Parameter der Ruhemessung sind in *Tabelle 7 dargestellt*. Es wurden keine Unterschiede in Herz- und Atemfrequenz, sowie im Blutdruck zwischen den Patienten mit VHF und den gesunden Probanden festgestellt. Signifikante Unterschiede ergaben sich nur im Schlagvolumen ( $76\pm 4$  vs.  $118\pm 8$  ml,  $p<0,0001$ ) und im Herzzeitvolumen ( $4,7\pm 0,2$  vs.  $7,4\pm 0,4$  l/min,  $p<0,0001$ ).

*Tabelle 7: Hämodynamische Parameter während der Ruhephase. Ruhemessung über fünf Minuten. Keine Unterschiede in Herzfrequenz und Blutdruckwerten zwischen Patienten mit VHF und gesunden Probanden.*

	<b>gesunde Probanden</b>	<b>Patienten mit VHF</b>	<b>p</b>
Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	63±3	63±2	0,5465
RRI [ms]	978±77	990±24	0,5706
SBP [mmHg]	125±4	124±4	0,9187
DBP [mmHg]	74±2	73±3	0,8388
MBP [mmHg]	90±3	86±3	0,5382
TPR [ $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ]	958±87	1539±99	<b>0,0025</b>
Schlagvolumen [ml]	118±8	76±4	<b>&lt; 0,0001</b>
HZV [l/min]	7,4±0,4	4,7±0,2	<b>&lt; 0,0001</b>
Atemfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	18±2	17±1	0,8523
PAT [ms]	266±6	265±4	0,8884

*Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; RRI: RR-Intervall; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MBP: mittlerer Blutdruck; TPR: totaler peripherer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; PAT: Pulsankunftszeit*

## 4.2 Tonische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems

Die Analyse der HRV während der fünfminütigen Ruhephase offenbarte signifikant niedrigere Werte bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die parasympathischen Parameter RMSSD der Zeitdomäne, das HF Band der Frequenzdomäne und der SD1 Wert der Poincaré Plot Analyse waren signifikant niedriger bei den Patienten mit VHF im Vergleich zu den gesunden Probanden (Tabelle 8).

Tabelle 8: **Herzfrequenzvariabilitäten während der Ruhephase.**

*Ruhemessung über fünf Minuten. Die parasympathischen Parameter RMSSD, das HF Band und die SD1 waren bei den Patienten mit VHF signifikant niedriger im Vergleich zu den gesunden Probanden.*

	gesunde Probanden	Patienten mit VHF	p
Zeitdomäne			
SDNN [ms]	55±8	29±2	<b>0,0015</b>
RMSSD [ms]	50±9	22±3	<b>0,0004</b>
pNN50 [%]	26±7	7±2	<b>0,0012</b>
Frequenzdomäne			
HF [ms <sup>s</sup> ]	1050±345	149±28	<b>&lt; 0,0001</b>
HFnu [%]	49±5	45±4	0,6103
LF [ms <sup>s</sup> ]	1437±620	227±57	<b>0,0014</b>
LFnu [%]	51±5	55±4	0,6103
LF/HF	1,2±0,2	2,0±0,4	0,2571
Nichtlineare Parameter			
SD1 [ms]	35±6	16±2	<b>0,0004</b>
REC [%]	28±1	36±2	0,0902
SampEn	1,7±0,1	1,4±0,1	<b>0,0267</b>
DFA1	0,94±0,06	1,02±0,07	0,5360

*Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; SDNN: Standardabweichung aller RR-Intervalle; RMSSD: Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen; pNN50: Prozentsatz der Intervalle mit länger als 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall; HF: Hochfrequenzband; HFnu: HF normalisiert; LF: Niedrigfrequenzband; LFnu: LF normalisiert; SD1: Standardabweichung der Poincaré Plot Analyse; REC: Rekurrenzrate; SampEn: Sample Entropie; DFA1:  $\alpha 1$  der trendbereinigten Fluktuationsanalyse*

### 4.3 Phasische Ruheaktivität des Parasympathikus

Anhand des tiefen Atemtests, des aktiven Stehtests sowie der spontanen BRS zeigte sich in Ruhe über alle drei Tests schlüssig ein im Vergleich zu den gesunden Probanden niedrigere phasische Ruheaktivität des Parasympathikus (*Tabelle 9*).

*Tabelle 9: Phasische Ruheaktivität des Parasympathikus.*

*Ergebnisse des tiefen Atemtests, des aktiven Stehtests sowie der spontanen Baroreflexsensitivität während der Ruhephase. Beim tiefen Atemtest zeigten 14 von 26 Patienten eine erniedrigte E-I Differenz und eine erniedrigte E/I Ratio. Beim aktiven Stehtest erreichten acht von 17 Patienten nicht die Norm und bei der spontanen BRS wiesen 13 von 27 Patienten zu geringe Werte auf.*

	<b>gesunde Probanden</b>	<b>Patienten mit VHF</b>	<b>p</b>
E-I Differenz [ $\text{min}^{-1}$ ] (Norm: $\geq 5$ )	23,9 $\pm$ 2,2	6,8 $\pm$ 1,1	<b>&lt; 0,0001</b>
Studienteilnehmer, n	10	26	
< 5 $\text{min}^{-1}$ , n	0	14	
$\geq 5 \text{ min}^{-1}$ , n	10	12	
E/I Ratio (Norm: $\geq 1,10$ )	2,26 $\pm$ 0,37	1,13 $\pm$ 0,02	<b>&lt; 0,0001</b>
Studienteilnehmer, n	10	26	
< 1,10, n	0	14	
$\geq 1,10$ , n	10	12	
30/15 Ratio (Norm: $\geq 1,09$ )	1,55 $\pm$ 0,07	1,16 $\pm$ 0,03	<b>&lt; 0,0001</b>
Studienteilnehmer, n	10	17	
< 1,09, n	0	8	
$\geq 1,09$ , n	10	9	
BRS [ $\text{ms/mmHg}$ ] (Norm: $\geq 9,3$ )	24,4 $\pm$ 5,2	11,0 $\pm$ 1,3	<b>0,0010</b>
Studienteilnehmer, n	10	27	
< 9,3, n	0	13	
$\geq 9,3$ , n	10	14	

*Angaben als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; E-I: Expiration und Inspiration, BRS: Baroreflexsensitivität*

#### 4.3.1 Tiefer Atemtest

Während des tiefen Atemtests zeigten 14 von 26 Patienten Werte unterhalb der Norm als Hinweis auf eine pathologisch erniedrigte phasische Ruheaktivität des Parasympathikus (*Tabelle 9*). Sieben der 33 Patienten mit VHF mussten aufgrund von Atemschwierigkeiten den Test abbrechen und wurden ausgeschlossen. Die Patienten mit VHF erreichten

signifikant niedrigere Werte als die gesunden Probanden (E-I Differenz:  $6,87 \pm 1,1$  vs.  $23,9 \pm 2,2 \text{ min}^{-1}$ ,  $p < 0,0001$ ; E/I Ratio  $1,13 \pm 0,02$  vs.  $2,26 \pm 0,37$ ,  $p < 0,0001$ ). Die *Abbildung 8* zeigt einen Patienten mit VHF mit einem pathologisch erniedrigten Herzfrequenzvariation (A), einen normwertigen Patienten mit VHF (B) und einen gesunden Probanden (C).

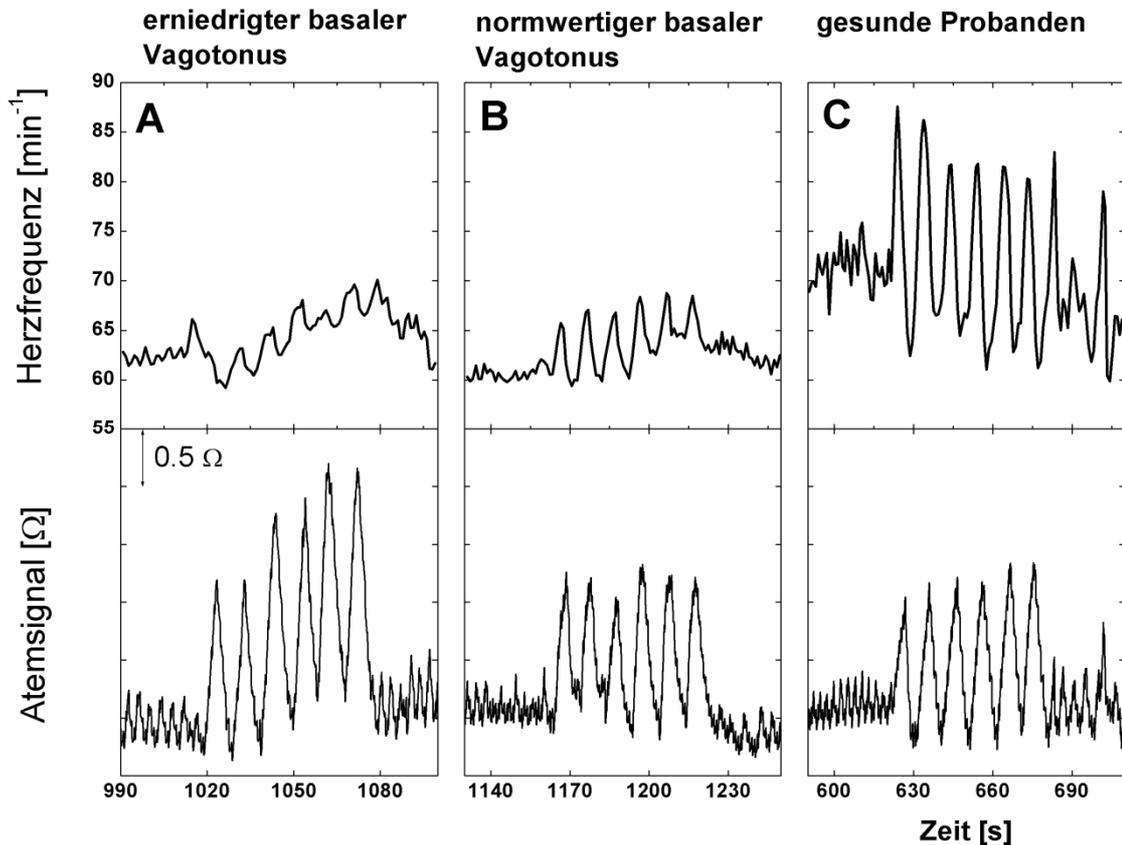


Abb. 8: *Herzfrequenzvariation während des tiefen Atemtests.*

Abschnitt A zeigt einen Patienten mit VHF mit einer pathologisch verminderten Herzfrequenzvariation (E-I Differenz  $3,3 \text{ min}^{-1}$ ). Abschnitt B zeigt einen Patienten mit VHF mit einer normwertigen Reaktion (E-I Differenz  $6,1 \text{ min}^{-1}$ ). Abschnitt C stellt die Herzfrequenzvariation eines jungen Mannes der gesunden Probanden dar.

#### 4.3.2 Aktiver Stehtest

Der aktive Stehtest zeigte bei acht von 17 Patienten Werte unterhalb der Norm als Hinweis auf eine pathologisch erniedrigte phasische Ruheaktivität des Parasympathikus (*Tabelle 9*). Sechzehn der 33 Patienten mit VHF wurden aufgrund von Artefakten in der EKG Ableitung, erzeugt durch die aktive Bewegung, ausgeschlossen. Die Patienten mit VHF erreichten signifikant niedrigere Werte als die gesunden Probanden (30/15 Ratio:  $1,55 \pm 0,07$  vs.  $1,16 \pm 0,03$ ,  $p < 0,0001$ ).

### 4.3.3 Spontane Baroreflexsensitivität

Die spontane BRS während der Ruhephase detektierte bei 13 von 27 Patienten Werte unterhalb der Norm als Surrogat für eine erniedrigte phasische Ruheaktivität des Parasympathikus (*Tabelle 9*). Bei sechs von 33 Patienten konnte der TFM keine steigenden oder fallenden Sequenzen (*Kapitel 3.4.4*) detektieren und folglich keine spontane BRS ermitteln. Die Patienten mit VHF erreichten signifikant niedrigere Werte als die gesunden Probanden ( $11,0 \pm 1,13$  vs.  $24,4 \pm 5,2$  ms/mmHg,  $p < 0,0001$ ).

## 4.4 Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems

### 4.4.1 Sympathische Aktivierung durch den Cold Pressor Test

#### Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg während sympathischer Aktivierung

Unter sympathischer Aktivierung mittels des CPT kam es bei allen Patienten ( $n=17$ ) und Probanden ( $n=10$ ) zu einem erwarteten Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks. *Tabelle 10* gibt eine Übersicht über alle hämodynamischen Parameter während des erhöhten sympathischen Einflusses. Bei den Patienten stieg die Herzfrequenz um fünf Schläge pro Minute ( $p=0,0018$ ) an. Die gesunden Probanden wiesen einen Anstieg um sechs Schläge pro Minute auf ( $p=0,0049$ ). Ein signifikanter Anstieg des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks um jeweils etwa 10 mmHg war bei den Patienten mit VHF, als auch bei den gesunden Probanden zu verzeichnen. Die Atemfrequenz änderte sich weder bei den Patienten, noch bei den Probanden.

Die Pulsankunftszeit PAT der Pulswellenanalyse fiel während des CPT ab. Patienten mit VHF und gesunde Probanden zeigten einen signifikanten Abfall um neun Millisekunden (*Tabelle 10*). Es zeigte sich eine erwartete Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und PAT bei den Patienten mit VHF ( $r=-0,515$ ,  $p=0,0350$ ) und bei den gesunden Probanden ( $r=-0,914$ ,  $p=0,0002$ ).

Tabelle 10: **Hämodynamische Parameter während sympathischer Aktivierung.**

Die sympathische Aktivierung mittels des CPT führte bei allen Patienten mit VHF und allen gesunden Probanden zu einem erwarteten Anstieg der Herzfrequenz und des Blutdrucks.

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor CPT	nach CPT	p	vor CPT	nach CPT	p
Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	63±3	69±3	<b>0,0049</b>	60±2	64±2	<b>0,0018</b>
RRI [ms]	975±53	891±35	<b>0,0236</b>	1028±35	958±32	<b>0,0023</b>
SBP [mmHg]	127±5	137±5	<b>0,0020</b>	136±6	145±5	<b>0,0123</b>
DBP [mmHg]	78±3	88±4	<b>0,0003</b>	81±3	92±4	<b>0,0001</b>
MBP [mmHg]	93±4	104±5	<b>0,0004</b>	96±4	107±4	<b>0,0003</b>
TPR [ $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ]	1039±89	1156±79	0,0588	1760±142	1826±139	0,4648
Schlagvolumen [ml]	116±7	108±8	<b>0,0355</b>	79±6	78±5	0,6526
HZV [l/min]	7,3±0,4	7,3±0,4	0,9914	4,7±0,3	5,0±0,3	0,0883
Atemfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	18±1	18±1	0,8427	17±1	16±1	0,4108
PAT [ms]	268±5	259±5	<b>0,0030</b>	259±5	250±5	<b>0,0034</b>

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; CPT: Cold Pressor Test; VHF: Vorhofflimmern; RRI: RR-Intervall; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MBP: mittlerer Blutdruck; TPR: totaler peripherer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; PAT: Pulsankunftszeit

### Stabile Herzfrequenzvariabilitäten während sympathischer Aktivierung

Die parasympathischen HRV Parameter zeigten unter sympathischer Aktivierung mittels des CPT keine Änderungen sowohl bei Patienten mit VHF als auch bei den gesunden Probanden. Der Quotient der sympathovagalen Balance LF/HF stieg bei den gesunden Probanden als Hinweis auf einen relativen Anstieg der sympathischen Aktivität erwartungsgemäß an ( $1,2\pm 0,2$  vs.  $2,3\pm 0,6$ ,  $p=0,0436$ ). Entgegen eines zu erwartenden Abfalls blieben die parasympathischen Werte in beiden Gruppen konstant. *Tabelle 11* gibt alle Werte der HRV Analyse während der sympathischen Aktivierung mittels des CPT an.

Tabelle 11: **Herzfrequenzvariabilitäten während sympathischer Aktivierung.**  
 Entgegen eines zu erwartenden Abfalls veränderten sich die parasympathischen Werte RMSSD, das HF Band und SD1 durch sympathische Aktivierung mittels des CPT bei Patienten mit VHF und gesunden Probanden nicht.

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor CPT	nach CPT	p	vor CPT	nach CPT	p
<b>Zeitdomäne</b>						
SDNN [ms]	55±6	55±8	0,8833	35±9	38±6	0,7613
RMSSD [ms]	50±8	45±9	0,4155	25±4	26±3	0,8584
pNN50 [%]	26±8	23±7	0,3872	9±3	6±2	0,3031
<b>Frequenzdomäne</b>						
HF [ms <sup>s</sup> ]	1305±469	827±317	0,2738	259±108	169±43	0,2659
HFnu [%]	49±5	38±6	0,1000	45±6	44±6	0,8213
LF [ms <sup>s</sup> ]	1253±473	1690±996	0,4764	382±139	342±94	0,5035
LFnu [%]	51±5	62±6	0,1000	55±6	56±6	0,8213
LF/HF	1,2±0,2	2,3±0,6	<b>0,0436</b>	2,3±0,7	2,0±0,3	0,5603
<b>Nichtlineare Parameter</b>						
SD1 [ms]	35±6	32±7	0,4179	18±3	18±2	0,8573
REC [%]	29±4	32±3	0,4798	33±2	41±3	0,1394
SampEn [ ]	1,6±0,1	1,5±0,1	0,0504	1,6±0,1	1,3±0,1	0,0658
DFA1 [ ]	0,99±0,05	1,13±0,24	0,1578	1,01±0,08	0,99±0,07	0,7661

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; CPT: Cold Pressor Test; VHF: Vorhofflimmern; SDNN: Standardabweichung aller RR-Intervalle; RMSSD: Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen; pNN50: Prozentsatz der Intervalle mit länger als 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall; HF: Hochfrequenzband; HFnu: HF normalisiert; LF: Niedrigfrequenzband; LFnu: LF normalisiert; SD1: Standardabweichung der Poincaré Plot Analyse; REC: Rekurrenzrate; SampEn: Sample Entropie; DFA1:  $\alpha 1$  der trendbereinigten Fluktuationsanalyse

### Stabile spontane Baroreflexsensitivität während sympathischer Aktivierung

Die sympathische Aktivierung durch den CPT führte weder bei Patienten mit VHF (vor CPT: 11±3 vs. nach CPT: 14±5, p=0,3053), noch bei den gesunden Probanden (vor CPT: 19±3 vs. nach CPT: 23±5, p=0,2107) zu einer Veränderung der spontanen BRS.

## 4.4.2 Parasympathische Aktivierung durch Sauerstoffgabe

### Herzfrequenzabfall durch parasympathische Aktivierung

Unter parasympathischer Aktivierung mittels Sauerstoffgabe kam es bei allen Patienten mit VHF (n=33) und allen gesunden Probanden (n=10) zu einem erwarteten Abfall der Herzfrequenz. Dieser Abfall der Herzfrequenz war bei den Patienten mit VHF schwächer ausgeprägt als bei den gesunden Probanden, jedoch nicht signifikant ( $\Delta\text{HR} \%$ ; Patienten mit VHF:  $2,6 \pm 0,7$  vs. gesunde Probanden:  $4,6 \pm 1,1$ ,  $p=0,1721$ ).

Die parasympathische Aktivierung mittels Sauerstoffgabe führte sowohl zu einem Anstieg des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks als auch des peripheren Widerstands bei Patienten mit VHF und bei gesunden Probanden. Die Atemfrequenz sank in beiden Gruppen. *Tabelle 12* gibt eine Übersicht über alle hämodynamischen Parameter während des erhöhten parasympathischen Einflusses.

Es zeigte sich weder bei Patienten mit VHF noch bei gesunden Probanden eine Veränderung der PAT unter Sauerstoffgabe. Entsprechend konnte keine Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und PAT bei den Patienten mit VHF ( $r=-0,073$ ,  $p=0,7190$ ) und bei den gesunden Probanden ( $r=-0,134$ ,  $p=0,7120$ ) festgestellt werden.

*Tabelle 12: Hämodynamische Parameter während parasympathischer Aktivierung. Eine parasympathische Aktivierung mittels Sauerstoff führte bei allen Patienten mit VHF und gesunden Probanden zu einem erwarteten Abfall der Herzfrequenz.*

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor O <sub>2</sub>	nach O <sub>2</sub>	p	vor O <sub>2</sub>	nach O <sub>2</sub>	p
Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	63±3	60±3	<b>0,0044</b>	62±2	60±2	<b>0,0018</b>
RRI [ms]	998±24	1029±26	<b>0,0020</b>	986±52	1034±57	<b>&lt;0,0001</b>
SBP [mmHg]	124±6	126±6	<b>0,0472</b>	126±5	131±4	<b>0,0095</b>
DBP [mmHg]	76±3	78±3	<b>0,0470</b>	75±3	78±2	0,0940
MBP [mmHg]	91±4	93±4	<b>0,0195</b>	89±3	92±3	<b>0,0446</b>
TPR [ $\text{dyne} \cdot \text{s} + \text{m}^2 / \text{cm}^5$ ]	988±76	1053±87	<b>0,0247</b>	1570±116	1669±116	<b>0,0078</b>
Schlagvolumen [ml]	120±7	121±7	0,4322	77±4	77±4	0,9663
HZV [l/min]	7,4±0,4	7,2±0,4	0,2001	4,7±0,2	4,5±0,2	<b>0,0122</b>
Atemfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	19±1	15±1	<b>0,0013</b>	17±1	15±1	<b>0,0003</b>
PAT [ms]	268±5	270±5	0,1926	260±4	260±4	0,8815

*Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; O<sub>2</sub>: Sauerstoffgabe; VHF: Vorhofflimmern; RRI: RR-Intervall; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MBP: mittlerer Blutdruck; TPR: totaler peripherer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; PAT: Pulsankunftszeit*

## Kein Anstieg der Herzfrequenzvariabilitäten unter parasymphathischer Aktivierung

Die HRV Parameter zeigten unter parasymphathischer Aktivierung mittels Sauerstoffgabe bei Patienten mit VHF keine Änderungen. Entgegen eines zu erwartenden Anstiegs veränderten sich die indirekten parasymphathischen Werte RMSSD, NN50, pNN50 der Zeitdomäne, das Hochfrequenzband absolut (HF) und normiert (HFnu), sowie der nicht lineare Parameter SD1 der Poincaré Plot Analyse bei den Patienten mit VHF nicht. Hingegen stiegen all diese Werte erwartungsgemäß bei den gesunden Probanden an. *Tabelle 13* zeigt das Verhalten aller HRV Parameter während der parasymphathischen Aktivierung mittels Sauerstoff.

*Tabelle 13: Herzfrequenzvariabilitäten während parasymphathischer Aktivierung.*

*Die parasymphathische Aktivierung mittels Sauerstoff führte bei den Patienten mit VHF zu keinem erwarteten Anstieg der parasymphathischen Werte RMSSD, HF Band sowie SD1. Hingegen stiegen diese Werte erwartungsgemäß bei den gesunden Probanden an.*

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor O2	nach O2	p	vor O2	nach O2	p
<b>Zeitdomäne</b>						
SDNN [ms]	59±8	67±9	<b>0,0075</b>	36±4	36±5	0,8341
RMSSD [ms]	52±8	64±10	<b>0,0039</b>	24±2	25±2	0,2608
pNN50 [%]	29±7	34±7	<b>0,0370</b>	6±1	11±3	0,0490
<b>Frequenzdomäne</b>						
HF [ms <sup>s</sup> ]	1066±345	2100±592	<b>0,0039</b>	196±45	240±48	0,1599
HFnu [%]	48±4	56±3	<b>0,0117</b>	43±4	43±4	0,8678
LF [ms <sup>s</sup> ]	1180±380	1605±442	0,0547	326±77	468±122	0,0727
LFnu [%]	52±4	44±3	<b>0,0117</b>	57±4	57±4	0,8678
LF/HF	1,2±0,3	0,8±0,1	<b>0,0117</b>	2,3±0,4	2,0±0,3	0,6971
<b>nicht lineare Parameter</b>						
SD1 [ms]	37±6	46±7	<b>0,0059</b>	17±2	18±2	0,2608
REC [%]	29±1	25±1	<b>0,0199</b>	39±2	38±2	0,7530
SampEn [ ]	1,7±0,1	1,6±0,1	0,1735	1,4±0,1	1,4±0,1	0,5133
DFA1 [ ]	0,98±0,07	0,82±0,06	<b>0,0003</b>	1,05±0,06	1,04±0,06	0,8208

*Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; O2: Sauerstoffgabe; VHF: Vorhofflimmern; SDNN: Standardabweichung aller RR-Intervalle; RMSSD: Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen; pNN50: Prozentsatz der Intervalle mit länger als 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall; HF: Hochfrequenzband; HFnu: HF normalisiert; LF: Niedrigfrequenzband; LFnu: LF normalisiert; SD1: Standardabweichung der Poincaré Plot Analyse; REC: Rekurrenzrate; SampEn: Sample Entropie; DFA1: al der trendbereinigten Fluktuationsanalyse*

## Kein Anstieg der spontanen Baroreflexsensitivität unter parasymphathischer Aktivierung

Entgegen eines zu erwartenden Anstiegs veränderte sich die spontane BRS bei den Patienten mit VHF nicht (vor O<sub>2</sub>: 11±2 vs. nach O<sub>2</sub>: 11±2, p=1,0000). Bei den gesunden Probanden stieg die BRS erwartungsgemäß an (vor O<sub>2</sub>: 25±5 vs. nach O<sub>2</sub>: 33±5, p=0,0039).

## Eingeschränkte kardiale hyperoxider Chemoreflexsensitivität

Die Patienten mit VHF wiesen eine eingeschränkte CHRS als Hinweis für eine verminderte parasymphathische Leistungsfähigkeit auf. Der pO<sub>2</sub> und das Mittel der zehn konsekutiven RR-Intervalle stiegen bei den VHF Patienten als auch bei den gesunden Probanden an (*Tabelle 14*). Der pCO<sub>2</sub> und der pH blieben in beiden Gruppen unverändert. Der berechnete CHRS Wert lag bei den Patienten im Mittel mit 1,0±0,2 ms/mmHg unter dem Normwert von 3,0 ms/mmHg. Ebenso wiesen die Patienten niedrigere Werte im Vergleich zu den gesunden Probanden auf (1,0±0,02 vs. 3,1±0,6, p<0,0001).

*Tabelle 14: Kardiale hyperoxider Chemoreflexsensitivität. Blutgasanalyse und zehn konsekutive RR-Intervalle vor und nach Sauerstoffgabe, sowie die CHRS. Patienten mit VHF wiesen eine signifikant niedrigere CHRS als gesunde Probanden auf.*

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor O <sub>2</sub>	nach O <sub>2</sub>	p	vor O <sub>2</sub>	nach O <sub>2</sub>	p
10x RRI [ms]	974±52	1047±58	<b>0,0001</b>	993±24	1032±26	<b>&lt;0,0001</b>
pO <sub>2</sub> [mmHg]	91±3	123±6	<b>0,0002</b>	66±2	115±5	<b>&lt;0,0001</b>
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	39±3	39±4	0,9309	37±1	38±1	0,2291
pH	7,43±0,01	7,43±0,01	0,3706	7,45±0,01	7,45±0,01	0,2601
<b>CHRS [ms/mmHg]</b>	<b>3,1±0,6</b>			<b>1,0±0,2</b>		

*Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; RRI: RR-Intervall; pO<sub>2</sub>: Sauerstoffpartialdruck, pCO<sub>2</sub>: Kohlendioxidpartialdruck; pH: Säuregehalt des Bluts; CHRS: kardiale hyperoxider Chemoreflexsensitivität*

#### 4.4.3 Simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus durch den Cold Face Test

##### Paradoxe Herzfrequenzanstieg durch simultane Aktivierung

Die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT zeigte bei 20 von 22 Patienten mit VHF einen paradoxen Herzfrequenzanstieg. Dagegen fiel die Herzfrequenz erwartungsgemäß bei den gesunden Probanden ( $n=10$ ) (Tabelle 15). Die Abbildung 9 stellt den paradoxen Herzfrequenzanstieg der Patienten mit VHF während des CFT anhand eines Rohdatenbeispiels exemplarisch dar.

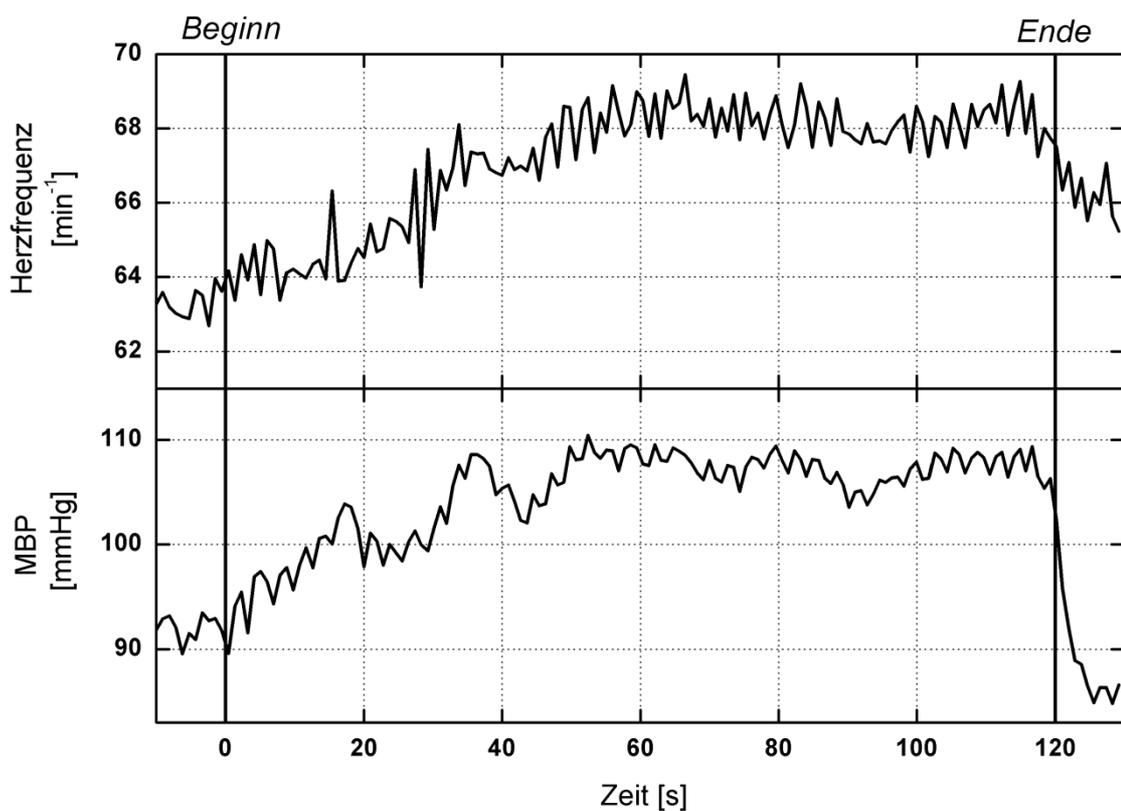


Abb. 9: Rohdatenbeispiel eines Patienten mit Vorhofflimmern während simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus. Dargestellt sind der paradoxe Herzfrequenzanstieg und der Anstieg des mittleren Blutdrucks (MBP) im Verlauf des Cold Face Tests.

Die Abbildung 10 zeigt den Verlauf der Differenz der Herzfrequenz zum Ausgangswert aller Patienten mit VHF ( $n=22$ ) und aller gesunden Probanden ( $n=10$ ) über die Dauer des Tests von zwei Minuten. Bei den gesunden Probanden fiel die Herzfrequenz innerhalb der ersten zehn Sekunden ab und blieb bis Ende des Tests konstant erniedrigt. Hingegen blieb der Herzfrequenzabfall bei den Patienten mit VHF aus, nach im Mittel 40 Sekunden kam es zu einem paradoxen Herzfrequenzanstieg.

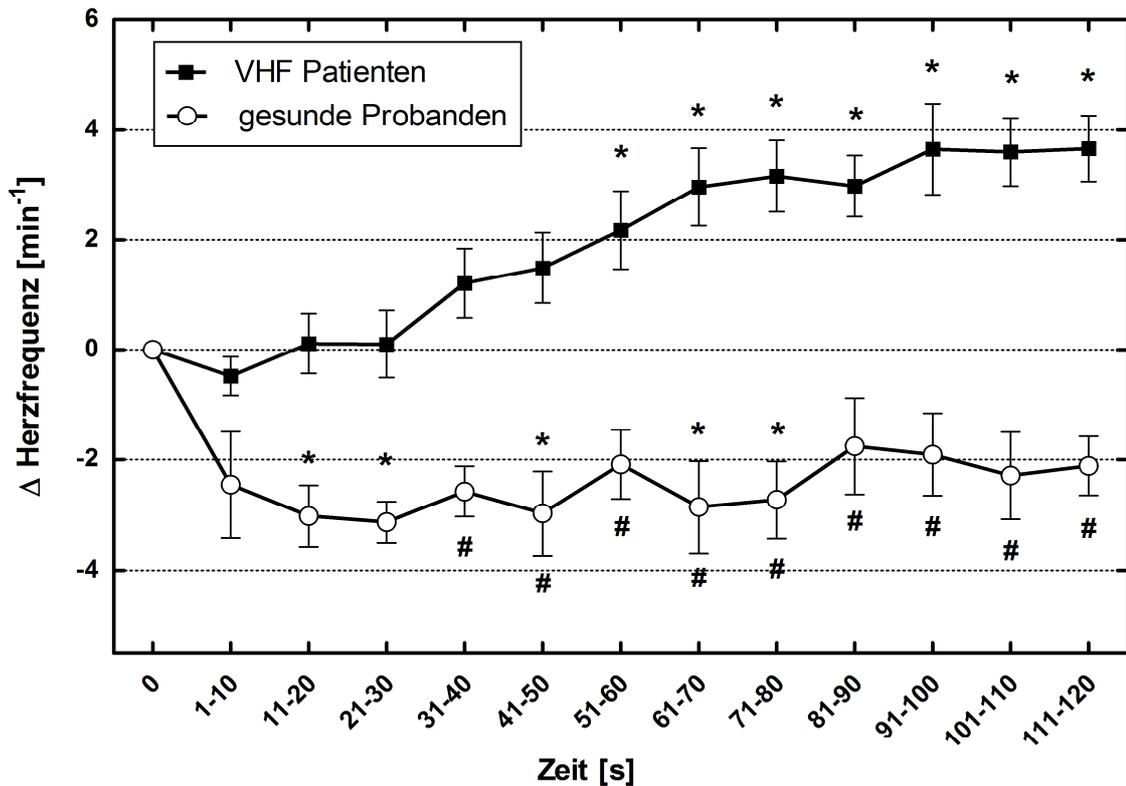


Abb. 10: *Paradoxe Herzfrequenzanstieg während simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus.*

Dargestellt ist der Verlauf der Herzfrequenzdifferenz zum Ausgangswert über die Dauer des Tests von zwei Minuten in  $\text{min}^{-1}$ . Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardfehler von zehn Sekunden Intervallen aller Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) und separat aller gesunden Probanden. Durchgeführt wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung. Die gesunden Probanden zeigten einen physiologischen Herzfrequenzabfall innerhalb der ersten zehn Sekunden. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern kam es zu einem paradoxen Herzfrequenzanstieg im Verlauf der Intervention.

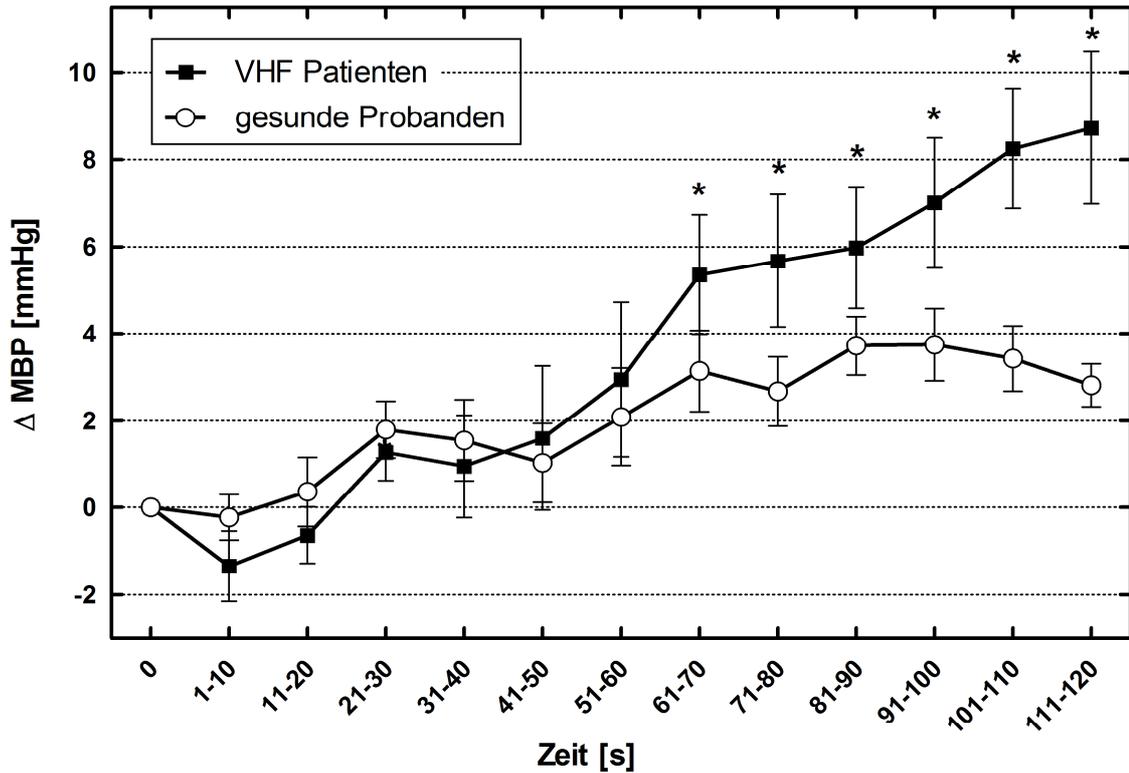
\* signifikanter Unterschied zum Ausgangswert

# signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit VHF und gesunden Probanden

## Blutdruckanstieg durch simultane Aktivierung

Die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT führte sowohl zu einem Anstieg des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks als auch des peripheren Widerstands bei Patienten mit VHF und bei gesunden Probanden. Dabei war der Anstieg aller Blutdruckwerte bei den Patienten mit VHF stärker als bei den gesunden Probanden ( $\Delta\text{SBP}$ :  $6 \pm 2$  vs.  $2 \pm 0$  mmHg,  $p=0,0723$ ;  $\Delta\text{DBP}$ :  $6 \pm 1$  vs.  $2 \pm 0$  mmHg,  $p=0,0254$ ;  $\Delta\text{MBP}$   $7 \pm 1$  vs.  $2 \pm 0$  mmHg,  $p=0,0360$ ). Die Atemfrequenz veränderte sich in beiden Gruppen nicht. Die *Tabelle 15* gibt eine Übersicht über alle hämodynamischen Parameter während der simultanen Aktivierung des ANS.

Die *Abbildung 9* stellt den Verlauf des mittleren Blutdrucks während des CFT anhand eines Rohdatenbeispiels eines Patienten mit VHF exemplarisch dar. Die *Abbildung 11* zeigt den Verlauf der Differenz des Blutdrucks zum Ausgangswert der untersuchten Patienten mit VHF und gesunden Probanden über die Zeit.



*Abb. 11: Blutdruckanstieg während simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus. Dargestellt ist der Verlauf der Differenz des mittleren Blutdrucks (MBP) zum Ausgangswert über die Dauer des Tests von zwei Minuten in mmHg. Angegeben sind die Mittelwerte mit Standardfehler aller Teilnehmer von zehn Sekunden Intervallen. Durchgeführt wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung. Beide Gruppen zeigten einen Anstieg des mittleren Blutdrucks im Verlauf der Intervention. Dieser Anstieg war bei den Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) stärker als bei den gesunden Probanden.*

*\* signifikanter Unterschied zum Ausgangswert*

*# signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit VHF und gesunden Probanden*

**Tabelle 15: Hämodynamische Parameter während simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus.**

Die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT führte bei Patienten mit VHF zu einem paradoxen Herzfrequenzanstieg mit erwartetem Blutdruckanstieg.

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor CFT	nach CFT	p	vor CFT	nach CFT	p
Herzfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	61±4	58±4	<b>0,0134</b>	59±2	62±2	<b>0,0030</b>
RRI [ms]	1013±77	1059±82	<b>0,0156</b>	1035±29	1005±31	<b>0,0031</b>
SBP [mmHg]	120±6	122±6	0,1913	136±6	142±6	<b>0,0014</b>
DBP [mmHg]	73±3	75±3	<b>0,0027</b>	80±4	86±4	<b>&lt;0,0001</b>
MBP [mmHg]	88±4	90±4	<b>0,0028</b>	94±4	101±4	<b>&lt;0,0001</b>
TPR [ $\text{dyne}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ ]	920±118	971±130	<b>0,0173</b>	1737±127	1826±133	<b>0,0106</b>
Schlagvolumen [ml]	128±6	130±5	0,3937	79±5	78±5	0,6764
HZV [l/min]	7,8±0,5	7,6±0,5	0,1648	4,6±0,3	4,7±0,3	0,0657
Atemfrequenz [ $\text{min}^{-1}$ ]	18±2	18±1	0,3750	16±1	16±1	0,8118
PAT [ms]	268±7	272±6	0,1070	261±4	255±4	<b>0,0002</b>

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; CFT: Cold Face Test; VHF: Vorhofflimmern; RRI: RR-Intervall; SBP: systolischer Blutdruck; DBP: diastolischer Blutdruck; MBP: mittlerer Blutdruck; TPR: totaler peripherer Widerstand; HZV: Herzzeitvolumen; PAT: Pulsankunftszeit

Die Pulsankunftszeit PAT der Pulswellenanalyse fiel durch die simultane Aktivierung des ANS bei den Patienten mit VHF (Tabelle 15). Dagegen zeigten gesunde Probanden einen Anstieg der PAT. Es zeigte sich eine erwartete Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und PAT bei den Patienten mit VHF ( $r=-0,672$ ,  $p=0,008$ ). Keine Korrelation war bei den gesunden Probanden zu verzeichnen ( $r=-0,346$ ,  $p=0,4469$ ).

### Kein Anstieg der Herzfrequenzvariabilitäten unter simultaner Aktivierung

Die HRV Parameter zeigten unter simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT bei Patienten mit VHF keine Änderungen. Entgegen eines zu erwartenden Anstiegs veränderten sich die parasympathischen Werte RMSSD, NN50, pNN50, das Hochfrequenzband absolut (HF) und normiert (HFnu), sowie die SD1 der Poincaré Plot Analyse bei den Patienten mit VHF nicht. Hingegen stiegen diese Werte erwartungsgemäß bei den gesunden Probanden an (Tabelle 16). Die Abbildung 12 illustriert den fehlenden Anstieg der parasympathischen Werte während des CFT exemplarisch durch drei verschiedene HRV Parameter.

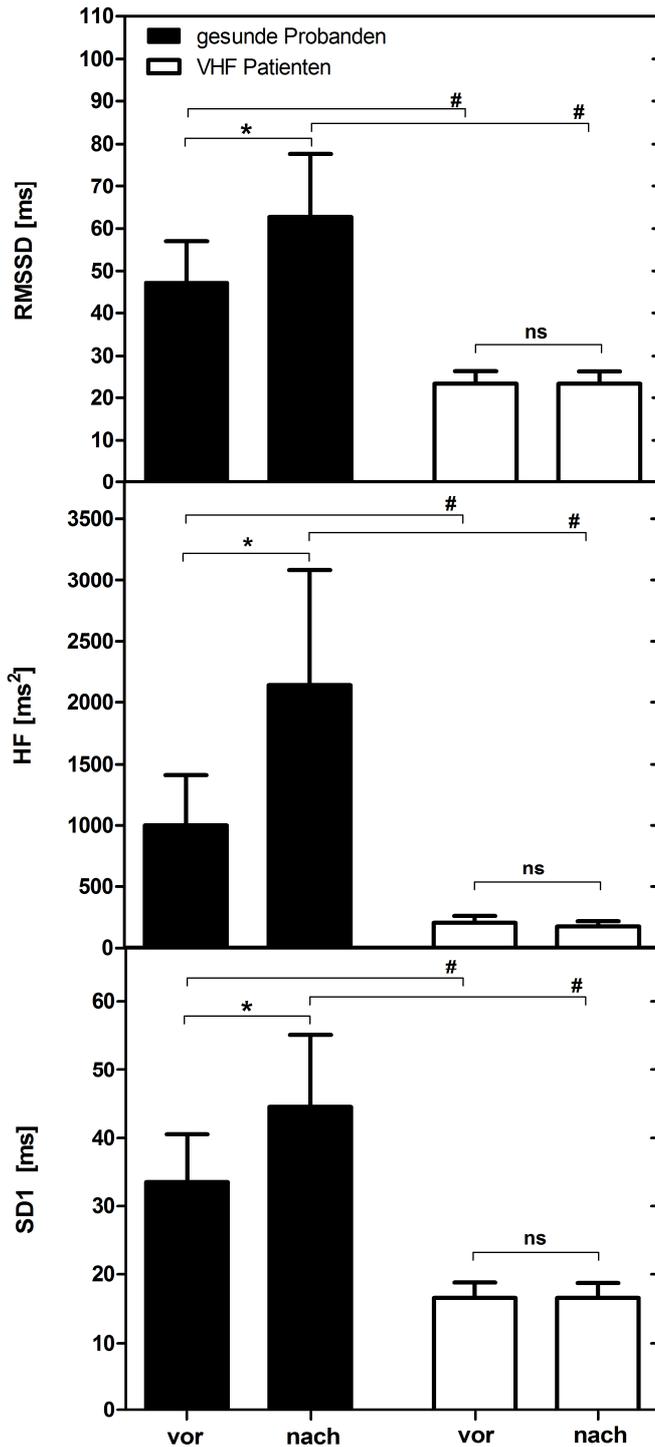


Abb. 12: *Analyse der Herzfrequenzvariabilitäten (HRV) während des Cold Face Tests (CFT).* Ausgewählt wurden drei Parameter der Zeitdomäne (A: RMSSD), der Frequenzdomäne (B: HF) und der nichtlinearen HRV Analyse (C: SD1), die jeweils die parasympathische Aktivität widerspiegeln. Bei den Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) konnte kein Anstieg dieser Parameter verzeichnet werden. Bei den gesunden Probanden stiegen die Parameter erwartungsgemäß an.

\* signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) nach CFT zu vor CFT

# signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit VHF und den gesunden Probanden

ns nicht signifikant

Tabelle 16: **Herzfrequenzvariabilitäten während simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus.**

Die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT führte bei den Patienten mit VHF nicht zum erwarteten Anstieg der parasympathischen Werte RMSSD, HF und SD1. Hingegen stiegen diese Werte erwartungsgemäß bei den gesunden Probanden an.

	gesunde Probanden			Patienten mit VHF		
	vor CFT	nach CFT	p	vor CFT	nach CFT	p
<b>Zeitdomäne</b>						
SDNN [ms]	52±7	54±9	0,7762	32±5	39±5	<b>0,0135</b>
RMSSD [ms]	46±8	59±12	<b>0,0394</b>	23±3	23±3	0,4869
pNN50 [%]	30±9	39±8	<b>0,0181</b>	8±3	8±3	0,2560
<b>Frequenzdomäne</b>						
HF [ms <sup>s</sup> ]	905±364	1937±846	<b>0,0419</b>	204±57	176±43	0,5503
HFnu [%]	45±4	61±5	<b>0,0370</b>	42±6	46±5	0,1984
LF [ms <sup>s</sup> ]	1194±547	1150±434	0,8125	303±118	375±143	0,7795
LFnu [%]	55±4	39±5	<b>0,0370</b>	58±6	54±5	0,1984
LF/HF	1,4±0,2	0,8±0,2	<b>0,0276</b>	2,5±0,6	2,2±0,5	0,3225
<b>Nichtlineare Parameter</b>						
SD1 [ms]	33±6	42±8	<b>0,0394</b>	17±2	17±2	0,4869
REC [%]	29±4	22±3	0,0636	33±4	41±3	<b>0,0370</b>
SampEn [ ]	1,7±0,1	1,8±0,1	0,2261	1,6±0,1	1,3±0,1	<b>0,0107</b>
DFA1 [ ]	1,01±0,07	0,76±0,08	<b>0,0340</b>	1,10±0,09	1,00±0,09	0,1716

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; CFT: Cold Face Test; VHF: Vorhofflimmern; SDNN: Standardabweichung aller RR-Intervalle; RMSSD: Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen; pNN50: Prozentsatz der Intervalle mit länger als 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall; HF: Hochfrequenzband; HFnu: HF normalisiert; LF: Niedrigfrequenzband; LFnu: LF normalisiert; SD1: Standardabweichung der Poincaré Plot Analyse; REC: Rekurrenzrate; SampEn: Sample Entropie; DFA1:  $\alpha 1$  der trendbereinigten Fluktuationsanalyse

## Kein Anstieg der spontanen Baroreflexsensitivität während simultaner Aktivierung

Entgegen eines erwarteten Anstiegs veränderte sich die spontane BRS bei den Patienten mit VHF (vor CFT: 12±3 vs. nach CFT: 8±1, p=0,2514) nicht. Die spontane BRS stieg bei den gesunden Probanden erwartungsgemäß an (vor CFT: 22±5 vs. nach CFT: 30±6, p=0,0156).

#### 4.4.4 Vergleich einzelner mit simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus

Dieser Abschnitt vergleicht das Verhalten der Herzfrequenz und der HRV während alleiniger Aktivierung (Cold Pressor Test und Sauerstoffgabe) mit simultaner Aktivierung des autonomen Nervensystems (Cold Face Test).

Durch sympathische Aktivierung mittels des CPT stieg die Herzfrequenz bei Patienten mit VHF und gesunden Probanden an, ohne dabei signifikante Unterschiede zu zeigen (Patienten mit VHF:  $\Delta\text{HR } 4,3 \pm 1,1 \text{ min}^{-1}$  vs. gesunde Probanden:  $\Delta\text{HR } 5,5 \pm 1,5 \text{ min}^{-1}$ ,  $p=0,5100$ ). Während parasympathischer Aktivierung mittels Sauerstoff sank die Herzfrequenz bei Patienten mit VHF und bei den gesunden Probanden, erneut ohne signifikante Unterschiede (Patienten mit VHF:  $\Delta\text{HR } -1,6 \pm 0,5 \text{ min}^{-1}$  vs. gesunde Probanden:  $\Delta\text{HR } -2,8 \pm 0,8 \text{ min}^{-1}$ ,  $p=0,1743$ ). Erst durch simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT offenbarten die Patienten mit VHF einen paradoxen Herzfrequenzanstieg. Dagegen zeigten die gesunden Probanden einen physiologischen Herzfrequenzabfall (Patienten mit VHF:  $\Delta\text{HR } 2,1 \pm 0,6 \text{ min}^{-1}$  vs. gesunde Probanden:  $\Delta\text{HR } -2,7 \pm 0,8 \text{ min}^{-1}$ ,  $p=0,0004$ ). Die *Abbildung 13* illustriert das Fehlverhalten der Herzfrequenz erst unter simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus.

Durch sympathische Aktivierung mittels des CPT fielen die parasympathischen Parameter weder bei den Patienten mit VHF, noch bei den gesunden Probanden signifikant ab. Bei parasympathischer Aktivierung mittels Sauerstoffgabe stiegen die parasympathischen Parameter bei den gesunden Probanden erwartungsgemäß an. Dieser Anstieg blieb bei den Patienten mit VHF aus. Bei simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT fehlte der erwartete Anstieg der parasympathischen Parameter bei den Patienten mit VHF ebenso. Bei den gesunden Probanden hingegen stiegen die parasympathischen Werte erwartungsgemäß an. Die *Abbildung 14* illustriert den fehlenden Anstieg unter parasympathischer und unter simultaner Aktivierung des ANS. Die *Abbildung 13* zeigt die Änderungen eines jeweiligen parasympathischen Parameters der Zeitdomäne (A: RMSSD), der Frequenzdomäne (B: Hochfrequenzband HF) und der nichtlinearen Auswertung (C: SD1 der Poincaré Plot Analyse) während den verschiedenen funktionellen Aktivierungen des ANS.

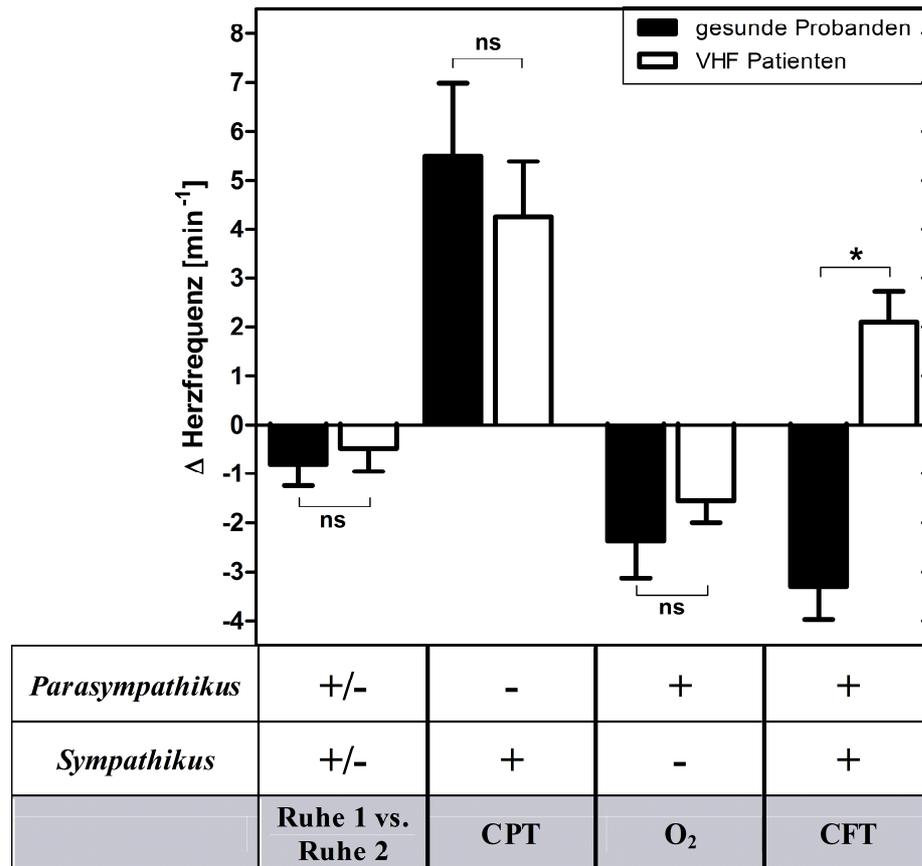


Abb. 13: **Änderungen der Herzfrequenz während den funktionellen Aktivierungen des ANS.**  
 Zunächst wurden die Ruhephase und das fünf Minuten Intervall vor Sauerstoffgabe (Ruhe 1 vs. Ruhe 2) miteinander verglichen. Hier zeigte sich keine signifikante Änderung weder bei den Patienten mit Vorhofflimmern (VHF), noch bei den gesunden Probanden. Die sympathische Aktivierung während des Cold Pressor Tests (CPT) führte bei beiden Gruppen zu einem Herzfrequenzanstieg. Die parasympathische Aktivierung mittels Sauerstoffgabe (O<sub>2</sub>) führte bei beiden Gruppen zu einem Herzfrequenzabfall. Bei simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus (Cold Face Test=CFT) blieb der Herzfrequenzabfall bei den Patienten mit VHF aus, es zeigte sich ein paradoxer Herzfrequenzanstieg.  
 \* signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit VHF und den gesunden Probanden  
 ns nicht signifikant

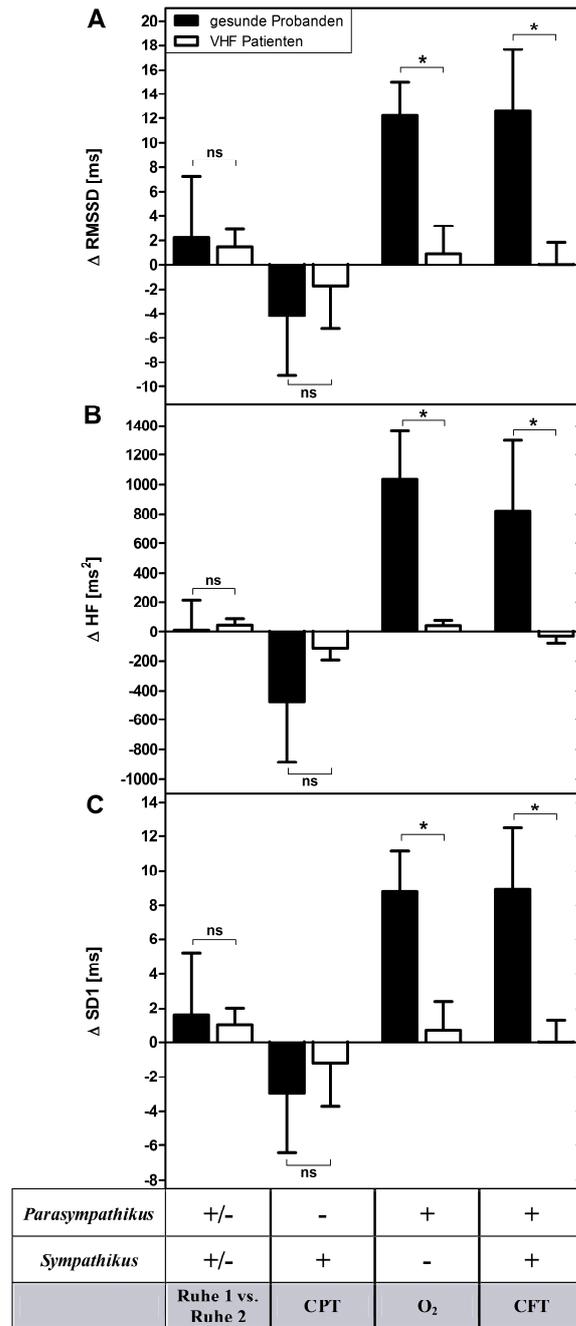


Abb. 14: **Änderungen der parasympathischen Parameter der Herzfrequenzvariabilitäten (HRV) während den autonomen Funktionstests.**

Ausgewählt wurden drei parasympathische Parameter der Zeitdomäne (A: RMSSD), der Frequenzdomäne (B: Hochfrequenzband HF) und der nichtlinearen Analyse (C: SD1). Der Vergleich der Ruhephase mit dem fünf Minuten Intervall vor Sauerstoffgabe (Ruhe 1 vs. Ruhe 2) zeigte keine signifikante Änderung weder bei den Patienten mit VHF, noch bei den gesunden Probanden. Die sympathische Aktivierung während des Cold Pressor Tests (CPT) führte bei beiden Gruppen zu einem mittleren, aber nicht signifikanten Abfall der Parameter. Dagegen fehlte bei der parasympathischen Aktivierung mittels Sauerstoffgabe bei den Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) der Anstieg der parasympathischen Parameter. Bei simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus (Cold Face Test=CFT) blieb der Anstieg der drei parasympathischen Parameter bei den Patienten mit VHF ebenfalls aus. \* signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit VHF und den gesunden Probanden ns nicht signifikant

#### 4.5 Supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen

Während der gesamten Aufzeichnung wurden 1,2 % der Herzschläge der Patienten mit VHF als Extrasystolen registriert. Dabei traten pro Patient signifikant häufiger SVES als VES auf ( $10,2 \pm 3,4$  vs.  $4,3 \pm 1,8$ ,  $p=0,0427$ ). Bei keinem der zehn gesunden Probanden konnten Extrasystolen während den Messungen detektiert werden.

Während den einzelnen funktionellen Aktivierungen des ANS kam es zu keiner Änderung der absoluten und relativen Häufigkeit von SVES und VES bei Patienten mit VHF (Tabelle 17 und Tabelle 18). Eine simultane Aktivierung des ANS durch den CFT führte zu keinem Anstieg der Häufigkeit von SVES.

**Tabelle 17: Supraventrikuläre Extrasystolen der Patienten mit VHF während der funktionellen Aktivierung des autonomen Nervensystems.**

*Keine signifikante Änderung der absoluten und relativen (%) Häufigkeit der SVES, weder durch alleinige, noch durch simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus. Dargestellt als Mittelwert der n-Zahlen pro Minute und in Prozent (%) mit Standardfehler.*

	vor Intervention		nach Intervention		Vor vs. Nach	
	SVES/min, n	SVES [%]	SVES/min, n	SVES [%]	p	p
Ruhephase	0,4±0,2	0,8±0,3				
CPT	0,5±0,4	0,9±0,7	0,3±0,2	0,4±0,2	0,5807	0,6250
Sauerstoff	0,5±0,2	0,8±0,3	0,7±0,2	1,1±0,4	0,7502	0,5316
CFT	0,7±0,3	1,2±0,5	0,5±0,2	0,9±0,4	0,3598	0,1294
Varianzanalyse p	0,3743	0,3952	0,1682	0,1533		

*VHF: Vorhofflimmern; SVES: supraventrikuläre Extrasystolen; CPT: Cold Pressor Test; CFT: Cold Face Test*

**Tabelle 18: Ventrikuläre Extrasystolen der Patienten mit VHF während der funktionellen Aktivierung des autonomen Nervensystems.**

*Keine signifikante Änderung der absoluten und relativen (%) Häufigkeit der SVES, weder durch alleinige, noch durch simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus. Dargestellt als Mittelwert der n-Zahlen pro Minute und in Prozent (%) mit Standardfehler.*

	vor Intervention		nach Intervention		Vor vs. Nach	
	VES/min, n	VES [%]	VES/min, n	VES [%]	p	p
Ruhephase	0,2±0,1	0,3±0,1				
CPT	0,0±0,0	0,0±0,0	0,2±0,1	0,3±0,2	0,5000	0,5000
Sauerstoff	0,1±0,1	0,3±0,1	0,4±0,2	0,9±0,4	0,1829	0,1763
CFT	0,2±0,1	0,3±0,1	0,1±0,1	0,2±0,1	0,5716	0,3125
Varianzanalyse p	0,4006	0,3990	0,5118	0,5193		

*VHF: Vorhofflimmern; VES: ventrikuläre Extrasystolen; CPT: Cold Pressor Test; CFT: Cold Face Test*

## 4.6 Einfluss der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus auf Herzkreislaufparameter bei simultaner Aktivierung

### 4.6.1 Klinische Basisparameter

Ziel der folgenden Auswertung war den Einfluss der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus anhand pathologischer respiratorischer und vaskulärer Reflexe auf den paradoxen Herzfrequenzanstieg und die HRV unter simultaner Aktivierung mittels des CFT zu quantifizieren. Anhand des tiefen Atemtests, des aktiven Stehtests und der spontanen BRS konnte bei Patienten mit VHF in *Kapitel 4.3* eine pathologische oder normwertige phasische Ruheaktivität des Parasympathikus ermittelt werden (*Tabelle 9*).

Mittels des tiefen Atemtests wurden erstens 14 Patienten mit VHF ( $75 \pm 2$  Jahre) mit pathologischer E-I Differenz ( $3,4 \pm 1,2 \text{ min}^{-1}$ ) und E/I Ratio ( $1,06 \pm 0,02$ ) mit zwölf Patienten mit VHF ( $69 \pm 4$  Jahre) mit normwertiger E-I Differenz ( $10,9 \pm 6,2 \text{ min}^{-1}$ ) und E/I Ratio ( $1,22 \pm 0,14$ ) verglichen. Zweitens wurden anhand des aktiven Stehtests acht Patienten mit VHF ( $77 \pm 3$  Jahre) mit pathologischer 30/15 Ratio ( $1,06 \pm 0,01$ ) mit neun Patienten mit VHF ( $64 \pm 4$  Jahre) mit normwertiger 30/15 Ratio ( $1,25 \pm 0,13$ ) verglichen. Drittens ermöglichte die spontane BRS während der Ruhephase den Vergleich von 13 Patienten mit VHF ( $72 \pm 2$  Jahre) mit pathologischer spontaner BRS ( $5,7 \pm 1,7 \text{ ms/mmHg}$ ) mit 14 Patienten mit VHF ( $71 \pm 3$  Jahre) mit normwertiger BRS ( $14,3 \pm 6,1 \text{ ms/mmHg}$ ). In *Tabelle 19* und *Tabelle 20* sind alle Patientencharakteristika der Patienten mit VHF unterteilt nach pathologischen und normalen Werten jeweils für den tiefen Atemtest, den aktiven Stehtest und die spontane BRS. Diese Einteilung steht in keinem Zusammenhang mit der klinischen Einteilung „vagales VHF“.

Tabelle 19: **Patientencharakteristika.**

Basisparameter, Klassifikation des VHF und Echokardiografie. Patienten mit VHF unterteilt nach pathologischer (E/I Ratio < 1,10; 30/15 Ratio < 1,09; BRS < 9,3 ms/mmHg) und normwertiger phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus (E/I Ratio ≥ 1,10; 30/15 Ratio ≥ 1,09; BRS ≥ 9,3 ms/mmHg).

	<b>E/I Ratio &lt; 1,10</b> n=14	<b>E/I Ratio ≥ 1,10</b> n=12	<b>30/15 Ratio &lt; 1,09</b> n=8	<b>30/15 Ratio ≥ 1,09</b> n=9	<b>BRS &lt; 9,3</b> n=13	<b>BRS ≥ 9,3</b> n=14
<b>Basisparameter</b>						
Alter [Jahre]	75±2	69±4	77±3	64±4	72±2	71±3
Geschlecht [männlich], n	9	4	4	4	7	7
Größe [cm]	171±2	168±2	170±0	170±0	172±0	169±0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29±2	29±1	25±1	31±2	27±1	29±1
CHA2DS2-VASc-Score						
0/1/2/3/4/ 5/6/7/8/9, n	0/0/3/3/2/ 6/0/0/0/0	1/1/1/4/1/ 3/1/0/0/0	0/0/2/1/2/ 2/1/0/0/0	1/1/2/3/0/ 2/0/0/0/0	0/1/3/3/2/ 3/1/0/0/0	2/0/1/4/1/ 5/1/0/0/0
<b>Vorhofflimmern</b>						
Vagal, n	2	2	2	1	3	2
Adrenerg, n	0	2	0	2	1	2
Gemischt, n	1	0	1	0	1	0
Nicht eindeutig, n	11	8	5	6	8	10
EHRA Score I/II/III/IV, n	9/3/0/2	4/3/1/4	5/2/0/1	3/2/1/3	6/2/2/3	6/4/2/2
<b>TTE Parameter, n</b>						
LVEDD	48±2	50±2	42±3	51±2	47±2	50±1
LAA	22±3	22±2	20±3	24±3	20±2	23±2
Li Vorhof vergrößert, n	6	5	2	5	5	6

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; VHF: Vorhofflimmern; E/I: Expiration zu Inspiration; BRS: Baroreflexsensitivität; BMI: Body Maß Index; TTE: Transthorakale Echokardiographie; LVEDD: enddiastolischer Durchmesser der linken Kammer; LAA: Fläche des linken Vorhofs

Tabelle 20: **Patientencharakteristika.**

Erkrankungen und Medikation. Patienten mit Vorhofflimmern unterteilt nach pathologischer (E/I Ratio < 1,10; 30/15 Ratio < 1,09; BRS < 9,3 ms/mmHg) und normwertiger phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus (E/I Ratio ≥ 1,10; 30/15 Ratio ≥ 1,09; BRS ≥ 9,3 ms/mmHg).

	<b>E/I Ratio &lt; 1,10</b> n=14	<b>E/I Ratio ≥ 1,10</b> n=12	<b>30/15 Ratio &lt; 1,09</b> n=8	<b>30/15 Ratio ≥ 1,09</b> n=9	<b>BRS &lt; 9,3</b> n=13	<b>BRS ≥ 9,3</b> n=14
<b>Erkrankungen</b>						
KHK, n	11	9	8	4	10	11
CCS 0/I/II/III/IV	7/2/2/0/0	5/1/3/0/0	5/1/2/0/0	3/0/1/0/0	6/2/2/0/0	7/1/3/0/0
Vitium, n	13	11	7	9	12	12
relevant/nicht relevant, n	3/10	0/11	1/6	0/9	2/10	0/12
Herzinsuffizienz, n	7	4	4	2	5	5
NYHA I/II/III/IV	0/4/3/0	0/3/1/0	0/2/2/0	0/1/1/0	0/5/0/0	0/2/3/0
Arterielle Hypertonie, n	12	9	7	6	9	12
Diabetes mellitus, n	2	2	2	0	1	3
Hyperlipidämie, n	6	8	3	6	6	8
Niereninsuffizienz, n	3	3	1	2	2	4
CKD 1/2/3/4/5	0/0/3/0/0	0/0/3/0/0	0/0/1/0/0	0/0/2/0/0	0/0/2/0/0	0/0/4/0/0
Hypothyreose, n	2	4	2	2	2	4
<b>Medikation</b>						
Propafenon, n	1	0	1	0	1	0
Flecainid, n	0	2	2	2	0	2
Amiodaron, n	3	0	1	1	3	1
Dronedaron, n	1	0	1	0	0	1
Beta Blocker, n	13	9	7	6	11	12
ACE Inhibitor, n	6	4	4	4	6	3
AT-II Antagonist, n	1	3	1	2	1	3
Ca <sup>2+</sup> Antagonisten, n	2	4	4	1	1	4
Digitalis, n	1	1	1	0	3	1
Diuretika, n	5	4	3	3	4	5
Statin, n	11	9	6	7	9	9
Orale Antidiabetika, n	1	1	1	0	1	1
Insulin, n	2	1	0	0	0	1
L-Thyroxin, n	2	4	2	2	2	4

Angaben als Mittelwert ± Standardfehler; E/I: Expiration zu Inspiration; BRS: Baroreflexsensitivität; KHK: koronare Herzerkrankung; CCS: Canadian Cardiovascular Society, NYHA: New York Heart Association; CKD: chronische Nierenerkrankung; ACE: Angiotensin converting enzyme; AT: Angiotensin

#### **4.6.2 Paradoxe Herzfrequenzanstieg unabhängig von einer pathologischen phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus**

Unabhängig einer pathologischen oder normalen phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus im tiefen Atemtest, aktiven Stehtest oder der spontanen BRS zeigte sich bei Patienten mit VHF ein paradoxer Herzfrequenzanstieg während der simultanen Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus (*Tabelle 21*). Dieser Herzfrequenzanstieg erreichte bei Patienten mit VHF mit normaler, als auch pathologischer phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus im tiefen Atemtest und der spontanen BRS statistische Signifikanz. Dagegen stieg die Herzfrequenz in beiden Gruppen (pathologische und normale phasische Ruheaktivität des Parasympathikus) unterteilt nach der 30/15 Ratio nur im Trend an.

#### **4.6.3 Fehlender Anstieg der Herzfrequenzvariabilitäten unabhängig pathologischer phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus**

Der Anstieg der parasympathischen HRV Parameter fehlte unabhängig eines pathologischen oder normalen Wertes im tiefen Atemtest, aktiven Stehtest und der spontanen BRS. Eine signifikante Änderung der Parameter RMSSD, HF und SD1 konnte weder bei Patienten mit normwertiger, noch bei Patienten mit pathologischer phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus während der simultanen Aktivierung des ANS mittels des CFT festgestellt werden (*Tabelle 21*).

Tabelle 21: **Paradoxe Herzfrequenzanstieg und fehlender Anstieg der parasympathischen HRV während simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus unabhängig einer pathologischen oder normalen phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus.**  
Dargestellte Parameter sind Herzfrequenz, sowie RMSSD, HF und SD1 der HRV vor und während des CFT. Anhand des tiefen Atemtests, des aktiven Stehtests und der spontanen BRS wurden Patienten mit VHF mit pathologischer (E/I Ratio < 1,10; 30/15 Ratio < 1,09; BRS < 9,3 ms/mmHg) mit Patienten mit VHF mit normwertiger phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus (E/I Ratio ≥ 1,10; 30/15 Ratio ≥ 1,09; BRS ≥ 9,3 ms/mmHg) verglichen.

	pathologische phasische Ruheaktivität des Parasympathikus			normwertige phasische Ruheaktivität des Parasympathikus			
	vor CFT	CFT	p	vor CFT	CFT	p	
<b>Herzfrequenz [min<sup>-1</sup>]</b>							
E/I < 1,10 (n=14)	61±2	63±2	<b>0,0058</b>	≥ 1,10 (n=12)	56±2	59±3	<b>0,0382</b>
30/15 < 1,09 (n=8)	64±3	66±2	0,1106	≥ 1,09 (n=9)	55±2 *	58±3 *	0,0748
BRS < 9,3 (n=13)	63±2	66±2	<b>0,0195</b>	≥ 9,3 (n=14)	55±2 *	58±2 *	<b>0,0477</b>
<b>RMSSD [ms]</b>							
E/I < 1,10 (n=14)	20±4	20±4	0,4845	≥ 1,10 (n=12)	29±6 *	29±5 *	0,9784
30/15 < 1,09 (n=8)	24±7	22±6	0,4142	≥ 1,09 (n=9)	24±3	25±4	0,7895
BRS < 9,3 (n=13)	14±2	15±2	0,4145	≥ 9,3 (n=14)	33±5 *	32±5 *	0,7541
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>							
E/I < 1,10 (n=14)	150±60	160±58	0,5417	≥ 1,10 (n=12)	265±78 *	231±72	1,0000
30/15 < 1,09 (n=8)	229±116	162±79	0,1563	≥ 1,09 (n=9)	241±92	201±61	0,2600
BRS < 9,3 (n=13)	78±24	81±30	0,8457	≥ 9,3 (n=14)	385±105 *	309±77*	0,9102
<b>SD 1 [ms]</b>							
E/I < 1,10 (n=14)	14±3	14±3	0,5065	≥ 1,10 (n=12)	21±4 *	21±3	0,9756
30/15 < 1,09 (n=8)	17±5	16±4	0,4097	≥ 1,09 (n=9)	17±2	18±3	0,7971
BRS < 9,3 (n=13)	10±1	11±2	0,4145	≥ 9,3 (n=14)	24±3 *	23±3 *	0,7524

HRV: Herzfrequenzvariabilitäten; BRS: Baroreflexsensitivität; VHF: Vorhofflimmern; CFT: Cold Face Test; RMSSD: Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen; HF: Hochfrequenzband; SD1: Standardabweichung der Poincaré Plot Analyse; E/I: Expiration/Inspiration;

\* signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Gruppen

## **5 Diskussion**

### **5.1 Wichtigste Beobachtungen**

Die wichtigsten Beobachtungen der vorliegenden Untersuchung sind wie folgt:

- (1) Während einer simultanen Aktivierung des sympathischen und des parasympathischen Anteils des ANS kommt es bei Patienten mit VHF zu einer abnormen Herzfrequenzregulation, welche sich (a.) in einem paradoxen Herzfrequenzanstieg sowie (b.) einem fehlenden Anstieg der parasympathischen Parameter in der HRV Analyse zeigt.
- (2) Diese beiden Fehlregulationen zeigen sich unabhängig von der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus.

### **5.2 Demaskierung einer autonomen Fehlregulation durch simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus**

#### **5.2.1 Unauffällige tonische Ruheaktivität des autonomen Nervensystems**

Patienten mit bekanntem VHF zeigten eine normale tonische Ruheaktivität des ANS. Während der Ruhemessung wiesen die Patienten mit VHF erwartungsgemäß signifikant niedrigere HRV Werte auf, als die gesunden Probanden. Dieses Ergebnis darf nicht als verminderte autonome Ruheaktivität missinterpretiert werden. HRV Parameter sind stark vom Alter abhängig, was in vielen Studien bereits gezeigt wurde (Bonnemeier et al., 2003, Pikkujamsa et al., 1999, Stein et al., 1997). Am gründlichsten wurde diese Tatsache von Bonnemeier et al. bei 166 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 70 Jahren untersucht (Bonnemeier et al., 2003). So liegen sowohl die Patienten mit VHF, als auch die gesunden Probanden unserer Studie in den von Bonnemeier et al. erhobenen altersabhängigen Normwerten. Im Einklang mit unseren Ergebnissen konnten Lok et al. in einer Ruhemessung der Spektralanalyse bei Patienten mit VHF im Vergleich zu einer altersangepassten Vergleichsgruppe keine signifikanten Unterschiede feststellen (Lok and Lau, 1998). Folglich konnten wir im Einklang mit früheren Arbeiten anhand unauffälliger HRV eine normale tonische Ruheaktivität bei Patienten mit VHF feststellen (van den Berg et al., 2001b).

### **5.2.2 Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems: Physiologisches Ansprechen auf alleinige sympathische Aktivierung**

Eine alleinige sympathische Aktivierung mittels des CPT zeigte eine physiologische Regulation bei Patienten mit VHF. Die Kälteapplikation an der Hand führte zu einem signifikanten Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit zahlreichen Studien (Heistad et al., 1968, Hines Jr. and Brown, 1936, Hilz et al., 2002). Vergleichbar mit unseren Ergebnissen stiegen auch in diesen Studien die Herzfrequenz und Blutdruck als Ausdruck einer normalen sympathischen Regulation an. Auf eine fehlerhafte Regulation des ANS könnten die fehlenden Veränderungen der sympathischen und parasympathischen HRV Werte bei den Patienten mit VHF deuten. Das LF-Band und das LF/HF Verhältnis stiegen nicht an. Des Weiteren fielen die parasympathischen Parameter RMSSD, pNN50, das HF-Band und SD1 der Poincaré Plot Analyse nicht ab. Analog zu unseren Ergebnissen konnten Hilz et al. bei Patienten mit familiärer Dysautonomie einen fehlenden Anstieg der LF Komponente, sowie einen fehlenden Abfall des HF-Bandes im Vergleich zu einer altersangepassten Vergleichsgruppe feststellen (Hilz et al., 2002). Sie interpretierten dieses Ergebnis als eine autonome Fehlregulation. Gegen das Vorliegen einer kardialen Fehlregulation unter alleiniger sympathischer Aktivierung bei den Patienten mit VHF sprechen allerdings mehrere Argumente. Erstens war die Fehlregulation der HRV bei den Patienten mit familiärer Dysautonomie gleichzeitig mit einem verminderten Blutdruckanstieg verbunden (Hilz et al., 2002). Alle Patienten mit VHF dagegen wiesen einen regelrechten Blutdruckanstieg auf. Möglicherweise ist dies als ein Zeichen einer generalisierten vs. einer organbezogenen/kardialen autonomen Fehlregulation zu deuten. Dies bleibt jedoch auf Grund der indirekten Messmethode spekulativ. Zweitens herrscht eine kontroverse und unklare Datenlage zur tatsächlichen Regulation der HRV während des CPT selbst bei gesunden Probanden. So konnten verschiedene Studien ein reziprokes Verhalten des ANS mit Anstieg der sympathischen Werte und Abfall der parasympathischen Werte feststellen (Tulppo et al., 2005, Mourot et al., 2009, Dishman et al., 2003, Wirch et al., 2006). Dagegen vermuteten Mourot et al. bei 19 gesunden Probanden auf Grund ihrer HRV-Analysen eine gleichzeitige parasympathische und sympathische Aktivitätssteigerung. Simultan stiegen die normierten LF- und HF-Bänder an (Mourot et al., 2009). Weise et al. stellten sogar keine Veränderung der HRV während des CPT fest (Weise et al., 1993). Die Daten der gesunden Probanden unserer Studie zeigten reziprokes Verhalten. Das normierte LF-Band stieg im Trend an, das normierte HF-Band fiel im Trend ab und das LF/HF-Verhältnis stieg signifikant an. Die HRV der Patienten mit VHF dagegen veränderte sich

nicht, vergleichbar mit den Probanden bei Weise et al (Weise et al., 1993). Die unklare Datenlage zum tatsächlichen Verhalten der HRV während des CPT erschwert die Interpretation unserer gemessenen HRV. Aufgrund des regelrechten Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegs, den internationalen Standardmessparameter für diesen Test, ist von einer physiologischen Regulation des ANS bei Patienten mit VHF unter alleiniger sympathischer Stimulation auszugehen. Für weitere Untersuchungen wären direkte Messungen der sympathischen Nervenaktivität mittels neurographischer Verfahren wertvoll. Diese stehen jedoch nur für periphere Nerven v.a. der unteren Extremität zu Verfügung. Rückschlüsse von der systemischen und peripheren sympathischen Nervenaktivität auf den kardialen Nerventonus blieben auch dann spekulativ. Eine Klärung dieses Reflexbogens ist mit aktuell verfügbaren Messmethoden nur im Rahmen experimenteller Untersuchungen weiter zu beleuchten. Hierfür wurden von einzelnen Arbeitsgruppen in ersten Untersuchungen direkte intrakardiale Messmethoden der Nervenaktivität sowie des Ganglion Stellatum entwickelt (Tan et al., 2008).

### **5.2.3 Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems: uneinheitliche Effekte der parasympathischen Aktivierung**

#### **Physiologische Reaktion von Herzfrequenz und Blutdruck**

Eine alleinige parasympathische Aktivierung mittels Sauerstoffgabe zeigte physiologische Reaktionen von Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit VHF. Im Einklang mit zahlreichen Studien fiel die Herzfrequenz bei Patienten mit VHF signifikant ab (Gole et al., 2011, Bak et al., 2007, Thomson et al., 2006). Allerdings könnte der geringere Abfall der Herzfrequenz bei den Patienten mit VHF ( $\Delta\text{HF} -2,6\%$ ) im Vergleich zu den gesunden Probanden ( $\Delta\text{HF} -4,6\%$ ) auf eine autonome Fehlregulation deuten. Gegen eine Fehlregulation der Herzfrequenz bei Patienten mit VHF sprechen jedoch drei Argumente. Erstens war der Unterschied im Abfall der Herzfrequenz zwischen Patienten mit VHF und gesunden Probanden nicht signifikant. Zweitens könnte der normale Reflexbogen der Chemorezeptoren durch respiratorische Veränderungen während der Sauerstoffgabe beeinflusst worden sein. Die Inhalation von Sauerstoff reduzierte bei allen Teilnehmern dieser Studie die Atemfrequenz. Eine niedrigere Atemfrequenz verlängert die Expirationszeit (Bartoli et al., 1973). Dadurch werden Dehnungsrezeptoren in der Lunge geringer aktiviert, woraus eine höhere parasympathische Aktivität resultiert (Zuperku et al., 1982, Schelegle and Green, 2001). Die kardialen Adaptationsvorgänge unter Sauerstoffgabe könnten also Ausdruck zweier autonomer Reflexbögen gewesen sein: Die

Deaktivierung der peripheren Chemorezeptoren, sowie die reduzierte Aktivierung pulmonaler Dehnungsrezeptoren. Die Atemfrequenz bei den VHF Patienten sank analog zur Herzfrequenz geringer, als bei den gesunden Probanden. Unsere Daten legen nahe, dass diese geringere Atemfrequenz zu einer geringeren parasympathischen Aktivität geführt haben könnte (bedingt durch die kürzeren Expirationsphasen). Somit könnte der geringere Abfall der Herzfrequenz bei den VHF Patienten durch einen geringeren Einfluss des respiratorischen Reflexbogens erklärt werden, was jedoch spekulativ bleibt. Die dritte Ursache für den verminderten Herzfrequenzabfall der VHF Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden könnten 14 VHF Patienten sein, die zusätzlich eine Herzinsuffizienz aufwiesen. In vorhergehenden Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass VHF Patienten mit gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz einen eingeschränkten Herzfrequenzabfall unter Sauerstoffgabe zeigten (Drexel et al., 2013).

Der signifikante Anstieg des Blutdrucks und des peripheren Widerstands könnten ebenso zur fälschlichen Annahme einer autonomen Fehlregulation führen. Denn zahlreiche Autoren werten einen Anstieg des Blutdrucks und des peripheren Widerstands als Ausdruck einer sympathischen Aktivitätssteigerung (Henriksen et al., 1983, Christensen and Henriksen, 1983, Sundlof and Wallin, 1978). Der Anstieg dieser beiden Werte ist jedoch nach aktuellem Kenntnisstand nicht auf eine sympathische Aktivitätssteigerung zurückzuführen, sondern auf einen anderen Mechanismus: eine akute Hyperoxie kann mit einer vermehrten Produktion freier Radikale einhergehen (Rubanyi and Vanhoutte, 1986, Milone et al., 1999). Diese freien Radikale inaktivieren das aus dem Endothel stammende und für die Gefäßentspannung nötige Stickstoffmonoxid (NO), so dass es zu einem Anstieg des peripheren Widerstands kommt (Waring et al., 2003, Cabrales et al., 2006, Pasgaard et al., 2007). Außerdem konnten Seals et al. durch direkte Messung der sympathischen Muskelnervenaktivität während Sauerstoffgabe einen deutlichen Rückgang der Ladungsimpulse feststellen (Seals et al., 1991). Eine sympathische Aktivitätssteigerung während der Sauerstoffgabe kann also ausgeschlossen werden. Eine parasympathische Stimulation mittels Sauerstoff zeigte folglich eine physiologische Reaktion von Herzfrequenz und Blutdruck bei Patienten mit VHF.

### **Kein Anstieg der Herzratenvariabilitäten**

Der fehlende Anstieg der parasympathischen HRV Werte bei Patienten mit VHF deutet auf eine verminderte parasympathische Aktivierungsfähigkeit hin. Die Werte RMSSD, pNN50, HF und SD1 der HRV Analyse sind Parameter der parasympathischen Aktivität

(Tulppo et al., 1996, Malliani et al., 1991, Task Force of the European Society of Cardiology, 1996, Parlow et al., 1995). Unter Sauerstoffgabe steigen diese Werte bei Gesunden an, was in neuen Studien gezeigt werden konnte (Gole et al., 2011, Lund et al., 1999, Waring et al., 2003). Im Einklang dazu stehen die Ergebnisse der gesunden Probanden dieser Studie. Auch deren parasympathische HRV stiegen an. Bei den Patienten mit VHF blieb genau dieser Anstieg aus. Allerdings handelte es sich bei den Untersuchten all dieser Studien um jüngere gesunde Kollektive als die untersuchten Patienten mit VHF. Studien zur Altersabhängigkeit der Verhaltensmuster der HRV bei gesunden Menschen unter Sauerstoffgabe sind nicht vorhanden. Dennoch könnte das fehlende Ansprechen der HRV unter alleiniger parasympathischer Stimulation durch Sauerstoff auf eine autonome Fehlregulation mit verminderter parasympathischer Aktivierungsfähigkeit deuten.

### **Erniedrigte kardiale hyperoxider Chemoreflexsensitivität als Hinweis auf eine autonome Fehlregulation**

Die erniedrigte CHRS der Patienten mit VHF stellt ebenfalls einen Hinweis auf eine bestehende autonome Fehlregulation dar. Anhand einer erniedrigten CHRS konnte eine autonome Fehlregulation bereits bei 113 Patienten mit paroxysmalem VHF beschrieben werden (Budeus et al., 2003). Der Vorteil und die hohe Aussagekraft der CHRS als Marker einer autonomen Fehlregulation liegen darin, dass das Alter den Wert nicht beeinflusst (Budeus et al., 2004). Ein Einfluss von Betablockern auf die CHRS konnte nur für Patienten mit adrenerg induziertem VHF nachgewiesen werden, nicht jedoch bei anderen Formen des VHF (Budeus et al., 2002). Der Einfluss von Betablockern auf die CHRS der Patienten mit VHF dürfte gering ausfallen, da bei nur drei der 33 Patienten mit VHF ein adrenerg induziertes VHF dokumentiert werden konnte. Die erniedrigte CHRS deutet somit auf eine autonome Fehlregulation bei Patienten mit VHF hin.

Zusammenfassend können der fehlende Anstieg der parasympathischen HRV, sowie die erniedrigte CHRS Hinweise auf eine autonome Fehlregulation unter parasympathischer Stimulation mittels Sauerstoff bei Patienten mit VHF darstellen. Diese Veränderungen zeigen allerdings keine Auswirkungen auf die physiologischen Reaktionen von Herzfrequenz und Blutdruck.

## 5.2.4 Funktionelle Aktivierung des autonomen Nervensystems: Simultane Aktivierung demaskiert autonome Fehlregulation

### Paradoxe Herzfrequenzanstieg während simultaner Aktivierung

Die simultane Aktivierung des sympathischen und des parasympathischen Anteils des ANS mittels des CFT offenbarte bei Patienten mit VHF eine autonome Fehlregulation, welche sich in einem paradoxen Herzfrequenzanstieg zeigte. Eine physiologische Reaktion während des CFT stellt ein Herzfrequenzabfall dar (Khurana et al., 1980, Heistad et al., 1968). Diese Reaktion konnte bei den gesunden Probanden dieser Studie nachgewiesen werden. Dies steht im Einklang mit zahlreichen Studien zum CFT in welchen ein altersunabhängiger Abfall der Herzfrequenz beobachtet wurde (Tulppo et al., 2005, Mourot et al., 2007, Khurana and Wu, 2006, Finley et al., 1979) (Reyners et al., 2000, Ryan et al., 1976).

Bewusst wurde ein für Patienten mit VHF typisches Kollektiv untersucht, das zahlreiche Komorbiditäten mit entsprechender Medikation erhielt. Denn nur zehn Prozent aller Patienten mit VHF weisen die idiopathische Form des VHF ohne zusätzliche Begleiterkrankungen (*lone atrial fibrillation*) auf (Nieuwlaat et al., 2005). Doch genau diese Komorbiditäten könnten die autonome Regulation beeinflusst oder verändert haben. Bekannt ist, dass Patienten mit einer dokumentierten strukturellen Herzerkrankung, als auch Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz durch eine erhöhte sympathische Aktivität charakterisiert sind (Esler and Kaye, 2000a, Esler and Kaye, 2000b, Neumann et al., 2004). Außerdem kann bei Patienten mit einem Diabetes mellitus aufgrund einer Polyneuropathie eine autonome Fehlregulation bestehen (Kristensson et al., 1971, Khurana et al., 1980, Genovely and Pfeifer, 1988, Smith, 1982). Um den Einfluss durch Komorbiditäten zu minimieren erfolgten Subgruppen-Analysen, welche unsere Beobachtung des paradoxen Herzfrequenzanstiegs während der simultanen Aktivierung des ANS bestätigten. Ein Einfluss dieser Begleiterkrankungen auf die vorliegenden Ergebnisse kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auch Betablocker waren als herzwirksame Medikation zugegen und könnten einen Einfluss auf die Ergebnisse ausgeübt haben. Bekannt ist jedoch aus verschiedenen Kollektiven, dass Betablocker keine Auswirkungen auf den Abfall der Herzfrequenz während des CFT ausüben (Finley et al., 1979, Khurana, 2007). Deshalb sollten auch die Ergebnisse dieser Studie von Betablockern unbeeinflusst gewesen sein. Unsere Subgruppenanalysen unterstreichen das VHF als Ursache für den Anstieg der Herzfrequenz während simultaner Aktivierung des ANS.

Bisher sind nur wenige Studien bekannt, die ebenfalls einen fehlenden Herzfrequenzabfall feststellen konnten. Eine Untersuchung an elf Patienten mit familiärer Dysautonomie zeigte keine Änderung der Herzfrequenz während des CFT (Hilz et al., 1999). Eine Studie an sieben Diabetikern mit einer Polyneuropathie, drei Patienten mit Shy-Drager Syndrom und elf Patienten mit einer Hirnstammläsion zeigte sogar einen paradoxen Herzfrequenzanstieg während des CFT (Khurana et al., 1980). Die Autoren dieser Studie werteten dies als Ausdruck einer inadäquaten kardialen parasymphatischen Modulation. Der Herzfrequenzanstieg unserer Patienten mit VHF zeigt Konsistenz mit diesen Studien. Bedeutsam für die hier vorliegenden Daten ist dabei, dass bei diesen Patientengruppen, ein eindeutiger Defekt neuronaler Steuerung vorlag und eine Funktionsstörung des Sinusknoten selbst unwahrscheinlich ist. Folglich offenbarte eine simultane Aktivierung des ANS mittels des CFT bei Patienten mit VHF eine autonome Fehlregulation.

### **Physiologischer Blutdruckanstieg während simultaner Aktivierung**

Nachdem der parasymphatische Reflexbogen des CFT diskutiert wurde, muss auch der sympathische Effekt betrachtet werden. In diesem Zusammenhang ist das entscheidende Ergebnis, dass Patienten mit VHF einen signifikant stärkeren Anstieg der Blutdruckwerte im Vergleich zu den gesunden Probanden aufwiesen (9,4% vs. 4,5%). So könnte diese verstärkte Blutdruckantwort Ausdruck einer erhöhten sympathischen Aktivität sein. Allerdings hätte bei einer verstärkten sympathischen Aktivität die Herzfrequenz entsprechend dem akzentuierten Antagonismus abfallen müssen. Des Weiteren spricht gegen diese These die große Schwankungsbreite des Blutdruckeffekts während des CFT in verschiedenen Studien. Bei Khurana et al. schwankte die systolische Blutdruckantwort bei gesunden Probanden im Alter von 23 bis 47 Jahren von -8,9 % bis 29,9 % (Khurana and Wu, 2006). Hilz et al. stellten eine durchschnittliche Steigerung des mittleren Blutdrucks von 9,9% mit einer Standardabweichung von 7,7 % fest (Hilz et al., 1999). In unserer Studie lagen damit sowohl die gesunden Probanden, als auch die Patienten mit VHF im Ergebnisbereich der zu vergleichenden Studien. Die Konsistenz mit der Datenlage der Literatur legt einen Anstieg des mittleren Blutdrucks der Patienten mit VHF und der gesunden Probanden im Normbereich nahe. Kongruent zu den Beobachtungen im Rahmen des CPT erscheint somit eine erhöhte sympathische Aktivität bei VHF Patienten unwahrscheinlich.

Dennoch müssen Ursachen für den höheren Blutdruckanstieg der VHF Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden erörtert werden. Hämodynamische Gründe für den höheren Blutdruckanstieg der VHF Patienten sind unwahrscheinlich. In beiden Gruppen änderten sich Schlagvolumen und Herzzeitvolumen nicht wesentlich. Eine arterielle Hypertonie muss als wahrscheinliche Ursache für eine gesteigerte Blutdruckantwort in Augenschein genommen werden (James et al., 2001). Studien zu einer Kälteapplikation mit folgender Blutdruckantwort zeigten einen Zusammenhang mit einer arteriellen Hypertonie (Wood et al., 1984). Allerdings wurde in dieser Studie der CPT angewandt, der nicht wie der CFT über trigeminale Afferenzen verläuft, aber ebenso eine sympathische Aktivitätssteigerung hervorruft. Tonkin et al. konnten keine Beeinflussung kardiovaskulärer Reflexe durch eine arterielle Hypertonie feststellen (Tonkin and Wing, 1994). In dieser Studie wurde allerdings ebenfalls nicht der CFT angewandt, sondern ein passiver Tilt Test und der CPT. Dagegen konnten James et al. in ihren Untersuchungen eine verstärkte Blutdruckantwort bei Patienten mit einer bekannten arteriellen Hypertonie während des CFT beobachten (James et al., 2001). Somit ist die arterielle Hypertonie auch in unserer Studie die wahrscheinlichste Ursache für die höhere Blutdruckantwort der Patienten mit VHF im Vergleich zu den gesunden Probanden.

### **Kein Anstieg der Herzfrequenzvariabilitäten während simultaner Aktivierung**

Der fehlende Anstieg der parasympathischen HRV könnte ebenso Ausdruck einer autonomen Fehlregulation sein. Die Werte RMSSD, pNN50, HF und SD1 der HRV Analyse sind Parameter der parasympathischen Aktivität (Tulppo et al., 1996, Malliani et al., 1991, Task Force of the European Society of Cardiology, 1996, Parlow et al., 1995). Während des CFT steigen diese Werte an, was in mehreren Studien gezeigt werden konnte (Tulppo et al., 2005, Mourot et al., 2007). Im Einklang dazu steht der signifikante Anstieg der parasympathischen HRV der gesunden Probanden unserer Studie. In den genannten Untersuchungen wurden nur die linearen Parameter der Zeitdomäne (RMSSD und pNN50) und der Frequenzdomäne (HF und LF/HF) untersucht. Ergebnisse zum CFT über eine Poincaré Plot Analyse liegen bisher nicht vor. Der nicht lineare Parameter SD1 der Poincaré Plot Analyse korreliert mit den parasympathischen Parametern der linearen Berechnungen und konnte als Indikator einer parasympathischen Aktivitätssteigerung identifiziert werden (Tulppo et al., 1996, Kamen et al., 1996). Auch dieser Wert stieg bei den gesunden Probanden an und zeigt Konsistenz zu den linearen Parametern. Bei den Patienten mit VHF fehlte dagegen der Anstieg aller parasympathischen Parameter.

Allerdings handelte es sich bei den bisherigen Studien der HRV Analyse während des CFT um junge und gesunde Kollektive, die nicht mit unseren Patienten mit VHF vergleichbar sind. Studien zur Altersabhängigkeit der Verhaltensmuster der HRV Parameter bei gesunden Menschen während des CFT sind nicht vorhanden. Dies muss bei der Interpretation der gemessenen Daten berücksichtigt werden.

Die Kombination aus gleichzeitig bestehender Fehlregulation der Herzfrequenz und der HRV stellen ein eindeutiges Indiz für eine autonome Fehlregulation dar. Denn in Studien bei Patienten mit nachgewiesener autonomer Fehlregulation konnte ebenso eine Kombination aus Fehlregulation der Herzfrequenz und HRV nachgewiesen werden (Blaber et al., 1996, Freeman et al., 1991, Thomaseth et al., 1990). Hierbei handelte es sich um Patienten mit einem manifesten Diabetes mellitus oder einem Shy-Drager Syndrom. Allerdings wurde hier nicht der CFT durchgeführt, sondern ein Kipptischversuch, sowie ein tiefer Atemtest und das Valsalva Manöver. Aber auch in der Studie zum CFT von Hilz et al. fehlte bei Patienten mit familiärer Dysautonomie ebenfalls ein Anstieg der parasympathischen Parameter der Zeit- und Frequenzdomäne bei gleichzeitiger Fehladaptation der Herzfrequenz (Hilz et al., 1999). Zusammengefasst untermauert der fehlende Anstieg der HRV unter simultaner Aktivierung des ANS eine autonome Fehlregulation bei Patienten mit VHF.

### **Kein Anstieg der spontanen Baroreflexsensitivität während simultaner Aktivierung**

Der fehlende Anstieg der spontanen BRS könnte ebenso Ausdruck einer autonomen Fehlregulation sein. Die BRS muss zunächst differenziert betrachtet werden. Es wird zwischen dem hämodynamischen Baroreflex selbst und der daraus ableitbaren spontanen BRS unterschieden.

Der Baroreflex selbst ist verantwortlich für Herzfrequenzänderungen nach Blutdruckänderungen. Bei steigendem Blutdruck fällt die Herzfrequenz ab, da sympathische Zentren gehemmt und parasympathische Zentren aktiviert werden (Lanfranchi and Somers, 2002, Pang, 2001). Da beim CFT der Blutdruck ansteigt, sollte aufgrund des Baroreflexes die Herzfrequenz physiologisch abfallen. Diese physiologischen Überlegungen führen zu der These, dass ein geschädigter Baroreflex zum paradoxen Herzfrequenzanstieg geführt haben könnte. Dagegen spricht allerdings, dass beim CFT der Herzfrequenzabfall etwa zehn Sekunden vor dem Blutdruckanstieg eintritt (Khurana and Wu, 2006). Barorezeptor regulierte Herzfrequenzänderungen dagegen sollten spätestens

zwei bis drei Sekunden nach den Blutdruckänderungen eintreten (Borst and Karemaker, 1983). Außerdem zeigten Patienten mit einer nachgewiesenen Barorezeptor Fehlfunktion einen regelrechten Blutdruckanstieg und Herzfrequenzabfall (Khurana, 2007). Somit ist der Herzfrequenzabfall während des CFT auch in dieser Studie unabhängig vom Baroreflex und eine Schädigung dieses Reflexbogens kann als Ursache für den paradoxen Herzfrequenzanstieg ausgeschlossen werden. Dies ist im Einklang mit früheren Untersuchungen zur Physiologie des CFT (Khurana and Wu, 2006).

Dennoch muss geklärt werden, warum es physiologisch zu einem Anstieg der spontanen BRS während des CFT kommt, wenn der Herzfrequenzabfall unabhängig vom Baroreflex stattfindet. Die spontane BRS setzt Herzfrequenzänderungen in Beziehung zu Blutdruckänderungen gemittelt in einem definierten Zeitintervall (Fritsch et al., 1986, La Rovere et al., 2008, Parati et al., 2000). Eine Änderung der BRS ist nicht nur Ausdruck der Sensibilität der Barorezeptoren, sondern ebenso Ausdruck der folgenden autonomen Antwort. Somit bestimmt die Grundaktivität des ANS die Höhe der autonomen Antwort während des Baroreflexes und somit die BRS mit (Fritsch et al., 1986, Lanfranchi and Somers, 2002). Dies bedeutet, dass bei gleicher Aktivität der Barorezeptor Afferenzen eine unterschiedlich starke Reflexantwort der Efferenzen entstehen kann, abhängig vom Ausmaß der zeitgleichen Aktivität des ANS. Ein Anstieg der spontanen BRS spiegelt somit auch einen Anstieg der parasympathischen Aktivität wider (Parlow et al., 1995). Der Anstieg der spontanen BRS während des CFT bei Mourot et al. und bei den gesunden Probanden unserer Studie ist Ausdruck genau dieser parasympathischen Aktivitätssteigerung (Mourot et al., 2007). Bei den Patienten mit VHF fehlt dieser Anstieg der BRS, so dass von einer fehlenden parasympathischen Aktivitätssteigerung ausgegangen werden kann. Dies stellt somit ein weiteres Indiz für eine autonome Fehlregulation bei Patienten mit VHF dar.

Zusammenfassend schlussfolgern wir, dass der paradoxe Herzfrequenzanstieg, der fehlende Anstieg der BRS, sowie aller parasympathischen HRV Parameter während der simultanen Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus bei Patienten mit VHF eine autonome Fehlregulation mit vornehmlich parasympathischer Komponente offenbaren.

### **5.3 Kein Anstieg der Häufigkeit von Extrasystolen unter simultaner Aktivierung**

Während einer parasympathischen Aktivierung mittels Sauerstoff konnten vermehrt SVES beobachtet werden. Dies ist jedoch nur eine schwache Beobachtung, da sie keine statistische Signifikanz aufwies. Dennoch ist diese Beobachtung interessant, da sie zu Ergebnissen von in-vivo Tierexperimenten passt. Dort wurde eine parasympathische Aktivitätssteigerung durch Injektion von Parasympathomimetika in intrakardiale Ganglien provoziert (Po et al., 2006). Dies führte zu einer Zunahme von SVES aus den Pulmonalvenen und Initiierung von VHF (Po et al., 2006). Im Einklang dazu stehen auch Ergebnisse von klinischen Studien: Diese konnten mittels HRV Analysen eine erhöhte parasympathische Aktivität in Kombination mit vermehrten SVES vor der Initiierung von VHF feststellen (Vincenti et al., 2006, Zimmermann and Kalusche, 2001).

Eine simultane Aktivierung beider Anteile des ANS mittels des CFT führte zu keiner Zunahme der Häufigkeit von SVES. In-vivo und in-vitro Experimente konnten dagegen einen Einfluss simultaner Aktivierung des ANS auf die Initiierung von SVES und VHF Episoden feststellen (Patterson et al., 2005, Scherlag et al., 2005). Grund für die fehlende Zunahme der Häufigkeit könnten Betablocker und Kalzium Antagonisten der Patienten mit VHF sein. Diese beiden Medikamente unterdrückten in einer Studie nachweislich die Entstehung von SVES aus den Pulmonalvenen und könnten dadurch zu einer fälschlichen Abnahme während der simultanen Aktivierung des ANS geführt haben (Chen et al., 1999). Dennoch könnte dieses negative Resultat von klinischem Interesse sein. Besonders ektope Foci aus den Pulmonalvenen sind Trigger für arrhythmische Episoden und zeigten eine Zunahme der Häufigkeit vor Eintreten des VHF (Cheung, 1981, Haissaguerre et al., 1998, Hoffmann et al., 2006, Waktare et al., 2001). Um eindeutig klären zu können, ob eine simultane Aktivierung des ANS ein Trigger-Mechanismus für SVES darstellt, sind weitere Untersuchungen besonders an Patienten mit alleinigem VHF notwendig.

### **5.4 Kein Einfluss der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus auf die autonome Fehlregulation**

Eine pathologische phasische Ruheaktivität des Parasympathikus (tiefer Atemtest, aktiver Stehtest, spontane BRS in Ruhe) zeigte keinen Einfluss auf den paradoxen Herzfrequenzanstieg und auf den fehlenden Anstieg der parasympathischen HRV während der simultanen Aktivierung mittels des CFT. Zahlreiche Patienten mit VHF (tiefer

Atemtest: 54%, aktiver Stehtest: 47%, spontane BRS: 48%) wiesen pathologische Reflexe in diesen Funktionstests auf. Unsere gemessenen Resultate stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen von Lok und Lau, die keine Minderfunktionen bei Patienten mit VHF in diesen Tests feststellen konnten (Lok and Lau, 1998). Allerdings betrachtete diese Studie nur den Mittelwert aller Teilnehmer. Auch die Patienten mit VHF unserer Studie lagen durchschnittlich im Normbereich und zeigten mit dieser Studie vergleichbare Werte. Ob einzelne Patienten unterhalb des Normwerts lagen, wurde bei Lok und Lau nicht angegeben. Im Einklang mit unseren Ergebnissen konnten van den Berg et al. bei ihrer Untersuchung von Patienten mit paroxysmalem VHF verminderte Werte beim tiefen Atemtest und bei der spontanen BRS feststellen (van den Berg et al., 2001b).

Der Vergleich von Patienten mit VHF mit pathologischer und normwertiger phasischer Ruheaktivität des Parasympathikus zeigte, dass Fehlfunktionen in vaskulären und respiratorischen autonomen Reflexbögen für die Fehlregulation der Herzkreislaufparameter während simultaner Aktivierung des ANS nicht verantwortlich sind. Denn Patienten mit VHF die eine normwertige phasische Ruheaktivität im tiefen Atemtest, aktiven Stehtest und der spontanen BRS aufwiesen, zeigten identisch zu den Patienten mit VHF und pathologischer phasischer Ruheaktivität einen paradoxen Herzfrequenzanstieg und einen fehlenden Anstieg der HRV. Dagegen konnten Sayinalp et al. bei Diabetes mellitus Patienten einen Zusammenhang zwischen verminderten Werten im tiefen Atemtest, aktiven Stehtest oder der spontanen BRS und einer Fehlregulation der Herzfrequenz zeigen (Sayinalp et al., 1994). Allerdings wurde dabei nicht der CFT, sondern der CPT durchgeführt. Ein direkter Vergleich mit unserer simultanen Aktivierung mittels des CFT ist somit nicht möglich. Studien, die den direkten Zusammenhang zwischen den etablierten autonomen Funktionstests und dem CFT bei Patienten mit VHF untersuchten, existierten bisher nicht. Dieser Zusammenhang wurde somit neu durch diese Arbeit untersucht und beschrieben. Folglich liegt die Ursache für die autonome Fehlregulation während simultaner Aktivierung des ANS mittels des CFT wahrscheinlich nicht in pathologischen vaskulären und respiratorischen Reflexen des Herzens und muss somit anderen Ursprungs vermutet werden.

## **5.5 Mögliche Ursachen und Lokalisationen der autonomen Fehlregulation**

### **5.5.1 Ausschluss der afferenten Innervation als Ursache**

Für die Lokalisation der Schädigung müssen alle Stationen eines Reflexbogens in Augenschein genommen werden. Der CFT aktiviert einen sympathischen und einen parasympathischen Reflexbogen (Finley et al., 1979). Da wir nach oben stehender Diskussion von einem physiologischen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks bei Patienten mit VHF ausgehen, vermuten wir keine Schädigung der sympathischen Reflexbögen als Lokalisation und Ursache der autonomen Fehlregulation. Im Folgenden werden nun die einzelnen Stationen der parasympathischen Reflexbögen diskutiert.

Eine Schädigung der trigeminalen Afferenzen als Lokalisation und Ursache der autonomen Fehlregulation halten wir für unwahrscheinlich. Hauptgrund liegt in der Tatsache, dass der sympathische Reflexbogen die gleichen trigeminalen Afferenzen wie der parasympathische Reflexbogen verwendet (Khurana et al., 1980, Hilz and Dutsch, 2006). Eine Schädigung im Bereich der afferenten Innervation hätte vermutlich auch zu einer Fehlregulation der sympathischen Reflexbögen und somit des arteriellen Blutdrucks führen müssen. Dazu fehlen jedoch passende Studien, die genau diesen Aspekt untersuchten. So bleibt unsere Schlussfolgerung spekulativ. Allerdings wurde der Schmerz durch die Kälteapplikation subjektiv von allen VHF Patienten wahrgenommen, wenn gleich dies natürlich nicht als Ausmaß der Stimulation der sensorischen Fasern herangezogen werden kann. Dennoch muss eine Reizweiterleitung bis in die Reflexzentren des Hirnstamms bestanden haben.

### **5.5.2 Zentrale und periphere Schädigung unwahrscheinlich als Ursache der Fehlregulation**

Eine zentrale Schädigung als Ursache kann nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Patienten mit einer nachgewiesenen Hirnstammläsion zeigten einen ähnlichen paradoxen Herzfrequenzanstieg wie die Patienten mit VHF in dieser Studie (Khurana et al., 1980). VHF ist mit einer hohen Inzidenz von thromboembolischen Schlaganfällen verbunden (Camm et al., 2010, Kannel et al., 1998, Wolf et al., 1987). Im Vorfeld wurden alle Patienten mit VHF mit dokumentiertem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke ausgeschlossen. Subklinische zerebrale Infarkte (*silent strokes*) bedingt durch VHF konnten nicht ausgeschlossen werden, da eine magnetresonanztomographische oder computertomographische Untersuchung des Kopfes auf Grund des hohen Untersuchungsaufwandes sowie der Patientenbelastungen nicht bei allen Patienten

durchgeführt wurde. Diese Ereignisse sind allerdings selten und betreffen nur in 0,5% der Fälle den Hirnstamm (Das et al., 2008, Yatsu and Shaltoni, 2004). Deshalb halten wir eine zentrale Schädigung als Ursache für die Fehlregulation für unwahrscheinlich.

Eine Schädigung der kardialen parasympathischen Efferenzen ist ebenso unwahrscheinlich. Jedoch lassen vergleichbare Ergebnisse mit Patienten mit familiärer Dysautonomie oder manifestem Diabetes mellitus auch bei den Patienten mit VHF eine efferente Schädigung vermuten (Hilz et al., 1999, Khurana et al., 1980, Bennett et al., 1976). Diese Patienten wiesen allerdings eine mikroangiopathisch bedingte Polyneuropathie auf, die nachweislich zu einer strukturellen Schädigung des Vagus Nervs führt (Edwards et al., 2008, Kristensson et al., 1971, Guo et al., 1987). Strukturelle Veränderungen und Schädigungen des Vagus Nervs bei Patienten mit VHF sind bisher nicht bekannt. Allerdings fehlen experimentelle in-vitro und in-vivo Untersuchungen bei Patienten mit bekanntem VHF auf diesem Gebiet, so dass unsere Schlussfolgerungen spekulativ bleiben.

### **5.5.3 Fehlerhaftes Zusammenspiel des autonomen Nervensystems und des Sinusknotens als mögliche Ursache der autonomen Fehlregulation**

Als Ursache für die autonome Fehlregulation vermuten wir ein fehlerhaftes Zusammenspiel des ANS und des Sinusknoten. Veränderungen im Ansprechen des Sinusknoten könnten eine fehlerhafte Integration des ANS bedingen, die sich erst unter simultaner Aktivierung des ANS in Form einer Fehlregulation der Herzfrequenz und der HRV demaskiert. Zahlreiche Studien konnten strukturelle und elektrophysiologische Veränderungen des Vorhofs nachweisen, was als sogenanntes atriales *Remodeling* bezeichnet wird (Camm et al., 2010). Flimmerepisoden führen zu biatrialen Leitungsstörungen, Fibrosierungen, Verkürzung der Refraktärzeit und zu einer Sinusknoten Dysfunktion (Medi et al., 2012, Lee and Kalman, 2012, Daoud et al., 1996, Gomes et al., 1981). Auch bei Patienten mit VHF im Sinusrhythmus konnten diese strukturellen Veränderungen nachgewiesen werden (Teh et al., 2012, Stiles et al., 2009). Zusätzlich konnte in Tierversuchen gezeigt werden, dass VHF mit Dysfunktionen im Sinusknoten assoziiert ist (Elvan et al., 1996). Ebenso konnte im Tierexperiment eine „Down Regulation“ von verschiedenen Ionenkanälen, die für die Sinusknoten Funktion verantwortlich sind, gezeigt werden (Yeh et al., 2009). Diese strukturellen und elektrophysiologischen Veränderungen des Sinusknoten und des Vorhofmyokards können eine Störung im Ansprechen des Herzens auf Aktivitätsänderungen des ANS bedingen.

Speziell die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus und deren kompetitiven und komplexen Interaktionen könnten zu einer Dekompensation der korrekten Regulationsmechanismen an einem „erkrankten“ System geführt haben. Obgleich wir die relevanten Reflexbögen berücksichtigt haben, geht die exakte Lokalisation der Störung über das Ziel der vorliegenden Untersuchungen hinaus und ist Gegenstand aktueller experimenteller ex-vivo Untersuchungen.

## 5.6 Limitationen

Zuletzt möchten wir noch auf Limitationen der vorliegenden Studie hinweisen. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss die Aussagekraft der HRV Analyse über die tatsächliche autonome Aktivität abgewogen werden. Die HRV Analyse stellt nur eine indirekte Methode dar, um die Aktivität des ANS zu erfassen. Es kann mit den aktuell vorliegenden Messmethoden im Menschen nicht beantwortet werden, ob die funktionellen Beobachtungen auf Veränderungen im Sinusknoten selbst (und nicht lediglich durch dessen autonome Steuerung) zurückzuführen sind. Durch Ausschluss von Patienten mit V.a. Sinusknotensyndrom versuchten wir diesen Einfluss zu minimieren. Dennoch wären direkte Messungen der Nervenaktivität geeigneter, um Aktivitätsänderungen im ANS zu bestimmen. Allerdings wären eine MSNA (muskuläre sympathische Nervenaktivität) oder eine direkte Impulsableitung am Vagus Nerv deutlich invasivere und kompliziertere Verfahren, was ihre Anwendungsmöglichkeit beschränkt. Außerdem beschreiben letztere Verfahren die systemische Nervenaktivität. Intrakardiale Messverfahren zur Erfassung der lokalen Nervenaktivität sind für klinische Untersuchungen nicht verfügbar. Dennoch wäre die vergleichsweise invasive direkte Erfassung der sympathischen Nervenaktivität ein Gewinn. Denn Beobachtungen aus der Literatur zeigen, dass die HRV Analyse in Kurzzeitintervallen bis zu fünf Minuten mehr die parasympathischen als die sympathischen Aktivitäten widerspiegelt (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996). Dies ist besonders unter dem Aspekt interessant, dass VHF nachgewiesenermaßen zu einem vermehrten Entstehen von intrakardialen sympathischen Nervenfasern (*sympathetic nerve sprouting*) führt (Chang et al., 2001). Trotzdem wurde in zahlreichen Studien zur Untersuchung des ANS mit der HRV Analyse die Gültigkeit und Zuverlässigkeit deren Parameter belegt (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996, Malliani et al., 1991, Guzzetti et al., 1996, Bootsma et al., 1994). Auch während des CFT konnten eindeutige Verhaltensmuster der HRV festgestellt werden (Tulppo et al., 2005, Mourot et al., 2007). Diese Verhaltensmuster konnten auch durch unser gesundes Kollektiv

---

reproduziert werden. Gerade die „Power-Analyse“-basierte geringe Anzahl von zehn gesunden Probanden unterstreicht eine starke statistische Aussagekraft und somit Gültigkeit in Bezug zu Änderungen sympathischer und parasympathischer Aktivitäten. Die Kongruenz unser Ergebnisse unter Verwendung multipler autonomer Funktionstests unterstreicht weiterhin die funktionelle Relevanz der autonomen Nervenaktivität in der Herzfrequenzsteuerung gegenüber alleiniger Veränderungen im Sinusknoten selbst.

## 6 Schlussfolgerungen und Konsequenzen

Die Untersuchungen autonomer Adaptationsvorgänge durch alleinige Stimulation von Sympathikus und Parasympathikus bei Patienten mit bekanntem VHF zeigten keine Fehlregulationen der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Ein fehlender Anstieg der parasympathischen HRV Parameter konnte bereits während der alleinigen parasympathischen Aktivierung festgestellt werden. Aber erst eine simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus mittels des CFT demaskierte bei den Patienten mit VHF eine autonome Fehlregulation, die sich durch einen paradoxen Herzfrequenzanstieg, sowie ebenfalls einen fehlenden Anstieg der parasympathischen HRV Parameter zeigte. Eine besonders unter simultaner Aktivierung gestörte Integration des ANS mit eingeschränkter Aktivierungsfähigkeit des Parasympathikus scheint bei Patienten mit VHF für diese autonome Fehlregulation verantwortlich zu sein. Die vorliegenden Ergebnisse sind insbesondere bedeutsam, da simultane Aktivierungen des ANS eine pathophysiologische Bedeutung bei Entstehung und Therapie des VHF haben: So konnte einerseits in Tierexperimenten eine simultane Aktivierung des ANS als häufigster Trigger von Flimmerepisoden detektiert werden (Tan et al., 2008). Andererseits wurde eine simultane Aktivierung mittels des Tauchreflexes auch zur Terminierung von Flimmerepisoden eingesetzt (Wildenthal et al., 1975, Hamilton et al., 1979). Die autonome Fehlregulation bei Patienten mit VHF unter simultaner Aktivierung des ANS zeigt also weitreichende Konsequenzen: Sie scheint an Entstehung und Terminierung von Flimmerepisoden beteiligt zu sein. Außerdem könnte sie erklären, warum eine Ablation von atrialen Ganglionplexus ein erneutes Auftreten von Flimmerepisoden verhindern kann (Calo et al., 2012). Aber ebenso könnte die autonome Fehlregulation rechtfertigen, warum eine vagosympathische Nervenstimulation die Häufigkeit neuer VHF Episoden verringerte und dadurch die vorliegende Fehlregulation zu kompensieren schien (Sheng et al., 2011).

Bestehende Minderfunktionen in verschiedenen kardialen, vaskulären und pulmonalen Reflexbögen übten keinen Einfluss auf den paradoxen Anstieg der Herzfrequenz während des CFT aus. So konnten der tiefe Atemtest, der aktive Stehtest und die spontane BRS als etablierte autonome Funktionstests die autonome Fehlregulation nicht detektieren. Deshalb könnten diese Tests bei Patienten mit VHF von geringerer Bedeutung für die Detektion autonomer Fehlregulationen sein. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass der Einsatz des CFT bei Patienten mit VHF entscheidender zu sein scheint. So stellt der CFT eine simple, nicht invasive und vergleichsweise preiswerte Untersuchung dar. Er könnte in der klinischen Routine zur verbesserten und gezielteren Beurteilung und Detektion

autonomer Fehlregulationen bei Patienten mit VHF eingesetzt werden. In der Zukunft könnte so eine gezieltere, individualisierte Therapie des VHF ermöglicht werden.

## Literaturverzeichnis

- ABILDSKOV, J. A. & LUX, R. L. 1996. Effects of premature responses on vulnerability to fibrillation in a computer model. *J Electrocardiol*, 29, 213-21.
- AGELINK, M. W., MALESSA, R., BAUMANN, B., MAJEWSKI, T., AKILA, F., ZEIT, T. & ZIEGLER, D. 2001. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res*, 11, 99-108.
- AKSELROD, S., GORDON, D., UBEL, F. A., SHANNON, D. C., BERGER, A. C. & COHEN, R. J. 1981. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, 213, 220-2.
- ALLEN, J. 2007. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas*, 28, R1-39.
- ALLESSIE, M., AUSMA, J. & SCHOTTEN, U. 2002. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 54, 230-46.
- ANDERSEN, H. T. 1963. The reflex nature of the physiological adjustments to diving and their afferent pathway. *Acta Physiol Scand*, 58, 263-73.
- ANGELONE, A. & COULTER, N. A., JR. 1964. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Frequency Dependent Phenomenon. *J Appl Physiol*, 19, 479-82.
- ARROWOOD, J. A., MINISI, A. J., GOUDREAU, E., DAVIS, A. B. & KING, A. L. 1997. Absence of parasympathetic control of heart rate after human orthotopic cardiac transplantation. *Circulation*, 96, 3492-8.
- ATTUEL, P., CHILDERS, R., CAUCHEMEZ, B., POVEDA, J., MUGICA, J. & COUMEL, P. 1982. Failure in the rate adaptation of the atrial refractory period: its relationship to vulnerability. *Int J Cardiol*, 2, 179-97.
- BAINBRIDGE, F. A. 1915. The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol*, 50, 65-84.
- BAINBRIDGE, F. A. 1920. The relation between respiration and the pulse-rate. *J Physiol*, 54, 192-202.
- BAK, Z., SJOBERG, F., ROUSSEAU, A., STEINVALL, I. & JANEROT-SJOBERG, B. 2007. Human cardiovascular dose-response to supplemental oxygen. *Acta Physiol (Oxf)*, 191, 15-24.
- BARTOLI, A., BYSTRZYCKA, E., GUZ, A., JAIN, S. K., NOBLE, M. I. & TRENCHARD, D. 1973. Studies of the pulmonary vagal control of central respiratory rhythm in the absence of breathing movements. *J Physiol*, 230, 449-65.

- BENJAMIN, E. J., LEVY, D., VAZIRI, S. M., D'AGOSTINO, R. B., BELANGER, A. J. & WOLF, P. A. 1994. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, 271, 840-4.
- BENNETT, T., HOSKING, D. J. & HAMPTON, J. R. 1976. Cardiovascular reflex responses to apnoeic face immersion and mental stress in diabetic subjects. *Cardiovasc Res*, 10, 192-9.
- BERGER, R. D., SAUL, J. P. & COHEN, R. J. 1989. Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol*, 256, H142-52.
- BETTONI, M. & ZIMMERMANN, M. 2002. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 105, 2753-9.
- BLABER, A. P., BONDAR, R. L. & FREEMAN, R. 1996. Coarse graining spectral analysis of HR and BP variability in patients with autonomic failure. *Am J Physiol*, 271, H1555-64.
- BLUMENTHAL, J. A., SHERWOOD, A., BABYAK, M. A., WATKINS, L. L., WAUGH, R., GEORGIADES, A., BACON, S. L., HAYANO, J., COLEMAN, R. E. & HINDERLITER, A. 2005. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 293, 1626-34.
- BONNEMEIER, H., RICHARDT, G., POTRATZ, J., WIEGAND, U. K., BRANDES, A., KLUGE, N. & KATUS, H. A. 2003. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 14, 791-9.
- BOOTSMA, M., SWENNE, C. A., VAN BOLHUIS, H. H., CHANG, P. C., CATS, V. M. & BRUSCHKE, A. V. 1994. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol*, 266, H1565-71.
- BORST, C. & KAREMAKER, J. M. 1983. Time delays in the human baroreceptor reflex. *J Auton Nerv Syst*, 9, 399-409.
- BUDEUS, M., HENNERSDORF, M. & PERINGS, C. 2003. Chemoreflexsensitivity among patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Z Kardiol*, 92, 558-63.
- BUDEUS, M., HENNERSDORF, M., PERINGS, C. & STRAUER, B. E. 2004. [The prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion with the chemoreflex sensitivity]. *Z Kardiol*, 93, 295-9.
- BUDEUS, M., MOYSIDIS, T., HENNERSDORF, M. & PERINGS, C. 2002. Der Anstieg der Chemoreflexsensitivität bei adrenerg induziertem paroxysmalen Vorhofflimmern unter  $\beta$ -Blocker Therapie. *Z Kardiol* 91 (Suppl V), 85.

- CABRALES, P., TSAI, A. G. & INTAGLIETTA, M. 2006. Nitric oxide regulation of microvascular oxygen exchange during hypoxia and hyperoxia. *J Appl Physiol*, 100, 1181-7.
- CALO, L., REBECCHI, M., SCIARRA, L., DE LUCA, L., FAGAGNINI, A., ZUCCARO, L. M., PITRONE, P., DOTTORI, S., PORFIRIO, M., DE RUVO, E. & LIOY, E. 2012. Catheter ablation of right atrial ganglionated plexi in patients with vagal paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 22-31.
- CAMM, A. J., KIRCHHOF, P., LIP, G. Y., SCHOTTEN, U., SAVELIEVA, I., ERNST, S., VAN GELDER, I. C., AL-ATTAR, N., HINDRICKS, G., PRENDERGAST, B., HEIDBUCHEL, H., ALFIERI, O., ANGELINI, A., ATAR, D., COLONNA, P., DE CATERINA, R., DE SUTTER, J., GOETTE, A., GORENEK, B., HELDAL, M., HOHLOSER, S. H., KOLH, P., LE HEUZEY, J. Y., PONIKOWSKI, P. & RUTTEN, F. H. 2010. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 31, 2369-429.
- CAMM, A. J., LIP, G. Y., DE CATERINA, R., SAVELIEVA, I., ATAR, D., HOHNLOSER, S. H., HINDRICKS, G., KIRCHHOF, P., BAX, J. J., BAUMGARTNER, H., CECONI, C., DEAN, V., DEATON, C., FAGARD, R., FUNCK-BRENTANO, C., HASDAI, D., HOES, A., KNUUTI, J., KOLH, P., MCDONAGH, T., MOULIN, C., POPESCU, B. A., REINER, Z., SECHTEM, U., SIRNES, P. A., TENDERA, M., TORBICKI, A., VAHANIAN, A., WINDECKER, S., VARDAS, P., AL-ATTAR, N., ALFIERI, O., ANGELINI, A., BLOMSTROM-LUNDQVIST, C., COLONNA, P., DE SUTTER, J., ERNST, S., GOETTE, A., GORENEK, B., HATALA, R., HEIDBUCHEL, H., HELDAL, M., KRISTENSEN, S. D., LE HEUZEY, J. Y., MAVRAKIS, H., MONT, L., FILARDI, P. P., PONIKOWSKI, P., PRENDERGAST, B., RUTTEN, F. H., SCHOTTEN, U., VAN GELDER, I. C. & VERHEUGT, F. W. 2012. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation \* Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*.
- CHAMBERLAIN, A. M., AGARWAL, S. K., FOLSOM, A. R., SOLIMAN, E. Z., CHAMBLESS, L. E., CROW, R., AMBROSE, M. & ALONSO, A. 2011. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol*, 107, 85-91.

- CHAN, G. S., MIDDLETON, P. M., CELLER, B. G., WANG, L. & LOVELL, N. H. 2007. Change in pulse transit time and pre-ejection period during head-up tilt-induced progressive central hypovolaemia. *J Clin Monit Comput*, 21, 283-93.
- CHANG, C. M., WU, T. J., ZHOU, S., DOSHI, R. N., LEE, M. H., OHARA, T., FISHBEIN, M. C., KARAGUEUZIAN, H. S., CHEN, P. S. & CHEN, L. S. 2001. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing. *Circulation*, 103, 22-5.
- CHEN, S. A., HSIEH, M. H., TAI, C. T., TSAI, C. F., PRAKASH, V. S., YU, W. C., HSU, T. L., DING, Y. A. & CHANG, M. S. 1999. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation*, 100, 1879-86.
- CHEUNG, D. W. 1981. Pulmonary vein as an ectopic focus in digitalis-induced arrhythmia. *Nature*, 294, 582-4.
- CHRISTENSEN, K. & HENRIKSEN, O. 1983. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. An experimental study of sympathetic reflex control of subcutaneous blood flow in the hand. *Scand J Rheumatol*, 12, 263-7.
- COHEN, H., MATAR, M. A., KAPLAN, Z. & KOTLER, M. 1999. Power spectral analysis of heart rate variability in psychiatry. *Psychother Psychosom*, 68, 59-66.
- COUMEL, P. 1994. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J*, 15 Suppl A, 9-16.
- COUMEL, P. 1996. Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7, 999-1007.
- COWLEY, A. W., JR. 1992. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev*, 72, 231-300.
- DAMPNEY, R. A., COLEMAN, M. J., FONTES, M. A., HIROOKA, Y., HORIUCHI, J., LI, Y. W., POLSON, J. W., POTTS, P. D. & TAGAWA, T. 2002. Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 29, 261-8.
- DAOUD, E. G., BOGUN, F., GOYAL, R., HARVEY, M., MAN, K. C., STRICKBERGER, S. A. & MORADY, F. 1996. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation*, 94, 1600-6.
- DAS, R. R., SESHADRI, S., BEISER, A. S., KELLY-HAYES, M., AU, R., HIMALI, J. J., KASE, C. S., BENJAMIN, E. J., POLAK, J. F., O'DONNELL, C. J., YOSHITA, M., D'AGOSTINO, R. B., SR., DECARLI, C. & WOLF, P. A. 2008. Prevalence

- and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study. *Stroke*, 39, 2929-35.
- DIMMER, C., TAVERNIER, R., GJORGOV, N., VAN NOOTEN, G., CLEMENT, D. L. & JORDAENS, L. 1998. Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 82, 22-5.
- DISHMAN, R. K., NAKAMURA, Y., JACKSON, E. M. & RAY, C. A. 2003. Blood pressure and muscle sympathetic nerve activity during cold pressor stress: fitness and gender. *Psychophysiology*, 40, 370-80.
- DORIAN, P., JUNG, W., NEWMAN, D., PAQUETTE, M., WOOD, K., AYERS, G. M., CAMM, J., AKHTAR, M. & LUDERITZ, B. 2000. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol*, 36, 1303-9.
- DREXEL, T., EICKHOLT, C., MUHLSTEFF, J., RITZ, A., SIEKIERA, M., KIRMANOGLU, K., SCHULZE, V., SHIN, D. I., BALZER, J., RASSAF, T., KELM, M. & MEYER, C. 2013. Vagal heart rate control in patients with atrial fibrillation: impact of tonic activation of peripheral chemosensory function in heart failure. *Adv Exp Med Biol*, 755, 287-97.
- EDWARDS, J. L., VINCENT, A. M., CHENG, H. T. & FELDMAN, E. L. 2008. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*, 120, 1-34.
- ELVAN, A., WYLIE, K. & ZIPES, D. P. 1996. Pacing-induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs. Electrophysiological remodeling. *Circulation*, 94, 2953-60.
- ESLER, M. & KAYE, D. 2000a. Measurement of sympathetic nervous system activity in heart failure: the role of norepinephrine kinetics. *Heart Fail Rev*, 5, 17-25.
- ESLER, M. & KAYE, D. 2000b. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*, 35, S1-7.
- EWING, D. J., HUME, L., CAMPBELL, I. W., MURRAY, A., NEILSON, J. M. & CLARKE, B. F. 1980. Autonomic mechanisms in the initial heart rate response to standing. *J Appl Physiol*, 49, 809-14.
- FAREH, S., VILLEMAIRE, C. & NATTEL, S. 1998. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation*, 98, 2202-9.
- FINLEY, J. P., BONET, J. F. & WAXMAN, M. B. 1979. Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J Appl Physiol*, 47, 1218-22.

- FIORANELLI, M., PICCOLI, M., MILETO, G. M., SGRECCIA, F., AZZOLINI, P., RISA, M. P., FRANCARDELLI, R. L., VENTURINI, E. & PUGLISI, A. 1999. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22, 743-9.
- FORTIN, J., HABENBACHER, W., HELLER, A., HACKER, A., GRULLENBERGER, R., INNERHOFER, J., PASSATH, H., WAGNER, C., HAITCHI, G., FLOTZINGER, D., PACHER, R. & WACH, P. 2006a. Non-invasive beat-to-beat cardiac output monitoring by an improved method of transthoracic bioimpedance measurement. *Comput Biol Med*, 36, 1185-203.
- FORTIN, J., MARTE, W., GRULLENBERGER, R., HACKER, A., HABENBACHER, W., HELLER, A., WAGNER, C., WACH, P. & SKRABAL, F. 2006b. Continuous non-invasive blood pressure monitoring using concentrically interlocking control loops. *Comput Biol Med*, 36, 941-57.
- FOUAD, F. M., TARAIZI, R. C., FERRARIO, C. M., FIGHALY, S. & ALICANDRI, C. 1984. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol*, 246, H838-42.
- FREEMAN, R., SAUL, J. P., ROBERTS, M. S., BERGER, R. D., BROADBRIDGE, C. & COHEN, R. J. 1991. Spectral analysis of heart rate in diabetic autonomic neuropathy. A comparison with standard tests of autonomic function. *Arch Neurol*, 48, 185-90.
- FRITSCH, J. M., ECKBERG, D. L., GRAVES, L. D. & WALLIN, B. G. 1986. Arterial pressure ramps provoke linear increases of heart period in humans. *Am J Physiol*, 251, R1086-90.
- FROST, L., VESTERGAARD, P. & MOSEKILDE, L. 2004. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*, 164, 1675-8.
- FURNESS, J. B. 2006. The organisation of the autonomic nervous system: peripheral connections. *Auton Neurosci*, 130, 1-5.
- GAGLIARDI, M., RANDALL, W. C., BIEGER, D., WURSTER, R. D., HOPKINS, D. A. & ARMOUR, J. A. 1988. Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons. *Am J Physiol*, 255, H789-800.
- GENOVELY, H. & PFEIFER, M. A. 1988. RR-variation: the autonomic test of choice in diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 4, 255-71.

- GILLE, U. 2012. *Sympathetisches (rot) und parasympathetisches (blau) Nervensystem* [Online]. Wiki Commons. Available: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Gray839-d.png>. [Accessed].
- GO, A. S., HYLEK, E. M., PHILLIPS, K. A., CHANG, Y., HENAULT, L. E., SELBY, J. V. & SINGER, D. E. 2001. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*, 285, 2370-5.
- GODDEN, J. O., ROTH, G. M. & HINES, E. A., JR. 1955. The changes in the intra-arterial pressure during immersion of the hand in ice-cold water. *Circulation*, 12, 963-73.
- GOLE, Y., GARGNE, O., COULANGE, M., STEINBERG, J. G., BOUHADDI, M., JAMMES, Y., REGNARD, J. & BOUSSUGES, A. 2011. Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing. *Eur J Appl Physiol*, 111, 937-46.
- GOMES, J. A., KANG, P. S., MATHESON, M., GOUGH, W. B., JR. & EL-SHERIF, N. 1981. Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation. *Circulation*, 63, 80-6.
- GRATZE, G., RUDNICKI, R., URBAN, W., MAYER, H., SCHLOGL, A. & SKRABAL, F. 2005. Hemodynamic and autonomic changes induced by Ironman: prediction of competition time by blood pressure variability. *J Appl Physiol*, 99, 1728-35.
- GRAY, H. (ed.) 1918. *Anatomy of the Human Body*, Philadelphia: Lea & Febiger.
- GUO, Y. P., MCLEOD, J. G. & BAVERSTOCK, J. 1987. Pathological changes in the vagus nerve in diabetes and chronic alcoholism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 50, 1449-53.
- GUZZETTI, S., SIGNORINI, M. G., COGLIATI, C., MEZZETTI, S., PORTA, A., CERUTTI, S. & MALLIANI, A. 1996. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc Res*, 31, 441-6.
- HAISSAGUERRE, M., JAIS, P., SHAH, D. C., TAKAHASHI, A., HOCINI, M., QUINIOU, G., GARRIGUE, S., LE MOUROUX, A., LE METAYER, P. & CLEMENTY, J. 1998. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*, 339, 659-66.
- HAMILTON, J., MOODIE, D. & LEVY, J. 1979. The use of the diving reflex to terminate supraventricular tachycardia in a 2-week-old infant. *Am Heart J*, 97, 371-4.

- HEATH, M. E. & DOWNEY, J. A. 1990. The cold face test (diving reflex) in clinical autonomic assessment: methodological considerations and repeatability of responses. *Clin Sci (Lond)*, 78, 139-47.
- HEERINGA, J., VAN DER KUIP, D. A., HOFMAN, A., KORS, J. A., VAN HERPEN, G., STRICKER, B. H., STIJNEN, T., LIP, G. Y. & WITTEMAN, J. C. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27, 949-53.
- HEISTAD, D. D., ABOUND, F. M. & ECKSTEIN, J. W. 1968. Vasoconstrictor response to simulated diving in man. *J Appl Physiol*, 25, 542-9.
- HENNERSDORF, M. G., HILLEBRAND, S., PERINGS, C. & STRAUER, B. E. 2001. Chemoreflexsensitivity in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*, 3, 679-84.
- HENNERSDORF, M. G., NIEBCH, V., PERINGS, C. & STRAUER, B. E. 2002. Chemoreflex sensitivity as a predictor of arrhythmia relapse in ICD recipients. *Int J Cardiol*, 86, 169-75.
- HENRIKSEN, O., AMTORP, O., FARIS, I. & AGERSKOV, K. 1983. Evidence for a local sympathetic venoarteriolar "reflex" in the dog hindleg. *Circ Res*, 52, 534-42.
- HERWEG, B., DALAL, P., NAGY, B. & SCHWEITZER, P. 1998. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 82, 869-74.
- HILZ, M. J., AXELROD, F. B., BRAESKE, K. & STEMPER, B. 2002. Cold pressor test demonstrates residual sympathetic cardiovascular activation in familial dysautonomia. *J Neurol Sci*, 196, 81-9.
- HILZ, M. J. & DUTSCH, M. 2006. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*, 33, 6-20.
- HILZ, M. J., STEMPER, B., SAUER, P., HAERTL, U., SINGER, W. & AXELROD, F. B. 1999. Cold face test demonstrates parasympathetic cardiac dysfunction in familial dysautonomia. *Am J Physiol*, 276, R1833-9.
- HINES JR., E. A. & BROWN, G. E. 1936. The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *American Heart Journal*, 11, 1-9.
- HNATKOVA, K., WAKTARE, J. E., SOPHER, S. M., MURGATROYD, F. D., BAIYAN, X., CAMM, A. J. & MALIK, M. 1998. A relationship between fluctuations in heart rate and the duration of subsequent episodes of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 181-5.

- HOFFMANN, E., SULKE, N., EDVARDSSON, N., RUITER, J., LEWALTER, T., CAPUCCI, A., SCHUCHERT, A., JANKO, S. & CAMM, J. 2006. New insights into the initiation of atrial fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual analysis of the spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker features. *Circulation*, 113, 1933-41.
- HOGUE, C. W., JR., DOMITROVICH, P. P., STEIN, P. K., DESPOTIS, G. D., RE, L., SCHUESSLER, R. B., KLEIGER, R. E. & ROTTMAN, J. N. 1998. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 98, 429-34.
- HUANG, J. L., WEN, Z. C., LEE, W. L., CHANG, M. S. & CHEN, S. A. 1998. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 66, 275-83.
- JAMES, M. A., ROBINSON, T. G. & POTTER, J. F. 2001. The effect of systemic blood pressure on cardio-vascular reflexes in elderly subjects. *Clin Physiol*, 21, 67-76.
- JÄNIG, W. 2006. *Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis*, Cambridge, Cambridge University Press.
- JENSEN, T. J., HAARBO, J., PEHRSON, S. M. & THOMSEN, B. 2004. Impact of premature atrial contractions in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 27, 447-52.
- JONS, C., RAATIKAINEN, P., GANG, U. J., HUIKURI, H. V., JOERGENSEN, R. M., JOHANNESSEN, A., DIXEN, U., MESSIER, M., MCNITT, S. & THOMSEN, P. E. 2010. Autonomic dysfunction and new-onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a CARISMA substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21, 983-90.
- KAMEN, P. W., KRUM, H. & TONKIN, A. M. 1996. Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)*, 91, 201-8.
- KANNEL, W. B., WOLF, P. A., BENJAMIN, E. J. & LEVY, D. 1998. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol*, 82, 2N-9N.
- KAPA, S., VENKATACHALAM, K. L. & ASIRVATHAM, S. J. 2010. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev*, 18, 275-84.

- KARDOS, A., WATTERICH, G., DE MENEZES, R., CSANADY, M., CASADEI, B. & RUDAS, L. 2001. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension*, 37, 911-6.
- KHURANA, R. K. 2007. Cold face test: adrenergic phase. *Clin Auton Res*, 17, 211-6.
- KHURANA, R. K., WATABIKI, S., HEBEL, J. R., TORO, R. & NELSON, E. 1980. Cold face test in the assessment of trigeminal-brainstem-vagal function in humans. *Ann Neurol*, 7, 144-9.
- KHURANA, R. K. & WU, R. 2006. The cold face test: a non-baroreflex mediated test of cardiac vagal function. *Clin Auton Res*, 16, 202-7.
- KIRCHHOF, P., AURICCHIO, A., BAX, J., CRIJNS, H., CAMM, J., DIENER, H. C., GOETTE, A., HINDRICKS, G., HOHNLOSER, S., KAPPENBERGER, L., KUCK, K. H., LIP, G. Y., OLSSON, B., MEINERTZ, T., PRIORI, S., RAVENS, U., STEINBECK, G., SVERNHAGE, E., TIJSSEN, J., VINCENT, A. & BREITHARDT, G. 2007. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace*, 9, 1006-23.
- KLEIGER, R. E., MILLER, J. P., BIGGER, J. T., JR. & MOSS, A. J. 1987. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 256-62.
- KRISTENSSON, K., NORDBORG, C., OLSSON, Y. & SOURANDER, P. 1971. Changes in the vagus nerve in diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Scand A*, 79, 684-5.
- LA ROVERE, M. T., PINNA, G. D. & RACZAK, G. 2008. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 13, 191-207.
- LAHIRI, S., MOKASHI, A., MULLIGAN, E. & NISHINO, T. 1981. Comparison of aortic and carotid chemoreceptor responses to hypercapnia and hypoxia. *J Appl Physiol*, 51, 55-61.
- LANFRANCHI, P. A. & SOMERS, V. K. 2002. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 283, R815-26.
- LEE, J. M. & KALMAN, J. M. 2012. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: two sides of the same coin? *Europace*.
- LEVY, M. N., DEGEEST, H. & ZIESKE, H. 1966. Effects of respiratory center activity on the heart. *Circ Res*, 18, 67-78.

- LOK, N. S. & LAU, C. P. 1998. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 386-95.
- LOVALLO, W. 1975. The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*, 12, 268-82.
- LUND, V. E., KENTALA, E., SCHEININ, H., KLOSSNER, J., HELENIUS, H., SARIOLA-HEINONEN, K. & JALONEN, J. 1999. Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia. *Acta Physiol Scand*, 167, 29-35.
- MAKIKALLIO, T. H., HUIKURI, H. V., HINTZE, U., VIDEBAEK, J., MITRANI, R. D., CASTELLANOS, A., MYERBURG, R. J. & MOLLER, M. 2001. Fractal analysis and time- and frequency-domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 87, 178-82.
- MAKIKALLIO, T. H., KOISTINEN, J., JORDAENS, L., TULPPO, M. P., WOOD, N., GOLOSARSKY, B., PENG, C. K., GOLDBERGER, A. L. & HUIKURI, H. V. 1999. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts. *Am J Cardiol*, 83, 880-4.
- MALIK, M. & CAMM, A. J. 1993. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol*, 72, 821-2.
- MALLIANI, A., PAGANI, M., LOMBARDI, F. & CERUTTI, S. 1991. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*, 84, 482-92.
- MEDI, C., TEH, A. W., ROBERTS-THOMSON, K., MORTON, J. B., KISTLER, P. M. & KALMAN, J. M. 2012. Right Atrial Remodeling is More Advanced in Patients with Atrial Flutter Than with Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*.
- MEYER, C., MORREN, G., MUEHLSTEFF, J., HEISS, C., LAUER, T., SCHAUERTE, P., RASSAF, T., PURERFELLNER, H. & KELM, M. 2011. Predicting neurally mediated syncope based on pulse arrival time: algorithm development and preliminary results. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 22, 1042-8.
- MEYER, C., RANA, O. R., SAYGILI, E., OZUYAMAN, B., LATZ, K., RASSAF, T., KELM, M. & SCHAUERTE, P. 2010. Hyperoxic chemoreflex sensitivity is impaired in patients with neurocardiogenic syncope. *Int J Cardiol*, 142, 38-43.
- MEYER, C., SCHUELLER, P., BALZER, J., LAUER, T., WESTENFELD, R., SCHAUERTE, P., HENNERSDORF, M., STEINER, S., KELM, M. & RASSAF, T. 2009. Sympathetic hyperactivity influences chemosensor function in patients with end-stage renal disease. *Eur J Med Res*, 14 Suppl 4, 151-5.

- MILONE, S. D., NEWTON, G. E. & PARKER, J. D. 1999. Hemodynamic and biochemical effects of 100% oxygen breathing in humans. *Can J Physiol Pharmacol*, 77, 124-30.
- MOE, G. K. & ABILDSKOV, J. A. 1959. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, 58, 59-70.
- MONTANO, N., COGLIATI, C., PORTA, A., PAGANI, M., MALLIANI, A., NARKIEWICZ, K., ABOUD, F. M., BIRKETT, C. & SOMERS, V. K. 1998. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation*, 98, 1394-9.
- MOUROT, L., BOUHADDI, M., GANDELIN, E., CAPPELLE, S., NGUYEN, N. U., WOLF, J. P., ROUILLON, J. D., HUGHSON, R. & REGNARD, J. 2007. Conditions of autonomic reciprocal interplay versus autonomic co-activation: effects on non-linear heart rate dynamics. *Auton Neurosci*, 137, 27-36.
- MOUROT, L., BOUHADDI, M. & REGNARD, J. 2009. Effects of the cold pressor test on cardiac autonomic control in normal subjects. *Physiol Res*, 58, 83-91.
- MUEHLSTEFF, J., AUBERT, X. L. & SCHUETT, M. 2006. Cuffless estimation of systolic blood pressure for short effort bicycle tests: the prominent role of the pre-ejection period. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 5088-92.
- NABAUER, M., GERTH, A., LIMBOURG, T., SCHNEIDER, S., OEFF, M., KIRCHHOF, P., GOETTE, A., LEWALTER, T., RAVENS, U., MEINERTZ, T., BREITHARDT, G. & STEINBECK, G. 2009. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, 11, 423-34.
- NACCARELLI, G. V., VARKER, H., LIN, J. & SCHULMAN, K. L. 2009. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 104, 1534-9.
- NEUMANN, J., LIGTENBERG, G., KLEIN, II, KOOMANS, H. A. & BLANKESTIJN, P. J. 2004. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*, 65, 1568-76.
- NEUROLOGY, T. C. C. O. T. A. A. S. A. T. A. A. O. 1996. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology*, 46, 1470.
- NIEUWLAAT, R., CAPUCCI, A., CAMM, A. J., OLSSON, S. B., ANDRESEN, D., DAVIES, D. W., COBBE, S., BREITHARDT, G., LE HEUZEY, J. Y., PRINS, M. H., LEVY, S. & CRIJNS, H. J. 2005. Atrial fibrillation management: a prospective

- survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*, 26, 2422-34.
- NISKANEN, J. P., TARVAINEN, M. P., RANTA-AHO, P. O. & KARJALAINEN, P. A. 2004. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed*, 76, 73-81.
- O'BRIEN, I. A., O'HARE, P. & CORRALL, R. J. 1986. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*, 55, 348-54.
- O'REGAN, R. G. 1977. Control of carotid body chemoreceptors by autonomic nerves. *Ir J Med Sci*, 146, 199-205.
- PAGANI, M., LOMBARDI, F., GUZZETTI, S., RIMOLDI, O., FURLAN, R., PIZZINELLI, P., SANDRONE, G., MALFATTO, G., DELL'ORTO, S., PICCALUGA, E. & ET AL. 1986. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*, 59, 178-93.
- PANG, C. C. 2001. Autonomic control of the venous system in health and disease: effects of drugs. *Pharmacol Ther*, 90, 179-230.
- PARATI, G., DI RIENZO, M., BERTINIERI, G., POMIDOSSI, G., CASADEI, R., GROPELLI, A., PEDOTTI, A., ZANCHETTI, A. & MANCIA, G. 1988. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. *Hypertension*, 12, 214-22.
- PARATI, G., DI RIENZO, M. & MANCIA, G. 2000. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens*, 18, 7-19.
- PARATI, G., FRATTOLA, A., DI RIENZO, M., CASTIGLIONI, P., PEDOTTI, A. & MANCIA, G. 1995. Effects of aging on 24-h dynamic baroreceptor control of heart rate in ambulant subjects. *Am J Physiol*, 268, H1606-12.
- PARLOW, J., VIALE, J. P., ANNAT, G., HUGHSON, R. & QUINTIN, L. 1995. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*, 25, 1058-68.
- PASGAARD, T., STANKEVICIUS, E., JORGENSEN, M. M., OSTERGAARD, L., SIMONSEN, U. & FROBERT, O. 2007. Hyperoxia reduces basal release of nitric oxide and contracts porcine coronary arteries. *Acta Physiol (Oxf)*, 191, 285-96.
- PATTERSON, E., PO, S. S., SCHERLAG, B. J. & LAZZARA, R. 2005. Triggered firing in pulmonary veins initiated by in vitro autonomic nerve stimulation. *Heart Rhythm*, 2, 624-31.

- PAUZA, D. H., SKRIPKA, V., PAUZIENE, N. & STROPUS, R. 2000. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*, 259, 353-82.
- PAYNE, R. A., SYMEONIDES, C. N., WEBB, D. J. & MAXWELL, S. R. 2006. Pulse transit time measured from the ECG: an unreliable marker of beat-to-beat blood pressure. *J Appl Physiol*, 100, 136-41.
- PENAZ, J., VOIGT, A. & TEICHMANN, W. 1976. [Contribution to the continuous indirect blood pressure measurement]. *Z Gesamte Inn Med*, 31, 1030-3.
- PENG, C. K., HAVLIN, S., STANLEY, H. E. & GOLDBERGER, A. L. 1995. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*, 5, 82-7.
- PERSSON, P. B. 1996. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev*, 76, 193-244.
- PFEIFER, M. A., JUNG, S., CRAIN, G. & SCHUMER, M. 1993. Autonomic neuropathy. *Diabet Med*, 10 Suppl 2, 70S-73S.
- PIKKUJAMSA, S. M., MAKIKALLIO, T. H., SOURANDER, L. B., RAIHA, I. J., PUUKKA, P., SKYTТА, J., PENG, C. K., GOLDBERGER, A. L. & HUIKURI, H. V. 1999. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence : comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*, 100, 393-9.
- PO, S. S., SCHERLAG, B. J., YAMANASHI, W. S., EDWARDS, J., ZHOU, J., WU, R., GENG, N., LAZZARA, R. & JACKMAN, W. M. 2006. Experimental model for paroxysmal atrial fibrillation arising at the pulmonary vein-atrial junctions. *Heart Rhythm*, 3, 201-8.
- RAJENDRA ACHARYA, U., PAUL JOSEPH, K., KANNATHAL, N., LIM, C. M. & SURI, J. S. 2006. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*, 44, 1031-51.
- RANDALL, W. C., ARMOUR, J. A., GEIS, W. P. & LIPPINCOTT, D. B. 1972. Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves. *Fed Proc*, 31, 1199-208.
- RASSAF, T., SCHUELLER, P., WESTENFELD, R., FLOEGE, J., EICKHOLT, C., HENNERSDORF, M., MERX, M. W., SCHAUERTE, P., KELM, M. & MEYER, C. 2012. Peripheral chemosensor function is blunted in moderate to severe chronic kidney disease. *Int J Cardiol*, 155, 201-5.
- RASSAF, T., WESTENFELD, R., BALZER, J., LAUER, T., MERX, M., FLOEGE, J., STEINER, S., HEISS, C., KELM, M. & MEYER, C. 2010. Modulation of

- peripheral chemoreflex by neurohumoral adaptations after kidney transplantation. *Eur J Med Res*, 15 Suppl 2, 83-7.
- RAVELLI, F. & ALLESSIE, M. 1997. Effects of atrial dilatation on refractory period and vulnerability to atrial fibrillation in the isolated Langendorff-perfused rabbit heart. *Circulation*, 96, 1686-95.
- REYNERS, A. K., TIO, R. A., VLUTTERS, F. G., VAN DER WOUDE, G. F., REITSMA, W. D. & SMIT, A. J. 2000. Re-evaluation of the cold face test in humans. *Eur J Appl Physiol*, 82, 487-92.
- RICHMAN, J. S. & MOORMAN, J. R. 2000. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 278, H2039-49.
- RICHTER, D. W., BALLANYI, K. & SCHWARZACHER, S. 1992. Mechanisms of respiratory rhythm generation. *Curr Opin Neurobiol*, 2, 788-93.
- RUBANYI, G. M. & VANHOUTTE, P. M. 1986. Superoxide anions and hyperoxia inactivate endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*, 250, H822-7.
- RYAN, C., HOLLENBERG, M., HARVEY, D. B. & GWYNN, R. 1976. Impaired parasympathetic responses in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 37, 1013-8.
- SAYINALP, S., SOZEN, T. & OZDOGAN, M. 1994. Cold pressor test in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*, 26, 21-8.
- SCHELEGLE, E. S. & GREEN, J. F. 2001. An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *Respir Physiol*, 125, 17-31.
- SCHERLAG, B. J., YAMANASHI, W., PATEL, U., LAZZARA, R. & JACKMAN, W. M. 2005. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, 45, 1878-86.
- SCHMIDT, R. F. & LANG, F. 2007. *Physiologie des Menschen*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- SEALS, D. R., JOHNSON, D. G. & FREGOSI, R. F. 1991. Hyperoxia lowers sympathetic activity at rest but not during exercise in humans. *Am J Physiol*, 260, R873-8.
- SHENG, X., SCHERLAG, B. J., YU, L., LI, S., ALI, R., ZHANG, Y., FU, G., NAKAGAWA, H., JACKMAN, W. M., LAZZARA, R. & PO, S. S. 2011. Prevention and reversal of atrial fibrillation inducibility and autonomic remodeling by low-level vagosympathetic nerve stimulation. *J Am Coll Cardiol*, 57, 563-71.
- SHIBAHARA, N., MATSUDA, H., UMENO, K., SHIMADA, Y., ITOH, T. & TERASAWA, K. 1996. The responses of skin blood flow, mean arterial pressure

- and R-R interval induced by cold stimulation with cold wind and ice water. *J Auton Nerv Syst*, 61, 109-15.
- SHIELDS, R. W., JR. 2009. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med*, 76 Suppl 2, S37-40.
- SHIN, D. G., YOO, C. S., YI, S. H., BAE, J. H., KIM, Y. J., PARK, J. S. & HONG, G. R. 2006. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. *Circ J*, 70, 94-9.
- SINGH, S., JOHNSON, P. I., LEE, R. E., ORFEI, E., LONCHYNA, V. A., SULLIVAN, H. J., MONTOYA, A., TRAN, H., WEHRMACHER, W. H. & WURSTER, R. D. 1996. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 112, 943-53.
- SMITH, D. C. 1970. Synaptic sites in sympathetic and vagal cardioaccelerator nerves of the dog. *Am J Physiol*, 218, 1618-23.
- SMITH, S. A. 1982. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 285, 1599-601.
- SOPHER, S. M., HNATKOVA, K., WAKTARE, J. E., MURGATROYD, F. D., CAMM, A. J. & MALIK, M. 1998. Circadian variation in atrial fibrillation in patients with frequent paroxysms. *Pacing Clin Electrophysiol*, 21, 2445-9.
- STAMBOULIS, E., KATSAROS, N., KOUTSIS, G., IAKOVIDOU, H., GIANNAKOPOULOU, A. & SIMINTZI, I. 2006. Clinical and subclinical autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 33, 78-84.
- STEIN, P. K., KLEIGER, R. E. & ROTTMAN, J. N. 1997. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Am J Cardiol*, 80, 302-5.
- STEWART, S., HART, C. L., HOLE, D. J. & MCMURRAY, J. J. 2001. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, 86, 516-21.
- STILES, M. K., JOHN, B., WONG, C. X., KUKLIK, P., BROOKS, A. G., LAU, D. H., DIMITRI, H., ROBERTS-THOMSON, K. C., WILSON, L., DE SCISCIO, P., YOUNG, G. D. & SANDERS, P. 2009. Paroxysmal lone atrial fibrillation is associated with an abnormal atrial substrate: characterizing the "second factor". *J Am Coll Cardiol*, 53, 1182-91.

- SUNDKVIST, G., ALMER, L. & LILJA, B. 1979. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J*, 1, 924-5.
- SUNDLOF, G. & WALLIN, B. G. 1978. Human muscle nerve sympathetic activity at rest. Relationship to blood pressure and age. *J Physiol*, 274, 621-37.
- TAN, A. Y., ZHOU, S., OGAWA, M., SONG, J., CHU, M., LI, H., FISHBEIN, M. C., LIN, S. F., CHEN, L. S. & CHEN, P. S. 2008. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*, 118, 916-25.
- TARVAINEN, M. P., NISKANEN, J. P., LIPPONEN, J. A., RANTA-AHO, P. O. & KARJALAINEN, P. A. 2008. Kubios HRV - A Software for Advanced Heart Rate Variability Analysis. *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering*. Belgien, Antwerpen: IFMBE Proceedings 22.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY, A. T. N. A. S. O. P. A. E. 1996. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*, 17, 354-81.
- TEH, A. W., KISTLER, P. M., LEE, G., MEDI, C., HECK, P. M., SPENCE, S. J., SPARKS, P. B., MORTON, J. B. & KALMAN, J. M. 2012. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 23, 232-8.
- THOMASETH, K., COBELLI, C., BELLAVERE, F., BALZANI, I., DE MASI, G., BAX, G. & CARENZA, P. 1990. Heart rate spectral analysis for assessing autonomic regulation in diabetic patients. *J Auton Nerv Syst*, 30 Suppl, S169-71.
- THOMSON, A. J., DRUMMOND, G. B., WARING, W. S., WEBB, D. J. & MAXWELL, S. R. 2006. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function. *J Appl Physiol*, 101, 809-16.
- THRALL, G., LANE, D., CARROLL, D. & LIP, G. Y. 2006. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 119, 448 e1-19.
- TONKIN, A. L. & WING, L. M. 1994. Effects of age and isolated systolic hypertension on cardiovascular reflexes. *J Hypertens*, 12, 1083-8.
- TULPPO, M. P., KIVINIEMI, A. M., HAUTALA, A. J., KALLIO, M., SEPPANEN, T., MAKIKALLIO, T. H. & HUIKURI, H. V. 2005. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation*, 112, 314-9.
- TULPPO, M. P., MAKIKALLIO, T. H., TAKALA, T. E., SEPPANEN, T. & HUIKURI, H. V. 1996. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*, 271, H244-52.

- VAN DEN BERG, M. P., HASSINK, R. J., BALJE-VOLKERS, C. & CRIJNS, H. J. 2003. Role of the autonomic nervous system in vagal atrial fibrillation. *Heart*, 89, 333-5.
- VAN DEN BERG, M. P., HASSINK, R. J., TUINENBURG, A. E., LEFRANDT, J. D., DE KAM, P. J. & CRIJNS, H. J. 2001a. Impaired autonomic function predicts dizziness at onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 81, 175-80.
- VAN DEN BERG, M. P., HASSINK, R. J., TUINENBURG, A. E., VAN SONDEREN, E. F., LEFRANDT, J. D., DE KAM, P. J., VAN GELDER, I. C., SMIT, A. J., SANDERMAN, R. & CRIJNS, H. J. 2001b. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. *Eur Heart J*, 22, 247-53.
- VAN STEE, E. W. 1978. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect*, 26, 151-8.
- VAN WAGONER, D. R., POND, A. L., LAMORGESE, M., ROSSIE, S. S., MCCARTHY, P. M. & NERBONNE, J. M. 1999. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*, 85, 428-36.
- VICTOR, R. G., LEIMBACH, W. N., JR., SEALS, D. R., WALLIN, B. G. & MARK, A. L. 1987. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*, 9, 429-36.
- VIKMAN, S., MAKIKALLIO, T. H., YLI-MAYRY, S., PIKKUJAMSA, S., KOIVISTO, A. M., REINIKAINEN, P., AIRAKSINEN, K. E. & HUIKURI, H. V. 1999. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 100, 2079-84.
- VINCENTI, A., BRAMBILLA, R., FUMAGALLI, M. G., MEROLA, R. & PEDRETTI, S. 2006. Onset mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter monitoring. *Europace*, 8, 204-10.
- VINIK, A. I. & ZIEGLER, D. 2007. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 115, 387-97.
- VON HOMEYER, P. & SCHWINN, D. A. 2011. Pharmacogenomics of beta-adrenergic receptor physiology and response to beta-blockade. *Anesth Analg*, 113, 1305-18.
- WAKTARE, J. E., HNATKOVA, K., SOPHER, S. M., MURGATROYD, F. D., GUO, X., CAMM, A. J. & MALIK, M. 2001. The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial fibrillation. *Eur Heart J*, 22, 333-9.
- WARING, W. S., THOMSON, A. J., ADWANI, S. H., ROSSEEL, A. J., POTTER, J. F., WEBB, D. J. & MAXWELL, S. R. 2003. Cardiovascular effects of acute oxygen administration in healthy adults. *J Cardiovasc Pharmacol*, 42, 245-50.

- WEBBER, C. L., JR. & ZBILUT, J. P. 1994. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol*, 76, 965-73.
- WEIMER, L. H. 2010. Autonomic testing: common techniques and clinical applications. *Neurologist*, 16, 215-22.
- WEISE, F., LAUDE, D., GIRARD, A., ZITOUN, P., SICHE, J. P. & ELGHOZI, J. L. 1993. Effects of the cold pressor test on short-term fluctuations of finger arterial blood pressure and heart rate in normal subjects. *Clin Auton Res*, 3, 303-10.
- WIELING, W., SMIT, A. A., DE JONG-DE VOS VAN STEENWIJK, C. C., VAN LIESHOUT, J. J. & KAREMAKER, J. M. 1997. Pathophysiological mechanisms underlying vasovagal syncope in young subjects. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20, 2034-8.
- WIELING, W. & VAN LIESHOUT, J. J. 1993. Investigation and treatment of autonomic circulatory failure. *Curr Opin Neurol Neurosurg*, 6, 537-43.
- WIJFFELS, M. C., KIRCHHOF, C. J., DORLAND, R. & ALLESSIE, M. A. 1995. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation*, 92, 1954-68.
- WILDENTHAL, K., LESHIN, S. J., ATKINS, J. M. & SKELTON, C. L. 1975. The diving reflex used to treat paroxysmal atrial tachycardia. *Lancet*, 1, 12-4.
- WIRCH, J. L., WOLFE, L. A., WEISSGERBER, T. L. & DAVIES, G. A. 2006. Cold pressor test protocol to evaluate cardiac autonomic function. *Appl Physiol Nutr Metab*, 31, 235-43.
- WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1987. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 147, 1561-4.
- WOOD, D. L., SHEPS, S. G., ELVEBACK, L. R. & SCHIRGER, A. 1984. Cold pressor test as a predictor of hypertension. *Hypertension*, 6, 301-6.
- YATSU, F. M. & SHALTONI, H. M. 2004. Implications of silent strokes. *Curr Atheroscler Rep*, 6, 307-13.
- YEH, Y. H., BURSTEIN, B., QI, X. Y., SAKABE, M., CHARTIER, D., COMTOIS, P., WANG, Z., KUO, C. T. & NATTEL, S. 2009. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome. *Circulation*, 119, 1576-85.
- ZIEGLER, D., LAUX, G., DANNEHL, K., SPULER, M., MUHLEN, H., MAYER, P. & GRIES, F. A. 1992. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related

normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*, 9, 166-75.

ZIMMERMANN, M. & KALUSCHE, D. 2001. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12, 285-91.

ZUPERKU, E. J., HOPP, F. A. & KAMPINE, J. P. 1982. Central integration of pulmonary stretch receptor input in the control of expiration. *J Appl Physiol*, 52, 1296-315.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich herzlichst bei jedem einzelnen Beteiligten, der mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt hat.

Mein besonderer und größter Dank gilt dabei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian Meyer. Erst seine Idee ermöglichte die Entstehung und Umsetzung dieses Projekts. Durch seine engagierte Betreuung leitete er mich mit viel Aufwand durch Einarbeitung, Datenerhebung, Verfassung und Korrektur. Seine kompetente Anleitung und sein kritisches Denken prägte er meinen medizinischen Werdegang immens.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. med. Christian Eickholt für seine immer präzise und ausgezeichnete Unterstützung bei Fragen und Korrekturen. Ich konnte mich jederzeit an ihn wenden. Für die Synchronisation meiner Daten sowie für seine tatkräftige Unterstützung möchte ich Herrn Jens Mühlsteff danken.

Hervorheben möchte ich auch Frau Sandy Gläser und Frau Evelyn Cettolin für ihre intensive und freundliche Hilfe. Danken möchte ich auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm als Direktor der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Universitätsklinik Düsseldorf und allen weiteren Ärzten und Mitarbeitern der Abteilung für die effektive Unterstützung bei der Patientensuche.

Allen Patienten und Probanden danke ich für die Teilnahme und Einsatzbereitschaft, ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein herzlichster Dank gehört auch meinen Eltern, die mir jederzeit mit Rat und Tat unterstützend und motivierend bei Seite gestanden haben.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

01.07.2014, Thomas Drexel

---

Datum, Unterschrift