

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Malte Kelm

Mobile Elektrokardiogrammanalyse zur Unterstützung der Therapie
von Vorhofflimmern in der Blanking Periode nach katheterbasierter
Therapie

Dissertation

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

vorgelegt von
Anna Siegel-Kianer

2026

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: Prof. Dr. med. Christian Meyer

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. med. Alexander Assmann

Zusammenfassung

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung und geht mit einer erhöhten Mortalität, Morbidität und reduzierten Lebensqualität (QoL) einher. Die Katheterablation ist zunehmend die Therapie der Wahl. VHF-Rezidive treten gehäuft in der Einheilphase (*Blanking Periode*) nach Ablation auf und können Patienten verunsichern, obwohl sie den Therapieerfolg nicht direkt bestimmen. Ihr Einfluss auf die QoL ist kaum untersucht. Neue mobile Elektrokardiogramme (EKGs) ermöglichen im Gegensatz zu klassischen Langzeit-EKGs wochenlange, symptomorientierte Messungen mit sofortiger, patientenverständlicher Auswertung. Trotz wachsender Relevanz ist ihr Einfluss auf die subjektive Kontrolle, Rhythmuswahrnehmung und das Therapieerleben unklar. Diese Arbeit analysierte prospektiv die Assoziation zwischen VHF-Rezidiven während der Blanking Periode, dem autonomen Nervensystem, der QoL und inflammatorischen sowie neurotrophen Blutparametern. 30 Patienten mit paroxysmalem VHF wurden nach Ablation angewiesen, 2× täglich und bei Symptomen ein mobiles EKG zu schreiben, um eine hohe zeitliche Auflösung zu gewährleisten. Die Herzfrequenzvariabilität (HRV), die QoL (5 standardisierte Fragebögen) und Blutparameter wurden vor und 90 Tage nach Ablation erfasst. 16/30 Patienten zeigten ≥ 1 VHF-Episode mit einem medianen VHF-Anteil von 5.9% pro Patient und 9.2% aller 4868 EKGs. Die meisten Rezidive traten in der ersten Woche (75%), am häufigsten an Tag 5 (50%), auf. Patienten mit VHF wiesen eine höhere Adhärenz zum EKG-Protokoll als Patienten im konstanten Sinusrhythmus (SR) ($p=0.0267$) auf. In der HRV-Analyse nach Ablation hatten nur Patienten im SR unter Atemmodulation einen Anstieg von SDNN ($p=0.0061$) und LF/HF ($p=0.0398$) als Marker sympathisch-parasympathischer Balance. Die Ablation erhöhte die QoL bei allen, Vitalität ($p=0.0081$) und Allgemeinbefinden ($p=0.0051$) stiegen nur bei Patienten im SR. Bei beiden Gruppen stieg das proinflammatorische IL-6, β -NGF als Surrogat-Indikator neuronaler Regeneration nur bei Patienten im SR ($p=0.0156$). Zusammenfassend wurde der Einsatz mobiler EKGs gut akzeptiert, besonders von Patienten mit VHF-Rezidiven, was auf ein höheres Kontrollbedürfnis und aktives Krankheitsmanagement deutet. Ihre frühzeitige Nutzung erlaubt eine einfache, zugängliche Symptom-Rhythmus-Kontrolle. Während Patienten im SR ein adaptiveres Nervensystem zeigten, fand sich bei jenen mit VHF-Rezidiven eine Dysbalance. Die HRV und neurotrophe Marker könnten somit künftig als Prädiktoren für den Therapieerfolg dienen.

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia and associated with increased mortality, morbidity, and reduced quality of life (QoL). Nowadays, catheter ablation is emerging as the treatment of choice. AF recurrences frequently occur during the healing phase (blanking period) after ablation and cause uncertainty in many patients, even though they do not directly determine the treatment success. Their impact on QoL has hardly been studied. Unlike traditional Holter electrocardiograms (ECGs), novel mobile ECGs enable weeks of symptom-oriented measurements with immediate evaluation which is understandable to patients. Despite their growing relevance, their impact on subjective control, rhythm perception, and treatment experience is unclear. This study prospectively analyzed the association between AF recurrence during the blanking period, the autonomic nervous system, QoL, and inflammatory and neurotrophic blood parameters. Thirty patients with paroxysmal AF were instructed to perform a mobile ECG twice daily during the BP and when symptoms occurred to ensure high temporal resolution. Heart rate variability (HRV), QoL (5 standardized questionnaires), and blood parameters were measured before and 90 days after ablation. 16/30 patients experienced ≥ 1 AF episode with a median AF proportion of 5.9% per patient and 9.2% of all 4868 ECGs. Most recurrences occurred during the first week (75%), most frequently on day 5 (50%). Patients with AF showed higher adherence to the ECG protocol than patients in constant sinus rhythm (SR) ($p=0.0267$). In the HRV analysis after ablation, only patients in SR demonstrated an increase in SDNN ($p=0.0061$) and LF/HF ($p=0.0398$) under respiratory modulation as markers of sympathetic-parasympathetic balance. Catheter ablation improved QoL in all patients, but vitality ($p=0.0081$) and general well-being ($p=0.0051$) increased only in patients in constant SR. Both groups showed a rise in proinflammatory IL-6, while β -NGF as a surrogate indicator of neural regeneration increased only in patients in SR ($p=0.0156$). In summary, the use of mobile ECGs was well accepted, especially by patients with recurrent AF, indicating a greater need for control and active disease management. Their early use enables simple, accessible symptom-rhythm control. While patients in SR exhibited a more adaptive autonomic nervous system, those with AF recurrences demonstrated an imbalance. Therefore, HRV parameters and neurotrophic markers may serve as predictors of therapeutic success in the future.

Abkürzungsverzeichnis

ACE	<i>Angiotensin converting enzyme</i>	ms	Millisekunde
ANS	Autonomes Nervensystem	n	Anzahl
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor	N	<i>Nervus</i> = Nerv
BDNF	<i>Brain derived neurotrophic factor</i>	ns	Nicht signifikant
BMI	<i>Body mass index</i>	pg	Picogramm
Ca²⁺	<i>Zweifach ionisiertes Calcium</i>	pNN50	<i>Percentage of NN50</i> = Prozentsatz der Intervalle mit >50ms Abweichung vom vorhergehenden Intervall
DFA1	<i>Detrended Fluctuation Analysis $\alpha 1$</i> = trendbereinigte Fluktuationsanalyse	PVI	Pulmonalvenenisolation
DOAK	Direkte orale Antikoagulantien	QoL	<i>Quality of Life</i> = Lebensqualität
EKG	Elektrokardiogramm	RMSSD	<i>Root Mean Square of Successive Differences</i> = Quadratwurzel aus der mittleren quadratischen Abweichung sukzessiver RR-Intervalldifferenzen
HF	<i>High Frequency power</i> = hoher Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums der Frequenzanalyse	RR	Intervall/zeitlicher Abstand zwischen zwei R-Zacken im EKG
HR	Herzfrequenz	SampEn	<i>Sample Entropy</i>
HRV	Herzratenvariabilität	SD1	<i>Standard Deviation 1</i>
Hz	<i>Hertz</i>	SDNN	<i>Standard Deviation of NN Intervals</i>
IL	<i>Interleukin</i>	SI	<i>Stress Index</i>
IQR	Interquartilsabstand	SR	Sinusrhythmus
K	Kalium	TNF	Tumornekrosefaktor
LF	<i>Low Frequency power</i> = niedriger Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums der Frequenzanalyse	µg	Mikrogramm
LF/HF	Quotient aus LF und HF	VHF	Vorhofflimmern
min	Minute	VNS	Vegetatives Nervensystem
ml	Milliliter		

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Definition und Epidemiologie des Vorhofflimmerns	1
1.2 Pathogenese und Ätiologie des Vorhofflimmers	1
1.3 Bedeutung des autonomen Nervensystems für das Vorhofflimmern	2
1.4 Behandlung von Vorhofflimmern	3
1.5 Einheilphase nach katheterbasierter Therapie	4
1.6 Auswirkungen von Vorhofflimmern auf die Lebensqualität und Krankheitswahrnehmung	5
1.7 Verwendung mobiler EKG-Geräte in der Blanking Periode nach katheterbasierter Therapie	6
1.8 Ziele der Arbeit	7
2. Material und Methoden	8
2.1 Studienpopulation	8
2.2 Untersuchungen	9
2.2.1 EKG-Monitoring	9
2.2.2 Autonome Charakterisierung	11
2.2.3 Erfassung der Lebensqualität	14
2.2.4 Blutanalyse	17
2.3 Software	19
2.4 Statistische Datenanalyse	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Studienpopulation	22
3.2 Untersuchungen	23
3.2.1 EKG-Monitoring	23
3.2.2 Autonome Charakterisierung	25
3.2.3 Lebensqualitätserfassung	32
3.2.4 Blutanalyse	35

3.3 Korrelationen der einzelnen Untersuchungen	36
3.3.1 Korrelation zwischen EKG und autonomer Charakterisierung.....	36
3.3.2 Korrelation zwischen EKG und Lebensqualität.....	46
3.3.3 Korrelation zwischen EKG und Blutanalyse	50
3.3.4 Korrelationen der Blutanalyse mit der autonomen Charakterisierung.	51
3.3.5 Korrelationen der Blutanalyse mit der Lebensqualität	52
4. Diskussion.....	53
4.1 Wichtigste Beobachtungen	53
4.2 Der Gebrauch eines mobilen EKG-Gerätes zur VHF-Detektion.....	54
4.3 Zusammenhang zwischen VHF-Rezidiven und autonomer Charakterisierung.....	56
4.3.1 Auswirkungen der Atemkommandos	57
4.3.2 Auswirkungen der katheterbasierten Therapie	57
4.4 Einfluss von VHF-Rezidiven auf die Lebensqualität.....	58
4.4.1 Auswirkungen der katheterbasierten Therapie	58
4.4.2 EKG-Gebrauch und Auswirkungen der VHF-Rezidive auf die QoL	60
4.5 Bedeutung neurotropher und inflammatorischer Marker	61
4.5.1 Zusammenhang zwischen Blutparametern und dem autonomen Nervensystem.....	62
4.5.2 Korrelationen der Blutwerte mit der Lebensqualität	64
4.6 Limitationen.....	66
4.7 Schlussfolgerungen und Konsequenzen.....	66
5. Literatur und Quellenverzeichnis	69
6. Anhang	78

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit einer Prävalenz von über 5% bei den >65-Jährigen und ca. 59 Millionen Patienten weltweit (1,2). Dabei nimmt die Inzidenz mit steigendem Alter deutlich zu, während mehr Männer als Frauen betroffen sind (3). Gemäß den aktuellen Leitlinien wird sich die Prävalenz in den nächsten Jahrzehnten aufgrund des demographischen Wandels, einer Zunahme der Komorbiditäten, des Bewusstseins für VHF und dem Einsatz neuer Technologien zur Erkennung von VHF verdoppeln (4).

VHF ist eine supraventrikuläre Arrhythmie, die durch eine unkoordinierte elektrische Aktivierung der Vorhöfe gekennzeichnet ist, sodass eine ineffektive Vorhofkontraktion entsteht (4). Es geht mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und Hospitalisierungsrate einher (3–6). Die Patienten können Symptome wie Herzrasen und -stolpern, Leistungsminderung, Müdigkeit und Schwindel bis hin zu Synkopen aufzeigen (4). Zusätzlich weisen sie ein erhöhtes Risiko für Thromben im linken Vorhof und infolgedessen ein erhöhtes Schlaganfallrisiko auf (4). Diagnostiziert wird VHF anhand eines Elektrokardiogramms (EKG) durch fehlende P-Wellen sowie das Bestehen von unregelmäßigen R-R-Intervallen (5,7). VHF kann in paroxysmales, persistentes und permanentes VHF unterteilt werden (4). Dabei entspricht paroxysmales VHF einer Episode, die innerhalb von 7 Tagen spontan oder durch eine Intervention in den Sinusrhythmus (SR) konvertiert (4). Bei persistentem VHF handelt es sich um eine Episode, welche nicht selbstterminierend ist (4). In vielen Studien wird für diese Definition ein Grenzwert von 7 Tagen definiert (4).

1.2 Pathogenese und Ätiologie des Vorhofflimmers

Bei VHF handelt es sich um kreisende Vorhoferregungen, die überwiegend durch *Reentry*-Mechanismen entstehen (8). Ursächlich sind dabei Extrasystolen aus den Pulmonalvenen ausgehend, die den linken Vorhof durch eine akute Serie schneller elektrischer Impulse mit einer Frequenz von 350-600 Schlägen pro Minute erregen (8). Diese Impulse werden aufgrund von beispielsweise strukturellen Umbauten im Gewebe im Kreis geleitet (8). Diese wiederholte Aktivierung führt zu einer unkoordinierten Kontraktion des Vorhofs, die dann über den AV-Knoten auf die Kammern übergeleitet wird (8). Der Pathomechanismus von VHF kennzeichnet sich

durch eine tiefergehende Komplexität und Vielschichtigkeit. Da dieser für die vorliegende Arbeit jedoch nicht im Vordergrund steht, wird in diesem Rahmen auf weitere Details verzichtet.

Die Pathophysiologie des VHF ist jedoch weitaus komplexer und noch nicht vollständig verstanden (4,5). Einige Studien haben gezeigt, dass Pulmonalvenenzellen eine kürzere Aktionspotenzialdauer durch andere Ionenströme als Vorhofzellen aufweisen, was Ektopien und *Reentry*-Mechanismen begünstigt (8). Ebenso befinden sich Pulmonalvenen auch in der Nähe wichtiger autonomer Herzganglien, die die elektrischen Eigenschaften des Vorhofs modulieren und folglich zur Anfälligkeit für VHF beitragen (8-11). Auch der Gehalt an fibrösem Gewebe in den Vorhöfen ist bei Patienten mit VHF größer und korreliert mit schlechteren klinischen Ergebnissen (10). Spontane *atriale* ektopische Aktivität scheint ebenfalls ein wichtiger Auslöser zu sein (8). VHF ist mit zahlreichen weiteren Risikofaktoren assoziiert (4,5,12). Die häufigsten Ursachen sind Herzklappenvitien, vor allem der Mitralklappe, eine koronare Herzkrankheit und Kardiomyopathien, die aufgrund der strukturellen Umbauten *Reentry*-Mechanismen begünstigen (5,9). Dadurch wird ein arrhythmogenes Substrat gebildet, welches die Aufrechterhaltung von VHF begünstigt (10,11). Weitere, oft intermittierend auftretende potenzielle Trigger für VHF sind Entzündungen, eine Hyperthyreose und Störungen des Elektrolythaushalts (5,7).

1.3 Bedeutung des autonomen Nervensystems für das Vorhofflimmern

Das Nervensystem des Menschen besteht aus einem zentralen und einem peripheren Nervensystem. Das periphere Nervensystem kann wiederum in das somatische und das vegetative Nervensystem aufgeteilt werden (12). Das vegetative Nervensystem, auch autonomes Nervensystem (ANS) genannt, steuert unwillkürlich die Funktion der inneren Organe und somit auch das kardiovaskuläre System. Über sympathische und parasympathische Nervenfasern beeinflusst es sowohl die Herzfrequenz, den Blutdruck als auch die myokardiale Kontraktilität (13). Das Herz ist durch eine hohe Anzahl an Nervenfasern des ANS innerviert (13). Die parasympathische Innervation des Herzens geschieht hauptsächlich durch den *N. vagus*, während die sympathische Innervation über viele verschiedene Ganglien erfolgt. Barorezeptoren, Chemorezeptoren und Rezeptoren für mechanischen Stress am Herzen, beispielsweise in der Aorta oder den Vorhöfen, regulieren den

autonomen Tonus im Herzen, der *Aorta* und *V. cava* (14). Intrinsische Ganglien bilden komplexe neuronale Netzwerke, bekannt als ganglionierte Plexi, die in den Vorhöfen und Ventrikeln lokalisiert sind und die Interaktionen zwischen dem extrinsischen und intrinsischen Nervensystem modulieren (15,16). Diese Plexi sind mit adrenergen und *vagalen* Nervenendigungen innerviert und spielen eine wichtige Rolle in der Steuerung der kardialen Neurotransmission (15,17). Eine Dysbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus, wobei die Aktivität des Sympathikus überwiegt, wird mit der Pathogenese verschiedener Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert, einschließlich VHF (16).

Durch eine Analyse der Herzratenvariabilität (HRV) kann die Aktivität des ANS bestimmt werden (15,18). Die Messung basiert auf dem Zeitintervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden RR-Abständen im EKG (15,18). Bei Patienten mit VHF zeigt sich auch im Sinusrhythmus häufig eine Reduktion der HRV im Vergleich zu gesunden Personen (18). Dies deutet auf eine Dysbalance des ANS mit erhöhter sympathischer Dominanz hin (19). Die HRV-Analyse kann auch als ergänzende Untersuchung zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos genutzt werden (15,20,21), wobei andere Einflussfaktoren wie z.B. der Trainingszustand diese beeinflussen können. Außerdem können Lebensstilveränderungen wie beispielsweise moderates Ausdauertraining oder Atemübungen das ANS positiv beeinflussen und so VHF-Episoden reduzieren (22,23).

1.4 Behandlung von Vorhofflimmern

Mit der katheterbasierten Therapie, der sogenannten Pulmonalvenenisolation (PVI), besteht eine etablierte Behandlungsmethode von VHF, welche in einer Reduktion der VHF-Episoden und Symptome sowie des Progresses des arrhythmogenen Substrats resultiert (4,24,25). Dabei wird ein Katheter in den linken Vorhof vorgebracht, in welchem sich die Einmündungen der Pulmonalvenen befinden (7). Dort werden unter der Verwendung von thermischen oder nicht-thermischen Verfahren Gewebeläsionen generiert, welche eine elektrische Isolation der Pulmonalvenen vom Vorhof herbeiführen (7,8,26). Dadurch werden die arrhythmogenen Trigger, die häufig in den Pulmonalvenen lokalisiert sind, vom Vorhof elektrisch getrennt (7,8,26).

1.5 Einheilphase nach katheterbasierter Therapie

Insbesondere die ersten Monate nach einer katheterbasierten Therapie sind geprägt von Inflammation, Veränderungen des ANS und strukturellen Umbauprozessen (26). Diese als „*Blanking Periode*“ bezeichnete Einheilphase gilt als besonders vulnerabel und kann das Auftreten früher Rezidiven des VHF begünstigen. Allerdings lassen diese nur teilweise auf den langfristigen Therapieerfolg schließen, da sich gezeigt hat, dass vor allem die späte Phase der *Blanking Periode* prognostisch signifikant ist (27,28). Die katheterbasierte Therapie induziert eine Reihe pathophysiologischer Prozesse mit sowohl pro- als auch antiarrhythmischen Effekten, die zeitlich unterschiedlich ausgeprägt sein können (Abb. 1). In diesem Kontext treten bei etwa 9–65 % der Patienten frühe Rezidive auf (29). Ursachen können Ischämien, oxidativer Stress, Ödeme, Nekrosen und Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika sein (26). Das höchste Risiko, ein Frührezidiv zu erleiden, besteht dementsprechend in den ersten Tagen nach einer katheterbasierten Therapie (26). Hatte ein Patient ein Frührezidiv, so kann es entweder zu einer verspäteten Heilung und damit langfristig erfolgreicher katheterbasierter Therapie kommen oder zu späten Rezidiven nach den ersten 3 Monaten (26). Antiarrhythmische Faktoren wie eine parasympathische Denervierung, Antiarrhythmika und eine Narbenausreifung mit daraus folgender Elektrolytstabilisierung in den Myozyten können Frührezidive verhindern (26).

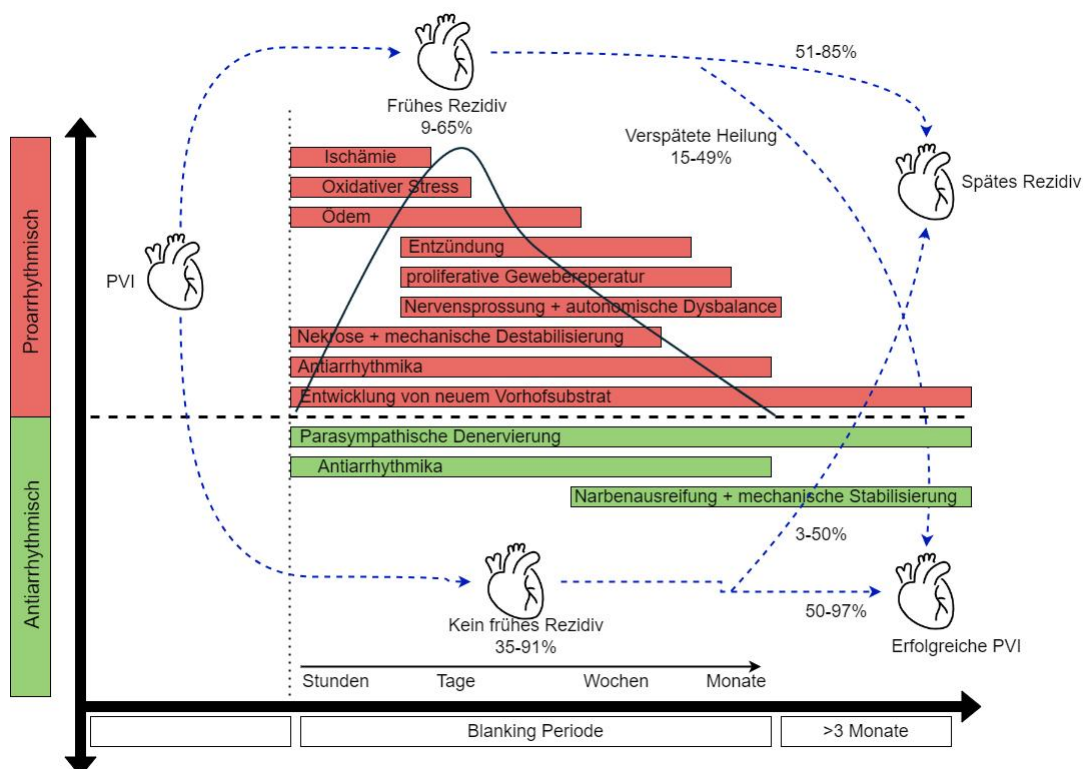


Abb. 1: Pro- und antiarrhythmische Faktoren nach katheterbasierter Therapie. PVI: Pulmonalvenenisolation; Übersetzt und basierend auf Gottlieb, L.A. et al. J Am Coll Cardiol EP. 2021;7(3):416–30.

1.6 Auswirkungen von Vorhofflimmern auf die Lebensqualität und Krankheitswahrnehmung

VHF hat nicht nur Auswirkungen auf die physische, sondern auch psychische Lebensqualität der Patienten (30,31). Über 60% der Patienten geben eine signifikant eingeschränkte Lebensqualität an, die vor allem bei Frauen, jungen und komorbiden Patienten verringert ist (5). Palpitationen, Müdigkeit und eine Leistungsminderung beeinträchtigen den Alltag. Die oft bestehende Unvorhersehbarkeit des Auftretens von VHF und das Bewusstsein über mögliche Komplikationen der Erkrankung können bei den Patienten zu erhöhten emotionalen Belastungen und Ängsten führen, die eine soziale Isolation bedingen (32). Außerdem ist VHF mit einer erhöhten Neigung zu Depressionen und Angststörungen assoziiert und geht daher auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für psychische Beeinträchtigungen einher, welche wiederum Auswirkungen auf die Krankheit selbst und den Therapieerfolg haben (33–36). Die katheterbasierte Therapie trägt dazu bei, diese Beeinträchtigungen zu mindern und die Lebensqualität zu verbessern (37). Allerdings können VHF-Rezidive während der *Blanking Periode* starke Unsicherheiten, Ängste und emotionalen Stress bei den Patienten auslösen, auch wenn sie keine definitive Vorhersage über den langfristigen Therapieerfolg ermöglichen (38). Die Auswirkungen dieser Rezidive auf die Lebensqualität und insbesondere auf die Krankheitswahrnehmung der Patienten sind bisher nicht ausreichend erforscht.

Die Krankheitswahrnehmung (*illness perception*) beschreibt, wie Patienten ihre Erkrankung individuell emotional und kognitiv verarbeiten, interpretieren und bewerten (39-41). Dieses Konzept basiert auf dem Common-Sense-Modell nach Leventhal, welches davon ausgeht, dass Patienten sich individuelle Repräsentationen ihrer Erkrankung bilden, die wiederum ihr Verhalten und ihre emotionalen Reaktionen beeinflussen (39). Zentrale Dimensionen der Krankheitswahrnehmung umfassen u. a. die Chronizität, Kontroll- und Behandlungsmöglichkeiten, Verständnis der Erkrankung und deren Konsequenzen (40). Erfasst werden kann es durch den IPQ-R-Fragebogen (40). Besonders relevant im Kontext von VHF ist die subjektive Kontrollwahrnehmung, also das

Gefühl, das eigene Vorhofflimmern aktiv beeinflussen oder bewältigen zu können (41). Die individuelle Krankheitswahrnehmung beeinflusst das Symptomempfinden, die Adhärenz und die somatische Belastung weit mehr als objektive Befunde wie ein dokumentiertes Rezidiv (41). Patienten mit ungünstiger Krankheitswahrnehmung berichten häufiger über Ängste, eingeschränkte Lebensqualität und somatische Symptome, zum Teil verstärkt auch nach erfolgreicher Ablation (42). Diese Faktoren sind auch relevant für die Indikation und Nachbehandlung, denn gezielte edukative oder psychologische Interventionen können die Wahrnehmung, das Krankheitsverständnis und damit die Lebensqualität verbessern.

1.7 Verwendung mobiler EKG-Geräte in der Blanking Periode nach katheterbasierter Therapie

Mit einer wachsenden Digitalisierung und Fokus auf das Gesundheitsverhalten gewinnen mobile EKG-Geräte im Alltag zunehmend an Bedeutung und Beliebtheit (43–45). Viele Patienten verfügen inzwischen über eine EKG-taugliche *Smartwatch*, Bänder, Ringe oder sind im Besitz eines anderweitigen mobilen EKG-Gerätes. Dabei basieren diese Geräte auf einer von 3 möglichen Methoden. Entweder nutzen sie die Photoplethysmographie, ein mechanokardiographisches oder ein EKG-basiertes Verfahren (43). Die Photoplethysmographie ist ein optisches Verfahren, das auf der Absorption von Licht durch Gewebe basiert, abhängig vom Blutvolumen (43). Das mechanokardiographische Verfahren hingegen basiert auf der Erfassung von physikalischen Schwingungen und Vibrationen. Da diese Verfahren die elektrische Herzaktivität nicht direkt messen, sondern EKGs algorithmisch aus den vorher beschriebenen Messungen ableiten, sind sie methodisch limitiert (43). Am genauesten sind EKG-basierte Verfahren, bei denen Elektroden die elektrische Aktivität des Herzens direkt erfassen (43,46). Durch Algorithmen und künstliche Intelligenz werden die patientengenerierten EKGs analysiert und interpretiert und beispielsweise VHF mit einer hohen Sensitivität (100%) und Spezifität (94%) je nach Gerät erkannt (47,48).

Die Verwendung dieser Geräte kann sowohl die Patienten sensibilisieren und sie in die Behandlung einbinden als auch ein außerklinisches *Monitoring* für das ärztliche Personal bei Therapieanpassungen, z.B. nach einer katheterbasierten Therapie, ermöglichen (45). Verschiedene Studien zeigen die relevanten Detektionsraten von

VHF (43,47,49–51), jedoch ist diese in der *Blanking Periode* nicht ausreichend erforscht. Ebenfalls sind die Auswirkungen auf die Krankheitswahrnehmung der Patienten nicht bekannt.

1.8 Ziele der Arbeit

Im Rahmen einer prospektiven Analyse von Patienten nach katheterbasierter Therapie aufgrund von symptomatischem, paroxysmalem VHF bestand das Ziel darin, den potenziellen Nutzen eines mobilen EKG-Geräts (KardiaMobile®) für das Symptom-Rhythmus-Monitoring im häuslichen Umfeld zu evaluieren. Zusätzlich sollte die Rolle des ANS, der QoL sowie inflammatorischer und neurotropher Marker in Bezug auf VHF-Rezidive in der Einheilphase, der sogenannten *Blanking Periode*, analysiert werden. Dabei sollte auch der Zusammenhang zwischen neuronal bedingten Veränderungen und der individuellen Symptomwahrnehmung berücksichtigt werden.

Die definierten Ziele dieser Arbeit waren:

- (1) Evaluation von Nutzungsverhalten, Akzeptanz und diagnostischer Aussagekraft eines mobilen EKG-Geräts im Rahmen des Symptom-Rhythmus-Monitorings
- (2) Analyse des Zusammenhangs zwischen Parametern der HRV (als Surrogatmarker für die ANS-Aktivität) und dem Auftreten von VHF-Rezidiven
- (3) Untersuchung der Assoziation zwischen der QoL und VHF-Rezidiven in der *Blanking Periode*
- (4) Bewertung inflammatorischer und neurotropher Biomarker hinsichtlich ihres potenziellen prädiktiven Werts für VHF-Rezidive in Relation zum Zeitverlauf in der *Blanking Periode*

2. Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Die vorliegende Arbeit ist eine Subanalyse der in der Klinik für Kardiologie, Elektrophysiologie, Angiologie und Intensivmedizin des Evangelischen Krankenhauses (EVK) Düsseldorf initiierten IMPROVE-AF (*Optimizing quality of life by improved patient expectation following atrial fibrillation catheter ablation*) Studie. Hierbei handelt es sich um eine zweizentrische, prospektive, randomisierte Studie. In der vorliegenden Arbeit wurden 30 Patienten mit paroxysmalem VHF, die sich zwischen Juni 2022 und April 2024 zur PVI in der Elektrophysiologie des EVK Düsseldorf vorstellten, eingeschlossen. Für eine Studienteilnahme waren ausreichende Kenntnisse der deutschen Sprache notwendig. Ausschlusskriterien waren eine Minderjährigkeit, permanentes und persistierendes VHF, Vorliegen von Erkrankungen, die den Patienten und seine QoL stärker belasten als das VHF, und VHF infolge von Intoxikation, Medikation oder einem akuten Infekt. Die Erfassung und Analyse der Daten der Studienpopulation aus Arztbriefen und Untersuchungsbefunden wurden mithilfe eines Protokolls, das zuvor von der lokalen institutionellen Ethikkommission bewilligt (Aktenzeichen: 2021272) und unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki verwirklicht wurde, realisiert. Alle Patienten gaben vor Einschluss in die Studie ihr schriftliches Einverständnis. Die Patienten wurden entsprechend internationaler Standards mittels einer PVI behandelt, in deren Rahmen gezielt Gewebe im linken Vorhof an den Pulmonalvenen verödet wird (5,7,24). Alle Studienpatienten erhielten zusätzliche studienspezifische Untersuchungen, welche im Folgenden erläutert werden (Abb. 2).

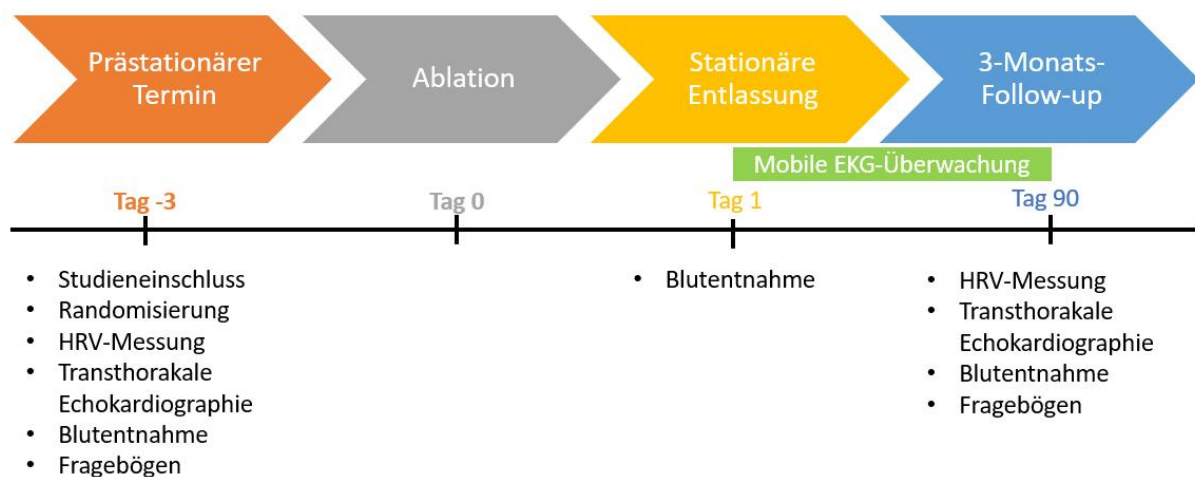


Abb. 2: Studienverlaufsplan.

EKG: Elektrokardiogramm, HRV: Herzratenvariabilität.

2.2 Untersuchungen

2.2.1 EKG-Monitoring

Ziel dieser Messungen war die Erfassung von VHF-Rezidiven über einen Zeitraum von 3 Monaten nach erfolgter PVI, der gemäß zahlreicher Literatur der sogenannten *Blanking Periode* entspricht (5,7,26,52). Erfasst wurden sowohl asymptomatische als auch symptomatische Rezidive sowie deren zeitliche Verteilung. Zusätzlich sollte die Alltagstauglichkeit und *Compliance* der mobilen EKG-Geräte im patientenzentrierten Langzeitmonitoring evaluiert und ein möglicher Zusammenhang zwischen EKG-Daten, Parametern des ANS, QoL, sowie inflammatorischen und *neurotrophen* Biomarkern analysiert werden. Dafür erhielten die Patienten bei ihrer Entlassung ein mobiles 6-Kanal-EKG (KardiaMobile® 6L, AliveCor, USA) (Abb. 3) und wurden nach erfolgter Anleitung angewiesen, mindestens zweimal täglich sowie bei Symptomen eine Messung durchzuführen. Eine Messung entsprach einem 30-sekündigen EKG-Streifen mit den Ableitungen I, II, III, aVR, aVL und aVF (48,53). Dabei berührten die Patienten die beiden vorderen Elektroden mit ihren Daumen, während die rückseitige Elektrode Kontakt zum linken Knöchel oder linken knienahen Oberschenkel haben musste. Anschließend wurde das EKG über Bluetooth an die Kardia App und über eine Internetverbindung an die KardiaPro Software des EVK Düsseldorf übermittelt. Als Rezidiv wurde jede Detektion von VHF über einen Zeitraum von 30 Sekunden gewertet. Die Auswertung der EKGs erfolgte mithilfe des Algorithmus von KardiaMobile®, welcher anschließend manuell von 2 Untersuchern des Studienteams validiert wurde, und beinhaltete sowohl eine Analyse des Herzrhythmus als auch der Herzfrequenz. Hierbei wurden unter anderem das zeitliche Auftreten und die Häufigkeit der VHF-Rezidive analysiert (Abb. 4).

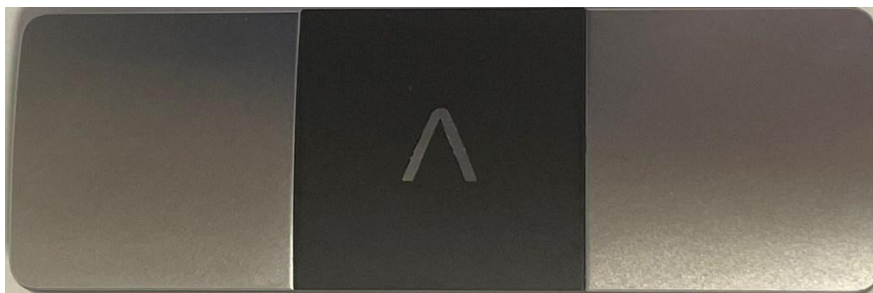


Abb. 3: KardiaMobile® 6L, Alive Cor.

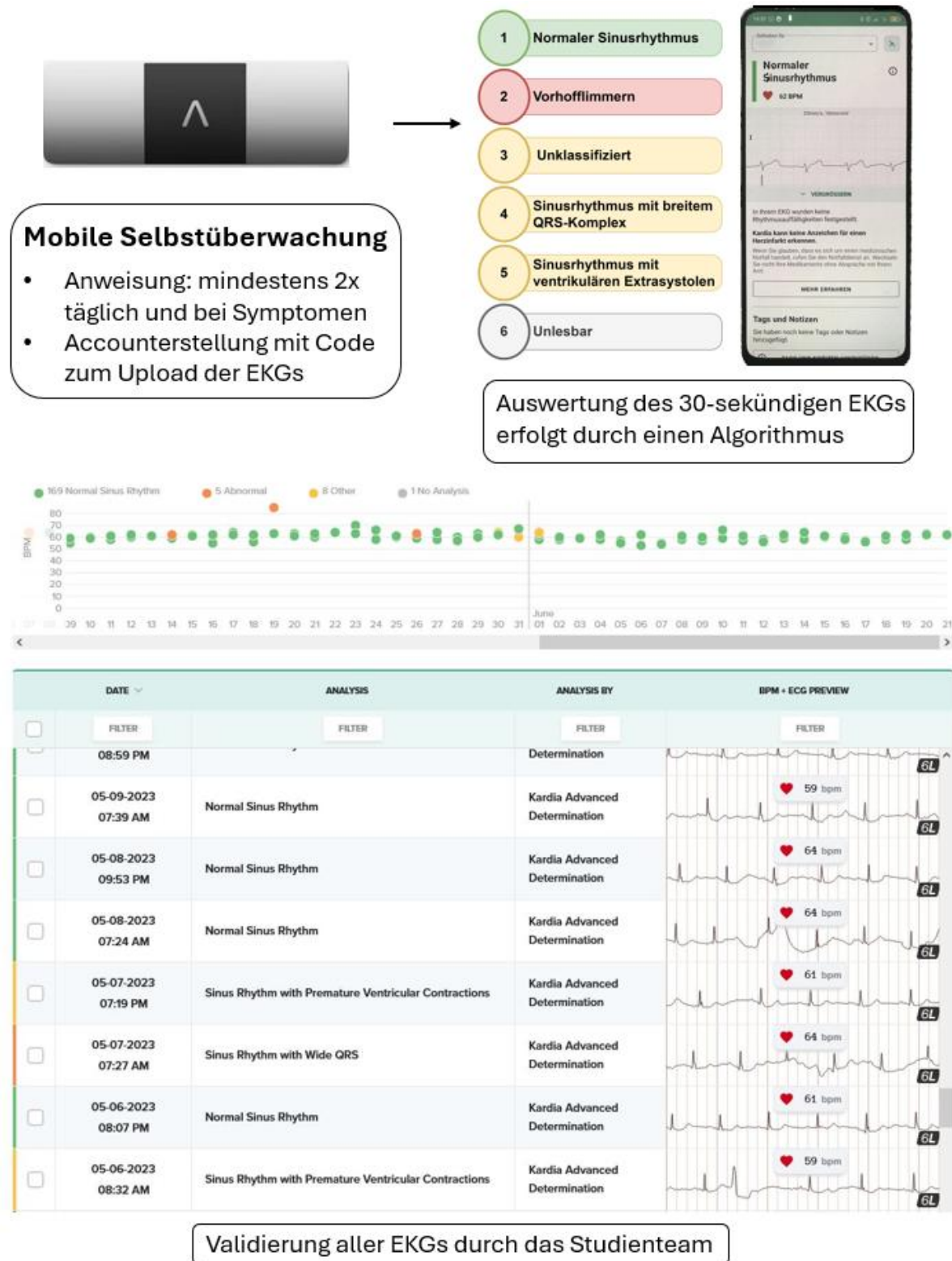


Abb. 4: Patientenmonitoring mit KardiaMobile®. Die EKGs der Patienten werden durch den App-eigenen Algorithmus in 6 Kategorien eingeteilt. Alle geschriebenen EKGs können für jeden Patienten durch die Verbindung mit dem Krankenhaus angeschaut werden und bei Bedarf umkategorisiert werden. Zu jedem Patienten wird eine Übersicht über die jeweilige Anzahl an EKGs in den jeweiligen Kategorien erstellt und der Zeitverlauf visualisiert. EKG: Elektrokardiogramm, EVK: Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf

2.2.2 Autonome Charakterisierung

Bei der autonomen Charakterisierung handelt es sich um eine Analyse des ANS. Im Rahmen des prästationären Termins vor der Katheterablation erhielten die Patienten anhand eines etablierten Protokolls (54,55) eine HRV-Messung mittels einer VNS-Analyse (vnsanalyse, *Commit creating health*, Deutschland). Diese wurde ausschließlich bei den Patienten im Sinusrhythmus (SR) durchgeführt (54–56), da eine valide VNS-Analyse bei bestehendem VHF technisch nicht zuverlässig durchführbar ist. Die HRV-Messung erfolgte nach einer Ruheadaptation über 5 min, um eine Vergleichbarkeit der gemessenen Werte zu gewährleisten (Abb. 5). Anschließend erfolgten 2 Messungen, eine in Ruhe und eine zweite Messung in Ruhe unter Atemkommandos zur Aktivierung der parasympathischen Aktivität (sog. *deep breathing*) (54,55), mithilfe eines bipolaren Brustgurtes, über den die elektrischen Signale des Herzens erfasst und durch die vorhandene Software verarbeitet wurden (Abb. 5). *Deep Breathing* ist ein etabliertes Verfahren zur Beurteilung der vagalen Modulationsfähigkeit des Herzens (54). Es beruht auf der physiologischen respiratorischen Sinusarrhythmie. Beim Einatmen steigt die Herzfrequenz leicht an, beim Ausatmen sinkt sie, vermittelt über den *Nervus vagus* (54). Diese atemabhängige Schwankung wird in der HRV-Messung quantifiziert. Eine ausgeprägte Differenz zwischen maximalem und minimalem RR-Intervall unter *Deep Breathing* gilt als Zeichen einer erhaltenen vagalen Reaktivität, während eine abgeschwächte Reaktion auf eine vagale Dysfunktion und autonome Dysbalance hinweisen kann (54). Drei Monate nach der Katheterablation im Rahmen der *Follow-up*-Untersuchung wurde bei allen Patienten, welche sich im SR befanden, die HRV-Messung wiederholt.

Zur Erfassung der parasympathischen und sympathischen Aktivität wurden Parameter aus den Bereichen der Zeitdomäne, Frequenzdomäne und nicht-linearen Domäne analysiert. In der Zeitdomäne wurden die Intervalle zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen und ihre Varianz betrachtet. Dies umfasste die Parameter HR, RR-Intervall, RMSSD, SDNN, NN50 und pNN50. Der Parasympathikus und der Sympathikus beeinflussen verschiedene Frequenzen der HRV, die in bestimmten Frequenzbereichen gemessen werden. Der *Low-Frequency*-Bereich (LF, 0.04–0.15 Hz) wird sowohl vom Sympathikus als auch vom Parasympathikus beeinflusst, wobei der Sympathikus einen höheren Anteil hat. Der *High-Frequency*-Bereich (HF, 0.15–0.4 Hz) hingegen wird primär durch den

Parasympathikus beeinflusst. Das Verhältnis von LF zu HF (LF/HF) gibt an, welches der beiden Systeme überwiegt und ob eine Dysbalance des ANS vorliegt. Ein höheres LF/HF-Verhältnis deutet auf eine stärkere Aktivierung des Sympathikus hin, während ein niedrigeres Verhältnis eine dominante Parasympathikus-Aktivität zeigt, die mit Ruhe und Erholung verbunden ist (15,57).

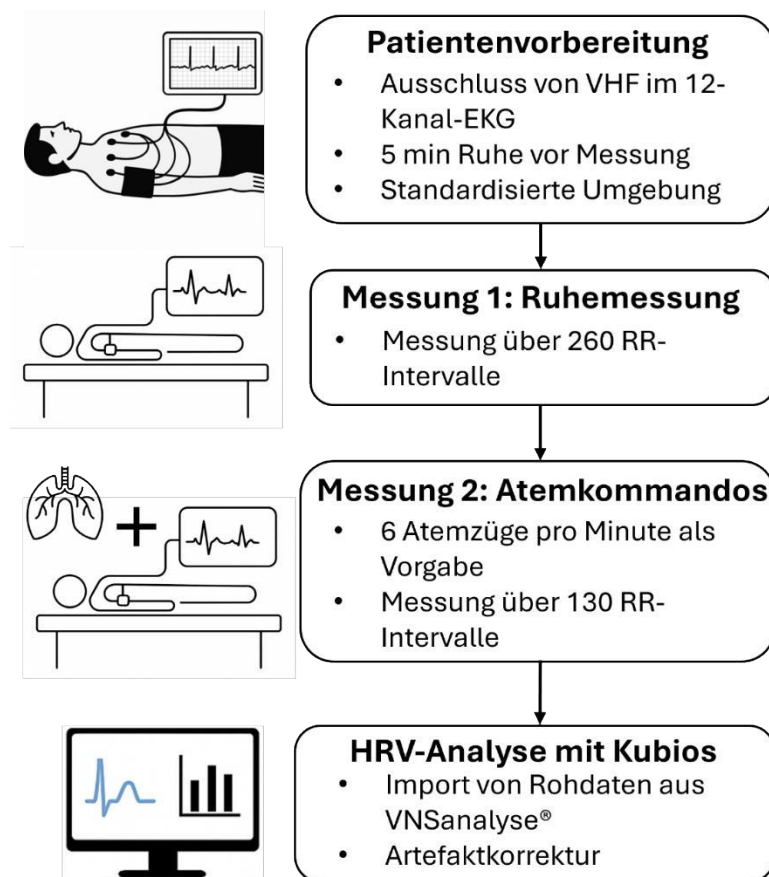


Abb. 5: Ablauf einer HRV-Untersuchung. EKG: Elektrokardiogramm, HRV: Herzratenvariabilität, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern

Im Folgenden werden die einzelnen Parameter der HRV-Analyse erläutert (56,58,59) (Tabelle 1):

Parameter	Definition	Bedeutung
Zeitdomäne		
HR (heart rate)	Anzahl der Herzschläge pro Minute	
RR-Intervall [ms]	Der Zeitabstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Herzschlägen.	Sympathische und parasympathische Aktivität

RMSSD (<i>Root Mean Square of the Successive Differences</i>) [ms]	Ein Maß für die kurzfristige Herzratenvariabilität, welches berechnet wird, indem die Quadratwurzel des Durchschnitts der quadrierten Differenz zwischen zwei aufeinanderfolgenden RR-Intervallen genommen wird.	Parasympathische Aktivität
SDNN (<i>Standard deviation of NN-Intervalls</i>) [ms]	Ein Maß für die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz, indem die Standardabweichung der RR-Intervalle berechnet wird. Ein höherer SDNN-Wert deutet auf eine größere Variation der Herzfrequenz hin.	Herzfrequenz-unabhängige Gesamtvariabilität
pNN50 [%]	Der Prozentsatz der aufeinanderfolgenden RR-Intervalle, die um mehr als 50 ms voneinander abweichen.	Parasympathische Aktivität
SI (<i>Stress Index</i>)	Ein Maß für die Belastung und sympathische Aktivität des autonomen Nervensystems.	Sympathische Aktivität
Frequenzdomäne		
LF (<i>Low Frequency</i>) [ms ²]	Der LF-Bereich liegt zwischen 0,04 und 0,15 Hz. Ein hoher Wert deutet auf eine starke sympathische Aktivität hin, während ein niedriger Wert für eine starke parasympathische Aktivität spricht.	Sympathische und parasympathische Aktivität
HF (<i>High Frequency</i>) [ms ²]	Der HF-Bereich liegt zwischen 0,15 und 0,4 Hz. Es ist hauptsächlich ein Parameter für die parasympathische Aktivität. Ein hoher Wert deutet auf eine starke parasympathische Aktivität hin, während ein niedriger	Parasympathische Aktivität

	Wert für eine geringe parasympathische Aktivität spricht.	
LF/HF (Low Frequency/High Frequency) [ms ² /ms ²]	Das Verhältnis zwischen der LF (Low Frequency) [ms ²] und der HF (High Frequency) [ms ²] entspricht dem Verhältnis zwischen Sympathikus (LF) und Parasympathikus (HF). Ein höheres LF/HF-Verhältnis deutet auf eine stärkere sympathische Aktivität hin, während ein niedrigeres LF/HF-Verhältnis auf eine stärkere parasympathische Aktivität hinweist.	Sympathische und para-sympathische Balance
Nicht-lineare Domäne		
SD1 (Standard deviation) [ms]	Die Standardabweichung, die aus dem <i>Poincaré-Plot</i> der R-R-Inter-valle abgeleitet wird und die Breite der Verteilung von aufeinander folgenden R-R-Intervallen im Streudiagramm darstellt.	Parasympathische Aktivität
DFA1 (Detrended Fluctuation Analysis 1)	Ein Maß für die kardiale Ordnung und Prädiktionsfaktor für Tachykardieepisoden.	
SampEn (Sample Entropy)	Ein Maß für die Komplexität und Unregelmäßigkeit des R-R-Intervall-Zeitreihensignals.	

Tabelle 1: Parameter der autonomen Charakterisierung

2.2.3 Erfassung der Lebensqualität

Um die subjektive Belastung der Patienten im Alltag durch das VHF zu untersuchen (60), wurden den Patienten vor der Katheterablation und nach 3 Monaten Fragebögen ausgehändigt. Diese thematisierten Aspekte wie zum Beispiel Depressionen, Angststörungen, einen sozialen Rückzug, den allgemeinen Gesundheitszustand, die subjektive QoL und die körperliche Aktivität. Die verwendeten Fragebögen werden im Folgenden ausführlich erläutert.

Für die Beurteilung einer potenziellen depressiven oder ängstlichen Symptomatik wurde der HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) Fragebogen verwendet (61). Dieser umfasst 14 Fragen mit jeweils vierstufigen Antwortmöglichkeiten, die mit Werten von 0 bis 3 ausgewertet werden. Sowohl die Unterkategorie der depressiven Symptome als auch die Kategorie der Angstsymptome enthält jeweils 7 Fragen, aus denen anschließend eine Depressions- und Angstska mit einer Gesamtpunktzahl von 0 bis 21 gebildet wird. Im Rahmen der Auswertung werden die Ergebnisse als unauffällig (<8), suspekt (8-10) oder auffällig (>10) klassifiziert (61–64).

Der HAF-17 (Herzangst) Fragebogen beschäftigt sich mit Ängsten, welche sich auf das Herz beziehen, und besteht aus 17 Fragen mit den Unterkategorien Vermeidung (4 Fragen), Angst (8 Fragen) und Selbstwahrnehmung (5 Fragen). Beantwortet werden die Fragen anhand einer Skala, bei der die Antwort „nie“ einem Skalenwert von 0, „selten“ einer 1, „manchmal“ einer 2, „oft“ einer 3 und die Antwort „immer“ einem Wert von 4 entspricht. Der Quotient einer Subkategorie ermittelt dabei den jeweiligen Skalenwert, der zwischen 0 und 4 liegen kann. Je höher der Skalenwert ist, umso höher sind die herzbezogenen Ängste ausgeprägt (65,66).

Für eine Untersuchung der Auswirkungen von VHF auf die Lebensqualität der Patienten wurde der AFEQT (*atrial fibrillation-specific health-related QoL questionnaire*) Fragebogen herangezogen. Anhand von 20 Fragen mit einer 7-stufigen Antwortskala werden die Unterkategorien Symptome (4 Fragen), tägliche Aktivität (8 Fragen), Behandlungsbedenken (6 Fragen) und Behandlungszufriedenheit (2 Fragen) abgedeckt. Anhand der Auswertungsformel

$$100 - \left(\frac{(\text{Summe der Antworten} - \text{Anzahl der beantworteten Fragen}) \times 100}{\text{Anzahl der beantworteten Fragen} \times 6} \right)$$

wurden die Ergebnisse validiert, in deren Rahmen Werte zwischen 0 und 100 möglich sind. Je näher der Wert an 0 ist, desto stärker ist der Patient aufgrund von VHF eingeschränkt (67,68).

Verwendet wurde zum einen der SF-36 (*Short Form 36 Health Survey*) Fragebogen, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. In insgesamt 36 Fragen werden unterschiedliche Komponenten der physischen und psychischen Gesundheit erfasst. Zu den Komponenten der physischen Gesundheit gehören (69):

- 1) die körperliche Funktion (10 Fragen), die die Fähigkeit des Patienten beurteilt, seinen alltäglichen körperlichen Aktivitäten nachzugehen,
- 2) die Rolle der körperlichen Gesundheitsprobleme (4 Fragen), die die Frage evaluiert, inwieweit die körperlichen Beschwerden den Alltag einschränken,
- 3) Schmerzen (2 Fragen), die die subjektive Stärke und Belastung der Schmerzen erfassen und
- 4) das allgemeine Gesundheitsbefinden (6 Fragen).

Die psychischen Komponenten umfassen:

- 1) die Vitalität (4 Fragen), die den Energie- bzw. Erschöpfungszustand des Patienten widerspiegelt,
- 2) die soziale Funktionsweise (2 Fragen), die betrachtet, ob die physischen und psychischen Belastungen die soziale Aktivität einschränken,
- 3) die emotionalen Gesundheitsprobleme (3 Fragen) und
- 4) die allgemeine psychische Gesundheit (5 Fragen) (70,71).

Ausgewertet wurde der Fragebogen, indem die Antworten in unterschiedliche Scores von 0 bis 100 umgerechnet wurden und der Mittelwert der jeweiligen Komponente gebildet wurde. Je höher der Wert, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten, und je niedriger der Wert, desto schlechter ist jene (69,70).

Der IPQ-R (*revised illness perception questionnaire*) erfasst 7 Dimensionen der Krankheitswahrnehmung und besteht aus 2 Bereichen (72,73). Im ersten Bereich, der Krankheitsidentität, werden die wahrgenommenen Symptome und ihr möglicher Einfluss auf die Krankheit, in diesem Fall VHF, bewertet. Diese Fragen werden anhand einer zweidimensionalen Ja- und Nein-Skala ausgewertet. Der zweite Bereich, welcher die Überzeugungen des Patienten thematisiert, umfasst 6 Dimensionen:

- 1) akute/chronische Zeitleiste,
- 2) zyklischer Charakter der Krankheit,
- 3) Konsequenzen (wahrgenommene kurz- und langfristige Auswirkungen auf die körperliche, psychische und soziale Funktionsfähigkeit),
- 4) eigene Kontrollwahrnehmung (Ausmaß, in dem ein Zustand als kontrollierbar vom Patienten wahrgenommen wird),

- 5) emotionale Darstellungen (Emotionen, die aufgrund des VHF erlebt werden) und
- 6) Krankheitskohärenz (Verständnis des Patienten für seinen Zustand) (72–74).

Für diese Dimensionen bewerten die Befragten ihr Maß an Zustimmung auf einer 5-stufigen Likert-Skala, die von "stimme überhaupt nicht zu" bis "stimme voll und ganz zu" reicht. Die Summe der Antworten einer Dimension ergibt den jeweiligen *Score*. Je höher der *Score*, desto stärker ist die wahrgenommene Bedrohung durch das VHF (40).

2.2.4 Blutanalyse

Zur Erfassung der Auswirkungen der PVI und einer möglichen Assoziation mit VHF-Rezidiven in Relation zum Zeitverlauf wurden spezifische Blutparameter, die eine Rolle bei der Entzündungs- und Nervenregulation spielen, untersucht. Die Patienten erhielten zu 3 Zeitpunkten eine Blutentnahme: beim prästationären Termin, bei Entlassung und nach 3 Monaten. Analysiert wurden die *neurotrophen* und inflammatorischen Parameter β -NGF, BDNF, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF α und Adiponectin. Das Ziel bestand darin, Hinweise auf die Aktivität des ANS sowie auf inflammatorische Prozesse in Relation zum Zeitverlauf in der *Blanking Periode* nach PVI zu erhalten. Diese Parameter werden im Nachfolgenden genauer erklärt (Tabelle 2):

Parameter	Bedeutung
β-NGF (Nervenzwachstumsfaktor)	<i>Neurotropher</i> Faktor, der bei der Entwicklung und Regeneration von Nerven und im sympathischen sowie im parasympathischen Nervensystem bei der <i>kardialen Innervation</i> beteiligt ist (75,76).
BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)	<i>Neurotropher</i> Faktor, der an der Erhaltung und Funktion von Neuronen beteiligt ist. Er beeinflusst sowohl die neuronale und psychische Gesundheit (77) als auch die kardiovaskuläre Funktion (78,79), da er neurohumorale Signale im Herzen modulieren kann (79,80).
IL-1β (Interleukin 1 Beta)	<i>Proinflammatorisches Zytokin</i> : Erhöhte Spiegel wurden bei Patienten mit VHF beobachtet (81) und gelten als möglicher Treiber des elektrischen und strukturellen

	<i>Remodelings</i> im Vorhof (82), was eine zentrale Grundlage für das erhöhte Risiko von VHF-Episoden darstellt (83).
IL-6 (Interleukin 6)	<i>Proinflammatorisches Zytokin</i> : Erhöhte Werte sind mit einem erhöhten Risiko für VHF (84–86) und einer Verschlechterung der kardiovaskulären Funktion verbunden (87). Außerdem fördert es die Fibrosierung (82,87). Es kann direkt die Aktivität des ANS modulieren, indem es Entzündungsreaktionen im Herzgewebe stimuliert (88).
IL-8 (Interleukin 8)	<i>Proinflammatorisches Zytokin</i> : Es fördert die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten zu entzündlichen Herden (Chemotaxis), die über die Freisetzung proteolytischer Enzyme zu Gewebe-schäden und atrialer Fibrose beitragen (89). Bei Patienten mit VHF deuten erhöhte Spiegel auf eine verstärkte Entzündungsreaktion hin (90,91) Als Ursache ist die Expression von Faktor III auf Endothelzellen möglich, die das Risiko für <i>thromboembolische</i> Komplikationen erhöhen kann (92,93).
IL-10 (Interleukin 10)	<i>Antiinflammatorisches Zytokin</i> : Eine reduzierte Produktion oder Aktivität kann zu einer unkontrollierten Entzündungsreaktion beitragen, die die Entstehung und Aufrechterhaltung von VHF fördert (92,93).
TNFα (Tumornekrosefaktor Alpha)	<i>Proinflammatorisches Zytokin</i> : Es trägt zur Aktivierung <i>inflammatorischer</i> Signalwege bei, die strukturelle Veränderungen im Herzen (82,94) und eine <i>Dysbalance</i> im ANS begünstigen können (95,96). Erhöhte Spiegel werden oft bei VHF gefunden und sind mit einem schlechteren klinischen Verlauf durch mehr Rezidive assoziiert (94,97–99).
Adiponectin	Hormon, das entzündungshemmende und kardioprotektive Eigenschaften besitzt (100,101). Niedrige Spiegel wurden mit einem erhöhten Risiko für Herz-

	Kreislauf-Erkrankungen inklusive VHF assoziiert (102,103).
--	--

Tabelle 2: Bedeutung der einzelnen Blutanalyseparameter. ANS: autonomes Nervensystem, VHF: Vorhofflimmern

2.3 Software

Die Auswertung der HRV-Daten erfolgte durch die Software der vnsanalyse (vnsanalyse, Commit creating health, Deutschland) und nach manueller Entfernung von Artefakten und Extrasystolen durch die Software Kubios HRV Standard (Version 3.5.0, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics and Mathematics, University of Eastern Finland) (Abb. 6).

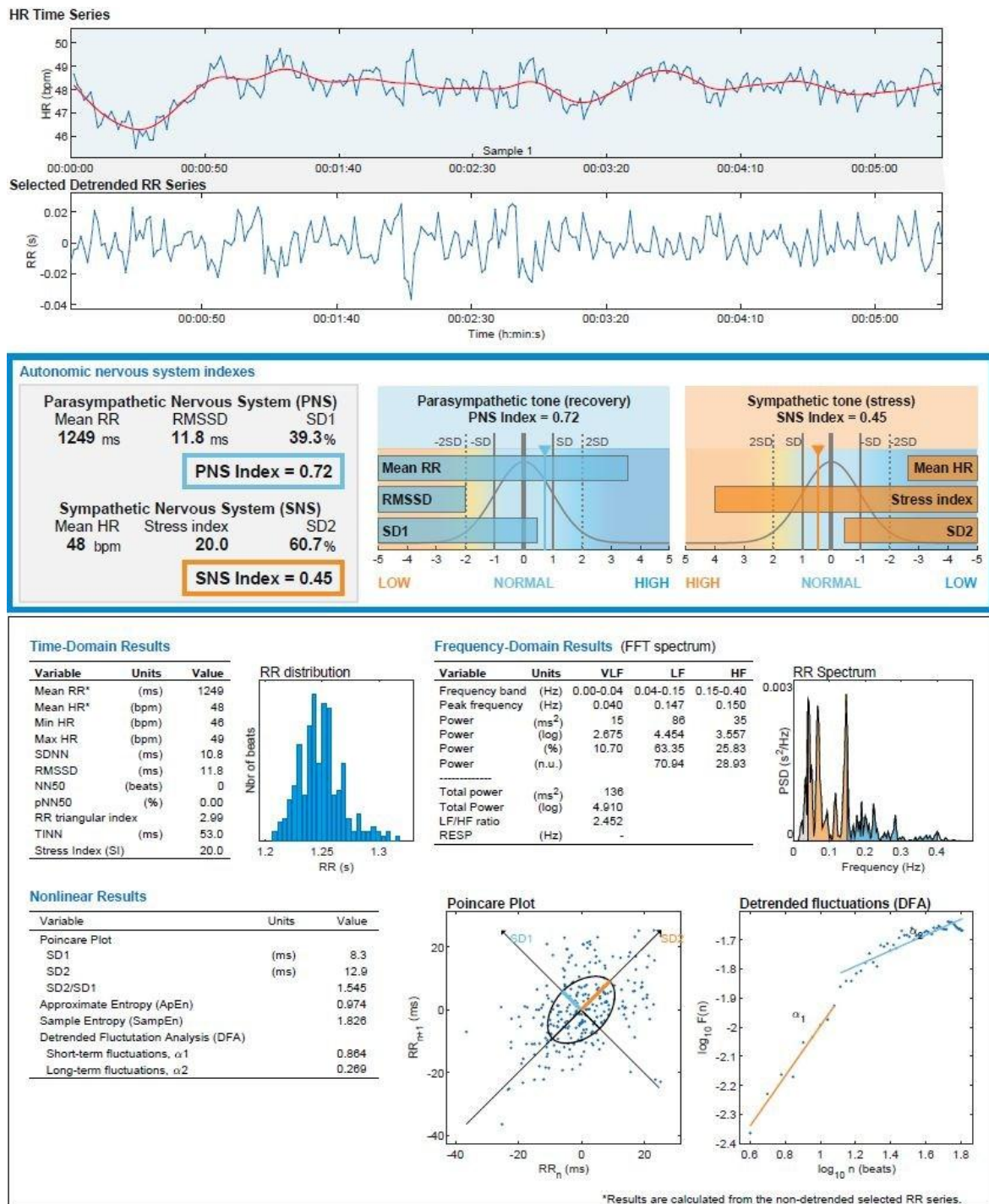


Abb. 6 Darstellung eines beispielhaften Analysefensters in Kubios. Im oberen Teil sind die Herzfrequenz und der RR-Abstand über die Zeit der Messung aufgeführt. Im blauen Kasten werden einige Parameter des autonomen Nervensystems gezeigt und die Balance grafisch dargestellt. Im grauen Kasten hat man alle analysierten Parameter aufgeführt.

Die Auswertung der EKG-Daten erfolgte durch die Software von KardiaMobile® (AliveCor Inc., Mountain View, CA, USA).

Die statistische Auswertung erfolgte durch GraphPad Prism 9.1.0 (221) (GraphPad Inc., La Jolla, CA, USA) und Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) und die

Erstellung von Abbildungen erfolgte ebenfalls mit GraphPad Prism, Excel, Powerpoint und der Software Draw.io v22.1.7. (draw.io Ltd, London, Great Britain).

2.4 Statistische Datenanalyse

Die statistische Analyse wurde unter Verwendung von GraphPad Prism 9.1.0 (221) (GraphPad Inc., La Jolla, CA, USA) und Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) durchgeführt. Aufgrund der n-Anzahl von 30 Patienten wurden die Daten durch den Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt.

Es kamen der Mann-Whitney-U-Test (für unabhängige Stichproben) oder der Wilcoxon-Test (für abhängige Stichproben) zum Einsatz.

Um Gruppen mit mehr als zwei Bedingungen zu vergleichen, wurde eine ANOVA (*Analysis of Variance*) durchgeführt.

Der Chi-Quadrat-Test wurde für die Messung der Adhärenz zum EKG-Protokoll der beiden Patientengruppen verwendet.

Des Weiteren wurden Spearman-Rangkorrelationskoeffizient berechnet, um potenzielle Zusammenhänge zwischen verschiedenen Variablen zu identifizieren.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Für die vorliegende Subanalyse der *IMPROVE*-Studie wurden im Zeitraum von Juni 2022 bis Juni 2024 30 Patienten (63 (IQR: 53-68) Jahre, 60% männlich) eingeschlossen. Alle Patienten wiesen ein paroxysmales VHF auf. Sie waren anamnestisch symptomatisch durch das VHF belastet und erhielten erstmalig eine PVI. Der mediane *Body Mass Index* betrug 26 (IQR: 24-30) kg/m².

Bezogen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich, dass 47% der Patienten an arterieller Hypertonie litten, 23% an vaskulären Erkrankungen (Tiefe Beinvenenthrombose, Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit) und 7% an Diabetes mellitus Typ 1 und 3% an Diabetes mellitus Typ 2. Der mediane CHA₂DS₂-VA-Score betrug 2 (IQR: 1-2).

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie vor der PVI nahmen 73% der Patienten Betablocker, 13% Antiarrhythmika der Klassen I oder III und 80% direkte orale Antikoagulanzen (DOAKs) ein (Tabelle 3).

In Bezug auf das *Follow-up* wurden im Verlauf der Studie ein *Lost-to-Follow-up* verzeichnet. Es nahmen 29 Patienten aktiv an den *Follow-ups* teil.

Variable	Studienpopulation (n=30)
Demographische Daten	
Alter (Jahre)	63 [53-68]
Männliches Geschlecht	18 (60)
BMI (kg/m ²)	26 [24-30]
Kardiovaskuläre Erkrankungen	
Arterielle Hypertension	14 (47)
Kardiomyopathie	2 (7)
Koronare Herzerkrankung	5 (17)
Mitralklappeninsuffizienz	8 (27)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	6 (20)
Aortenklappeninsuffizienz	1 (3)
Angeborene Herzerkrankung	2 (7)
Vaskuläre Erkrankungen	7 (23)
Dyslipidämie	9 (30)

Diabetes mellitus (Typ 1/Typ 2)	2/1 (10)
Nikotinabusus	3 (10)
Chronische Niereninsuffizienz	1 (3)
CHA ₂ DS ₂ -VA Score	2 [1-2]
Medikation	
DOAKs	24 (80)
Betablocker	22 (73)
Antiarrhythmika (Klasse I/III)	4 (13)
ACE-Inhibitoren	4 (13)
Aldosteron-Antagonisten	3 (10)
Statine	8 (27)
Diuretika	6 (20)
Orale Antidiabetika	3 (10)

Tabelle 3: Patientencharakteristika. Angaben als Median [IQR] oder n (%). ACE: Angiotensin *Converting Enzyme*, ARNI: Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor, BMI: *Body-Mass-Index*, CHA₂DS₂-VA Score: *Score* für Schlaganfallrisiko, DOAKs: Direkte orale Antikoagulanzen, IQR: Interquartilsabstand.

3.2 Untersuchungen

3.2.1 EKG-Monitoring

Das mobile EKG-Gerät wurde von 30 Patienten genutzt. Insgesamt wurden innerhalb des *Follow-ups* von 3 Monaten 4868 30-sekündige EKGs geschrieben. Davon waren 4420 (90.8%) im normofrequenten SR und 448 (9.2%) im VHF (Abb. 7A). Im Median wurden pro Patient 2 [IQR: 1–2] EKGs täglich geschrieben. Patienten mit mindestens einer VHF-Episode zeichneten während des Follow-ups von 3 Monaten mehr EKGs auf als Patienten im konstanten SR (171 [IQR: 156–191.5] vs. 141 [IQR: 99–152]; p=0.0267). Dies führte zu einer besseren Einhaltung des Überwachungsprotokolls (<10.0 % verlorene EKGs) bei 75.0 % vs. 28.6 % der Patienten (p=0.0261) (Abb. 7B). Der Algorithmus des mobilen EKGs hatte eine Fehlerquote von 3.25%. Insgesamt wurden 188 EKGs als falsch eingestuft (Abb. 7C). Patienten mit rezidivierendem VHF schrieben pro Tag pro Person 1.8 EKGs [IQR: 1.7–1.9], während Patienten im konstantem SR 1.5 EKGs [IQR: 1.4–1.7] schrieben (p<0.0001). Patienten, die sich an das EKG-Protokoll hielten und mindestens 2 EKGs/Tag aufzeichneten, waren älter als jene, die es nicht taten (66.0 [IQR: 58.3–72.0] Jahre vs. 51.0 [IQR: 48.0–62.3] Jahre; p=0.0163).

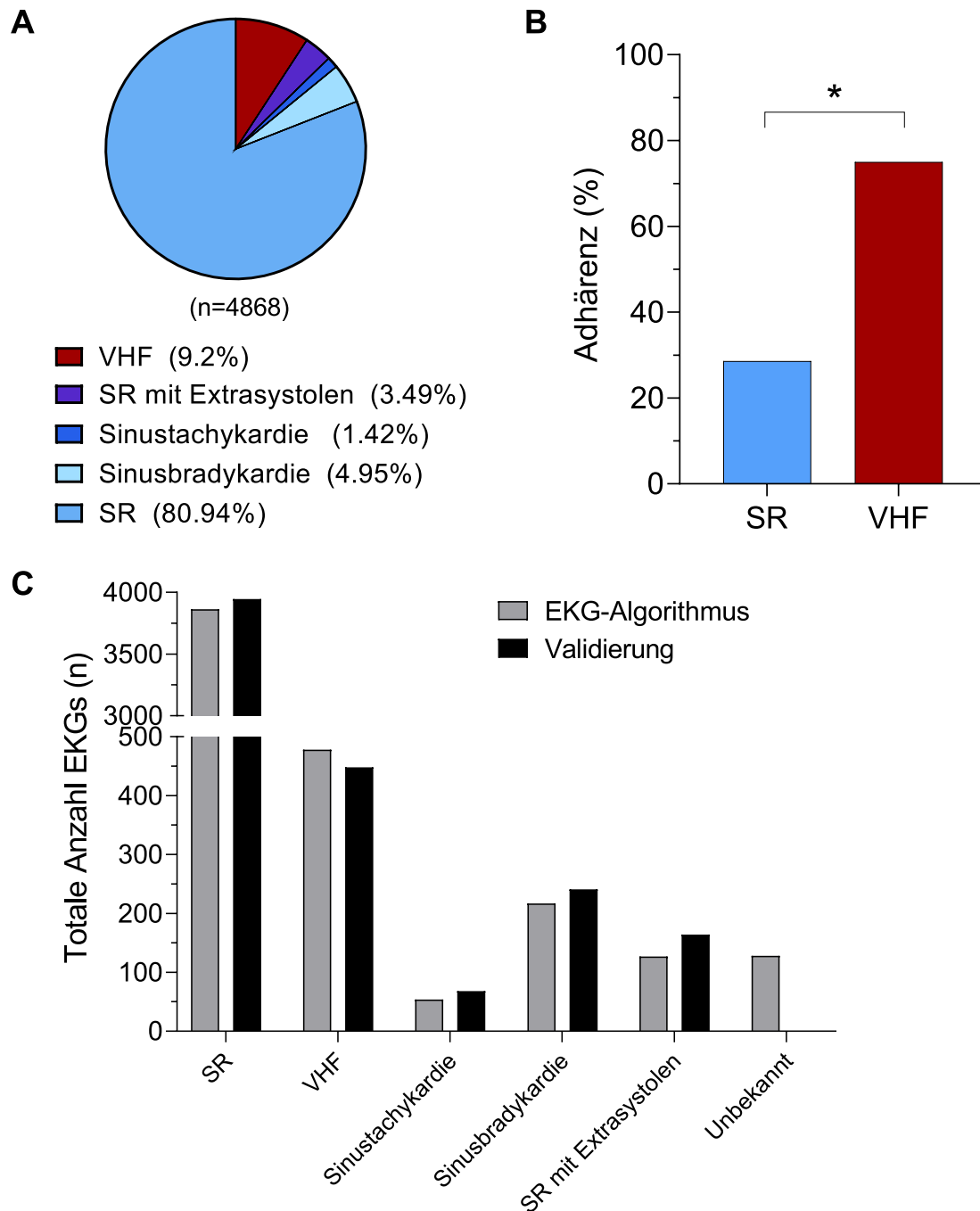


Abb. 7: Nutzung des mobilen EKG-Gerätes. A: Die Patienten zeichnen insgesamt 4868 EKGs auf. Es zeigten sich 448/4868 (9.2%) VHF-Episoden bei 16/30 Patienten (53.3%). Patienten mit rezidivierendem VHF hatten ein VHF-Burden von 5.85%. B: Patienten mit rezidivierendem VHF hielten sich besser an das EKG-Protokoll, definiert als <10.0% verlorene EKGs. C: Validierungen der mobilen EKGs. Der Algorithmus des mobilen EKGs hatte eine Fehlerquote von 3.25%. Insgesamt wurden 188 EKGs als falsch eingestuft (SR 83, VHF 30, Sinustachykardie 14, Sinusbradykardie 24, SR mit Extrasystolen 37). *p<0.05, EKG: Elektrokardiogramm, SR: Sinusrhythmus, VHF: Vorhofflimmern.

Im Laufe der 3 Monate haben 16 der 30 Patienten (53.3%) mindestens eine dokumentierte 30-sekündige VHF-Episode aufgezeichnet. Bei 12 der 30 Patienten (40.0%) trat mindestens ein Rezidiv während der ersten Woche auf (Abb. 8).

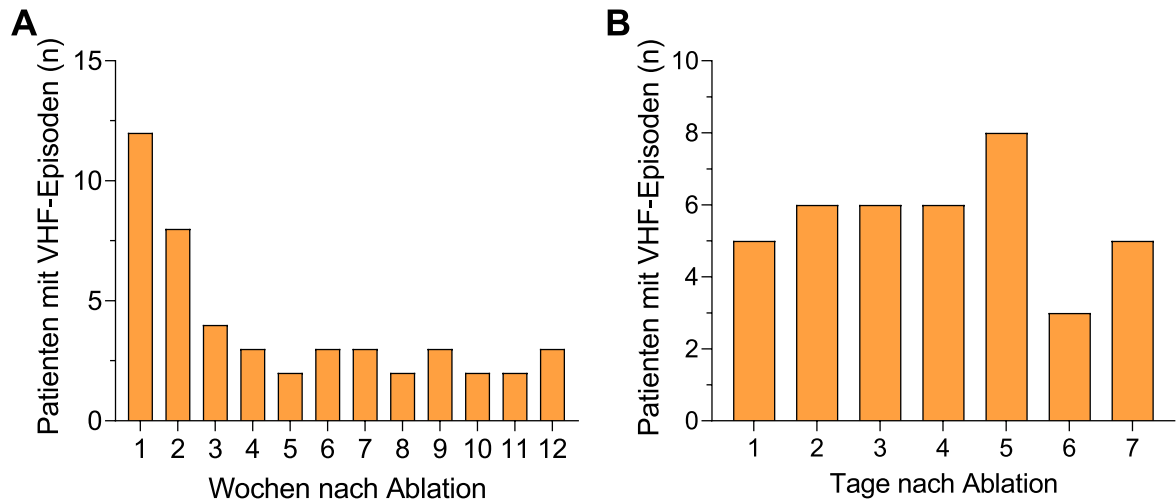


Abb. 8: Anteil der Patienten mit VHF-Episoden nach PVI. A: Die meisten Patienten hatten ein VHF-Rezidiv innerhalb der ersten Woche (12/30). B: Die meisten Patienten mit VHF-Episoden hatten innerhalb der ersten Woche nach PVI an Tag 5 mindestens ein Rezidiv. EKG: Elektrokardiogramm, PVI: Pulmonalvenenisolation, VHF: Vorhofflimmern.

3.2.2 Autonome Charakterisierung

Zur Erfassung potenzieller Veränderungen des ANS wurde eine HRV-Messung durchgeführt. Bei 17 Patienten lagen Messungen vor PVI vor und bei 24 Patienten nach einem *Follow-up* von 3 Monaten, wobei bei 14 Patienten beide Messungen durchgeführt werden konnten.

3.2.2.1 Auswirkungen der Atemkommandos

Die Auswirkungen der parasympathischen Aktivierung durch die Atemkommandos ergaben eine Verringerung der RR-Abstände vor PVI, jedoch nicht danach (Abb. 9).

Die parasympathischen Parameter der Zeitdomäne zeigten insgesamt eine Erhöhung (Tabelle 4). Der Parameter SDNN zeigte vor und nach PVI eine Erhöhung durch die Atemkommandos (vor PVI: 31.8 ms [IQR: 14.1–52.5 ms] vs. 38.1 ms [IQR: 28.1–61.8 ms]; $p = 0.0225$; nach PVI: 11.6 ms [IQR: 7.6–25.6 ms] vs. 22.3 ms [IQR: 13.5–35.7 ms]; $p = 0.0011$). Auch der RMSSD stieg nach PVI an (12.8 ms [IQR: 9.1–29.5 ms] vs. 19.6 ms [IQR: 12.0–43.7 ms]; $p = 0.0148$), während sich vor PVI ausschließlich ein Trend zeigte (Abb. 9). Betrachtet man pNN50, so zeigte sich vor

und nach PVI eine Erhöhung (vor PVI: 3.7 % [IQR: 0.4–28.2 %] vs. 11.6 % [IQR: 7.8–32.6 %]; $p=0.0492$; nach PVI: 0 % [IQR: 0–7.0 %] vs. 1.6 % [IQR: 0–20.5 %]; $p = 0.0092$) (Tabelle 4). Ebenfalls konnte vor PVI durch die Atemkommandos eine Erhöhung des SI als sympathischem Parameter festgestellt werden (10.1 [IQR: 7.8–20.8] vs. 10.7 [IQR: 7–13.2]; $p = 0.0097$), nach PVI eine Verringerung des SI (26.0 [IQR: 13.9–29.8] vs. 17.4 [IQR: 12.2–23.3]; $p=0.0016$) (Abb. 9). In der nicht-linearen Domäne stiegen SD1 und DFA1 sowohl vor als auch nach PVI durch die Atemkommandos an, mit einem stärkeren Effekt nach PVI (Tabelle 4). Die SampEn ist sowohl vor als auch nach PVI gesunken.

	Vor PVI			Nach PVI		
	Ruhe	Atemkommandos	p-Wert	Ruhe	Atemkommandos	p-Wert
Zeitdomäne						
HR (Schläge/min)	55.0 [IQR: 47.5–56.5]	54.0 [IQR: 49.5–58.0]	0.1543	62.0 [IQR: 58.0–67.3]	62.0 [IQR: 57.5–66.8]	0.9536
RR (ms)	1093.0 [IQR: 1070.0–1263.0]	1117.0 [IQR: 1033.0–1211.0]	0.0395	968.0 [IQR: 894.0–1043.0]	963.5 [IQR: 900.8–1050.0]	0.7595
SDNN (ms)	31.8 [IQR: 14.1–52.5]	38.1 [IQR: 28.1–61.8]	0.0225	11.6 [IQR: 7.6–25.6]	22.3 [IQR: 13.5–35.7]	0.0011
RMSSD (ms)	24.9 [IQR: 13.8–50.1]	33.8 [IQR: 26.4–56.2]	0.0505	12.8 [IQR: 9.1–29.5]	19.6 [IQR: 12.0–43.7]	0.0148
SI	10.1 [IQR: 7.8–20.8]	10.7 [IQR: 7.0–13.2]	0.0097	26.0 [IQR: 13.9–29.8]	17.4 [IQR: 12.2–23.3]	0.0016
pNN50 (%)	3.7 [IQR: 0.4–28.2]	11.6 [IQR: 7.8–32.6]	0.0492	0 [IQR: 0–7.0]	1.6 [IQR: 0–20.5]	0.0092
Frequenzdomäne						
LF (ms²)	516.0 [IQR: 93.5–1255.0]	1130.0 [IQR: 536.0–2760.0]	0.0040	42.0 [IQR: 17.0–235.8]	289.0 [IQR: 105.3–769.8]	0.0018
HF (ms²)	165.0 [IQR: 41.5–952.0]	235.0 [IQR: 75.0–543.5]	0.6195	59.0 [IQR: 26.3–391.5]	81.5 [IQR: 32.8–317.5]	0.1688
LF/HF (ms²/ms²)	1.6 [IQR: 1.0–3.9]	4.5 [IQR: 3.4–7.6]	0.0008	0.8 [IQR: 0.4–1.9]	2.9 [IQR: 1.0–7.6]	0.0048
Nicht-lineare Domäne						
SD1 (ms²)	17.6 [IQR: 9.8–35.6]	24.0 [IQR: 18.7–39.9]	0.0458	9.1 [IQR: 6.4–20.9]	13.9 [IQR: 8.5–31.0]	0.0150

DFA1	0.9 [IQR: 0.7–1.0]	1.1 [IQR: 0.9–1.2]	0.0258	0.8 [IQR: 0.7–1.0]	1.1 [IQR: 0.8–1.3]	0.0175
SampEn	1.9 [IQR: 1.6–2.0]	1.4 [IQR: 1.0–1.7]	0.0026	1.8 [IQR: 1.6–2.0]	1.3 [IQR: 1.0–1.6]	<0.0001

Tabelle 4: Auswirkungen der Atemkommandos auf das autonome Nervensystem bei der gesamten Studienpopulation vor und nach PVI. DFA1: *Detrended Fluctuation Analysis 1*, HF: *High Frequency*, HR: Herzfrequenz, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, pNN50: Prozentsatz der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SampEn: *Sample Entropy* (Stichprobenentropie), SD1: Standardabweichung, SDNN: Standardabweichung der normalen R-R-Intervalle (*Standard Deviation of NN Intervals*), SI: Stressindex.

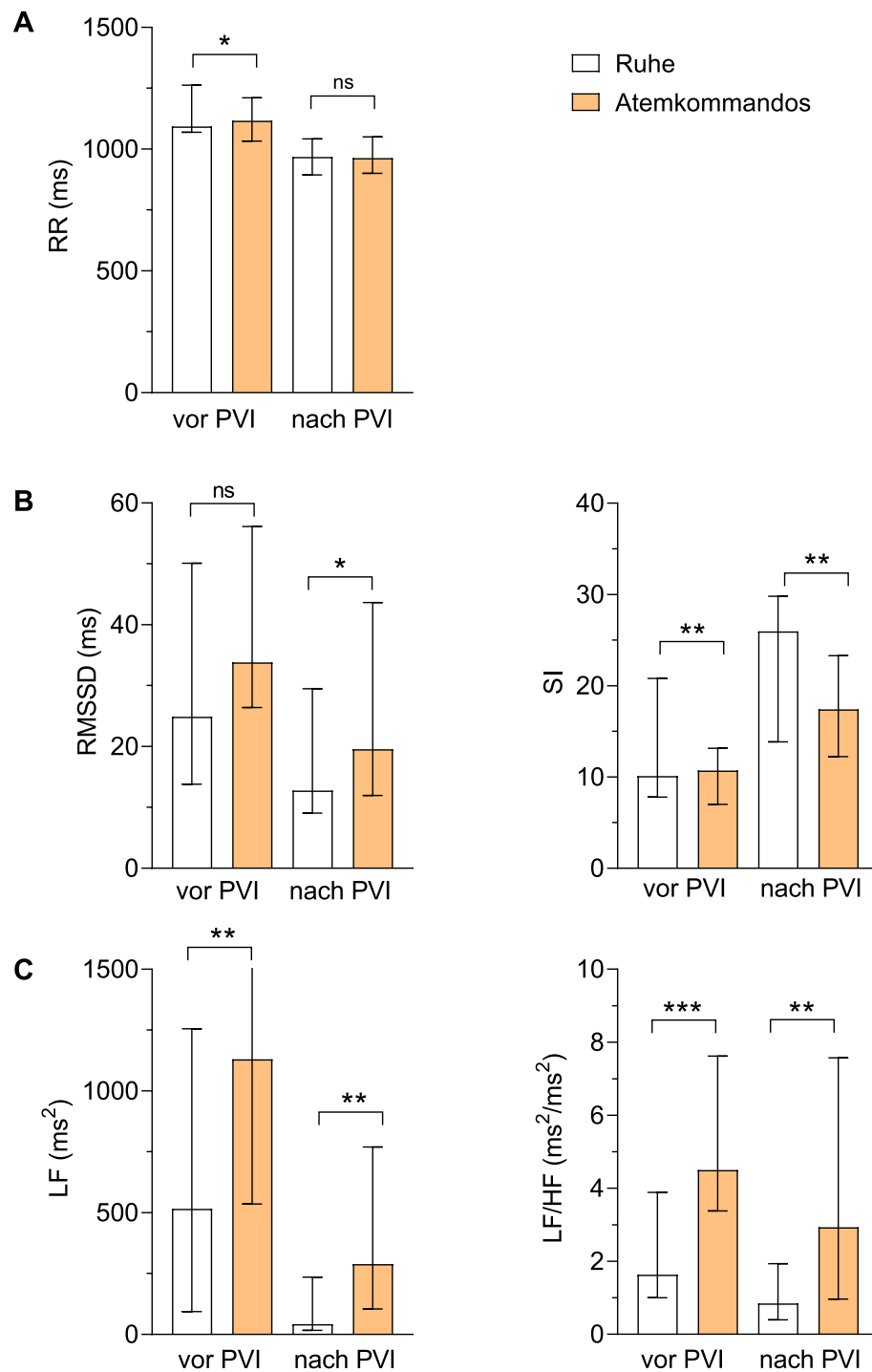


Abb. 9: Auswirkungen der Atemkommandos auf das autonome Nervensystem bei der gesamten Studienpopulation. A: Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität. B: Auswirkungen auf den Parasympathikus und Sympathikus. C: Auswirkungen auf die Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus. LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, PVI: Pulmonalvenenisolation, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SI: Stressindex.

3.2.2.2 Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation

Die Auswirkungen der PVI auf das ANS zeigten sich in der Zeitdomäne eine Zunahme von HR und SI in Ruhe und unter Atemkommandos, während die RR-Abstände und RMSSD nach PVI abnahmen (Abb.10). Betrachtet man die Parameter SDNN und pNN50, so zeigte sich ebenfalls eine Abnahme (Tabelle 5).

In der Frequenzdomäne zeigte sich LF nach PVI sowohl in Ruhe als auch unter Atemkommandos reduziert (Abb.10). HF zeigte keine Veränderungen und LF/HF zeigte ausschließlich in Ruhe eine Abnahme (Ruhe: $1.6 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$ [IQR: $1.0\text{--}3.9 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$] vs. $0.8 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$ [IQR: $0.4\text{--}1.9 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$]; $p=0.0209$).

In der nicht-linearen Domäne zeigte sich eine Abnahme von SD1 nach PVI (Ruhe: 17.6 ms^2 [IQR: $9.8\text{--}35.6 \text{ ms}^2$] vs. 9.1 ms^2 [IQR: $6.4\text{--}20.9 \text{ ms}^2$]; $p=0.0471$; Atemkommandos: 24 ms^2 [IQR: $18.7\text{--}39.85 \text{ ms}^2$] vs. 13.9 ms^2 [IQR: $8.5\text{--}31.0 \text{ ms}^2$]; $p=0.0361$) (Tabelle 5).

	Ruhe vor PVI	Ruhe nach PVI	p-Wert	Atemkommandos vor PVI	Atemkommandos nach PVI	p-Wert
Zeitdomäne						
HR (Schläge/min)	55.0 [IQR: 47.5–56.5]	62.0 [IQR: 58.0–67.3]	0.0008	54.0 [IQR: 49.5–58.0]	62.0 [IQR: 57.5–66.8]	0.0026
RR (ms)	1093.0 [IQR: 1070.0–1263.0]	968.0 [IQR: 894.0–1043.0]	0.0007	1117 [IQR: 1033–1211]	963.5 [IQR: 900.8–1050.0]	0.0027
SDNN (ms)	31.8 [IQR: 14.1–52.5]	11.6 [IQR: 7.6–25.6]	0.0097	38.1 [IQR: 28.1–61.8]	22.3 [IQR: 13.5–35.7]	0.0115
RMSSD (ms)	24.9 [IQR: 13.8–50.1]	12.8 [IQR: 9.1–29.5]	0.0456	33.8 [IQR: 26.4–56.15]	19.6 [IQR: 12.0–43.7]	0.0361
SI	10.1 [IQR: 7.8–20.8]	26.0 [IQR: 13.9–29.8]	0.0101	10.7 [IQR: 7–13.15]	17.4 [IQR: 12.2–23.3]	0.0027
pNN50 (%)	3.7 [IQR: 0.4–28.2]	0 [IQR: 0–7.0]	0.0154	11.63 [IQR: 7.755–32.56]	1.6 [IQR: 0–20.5]	0.0204
Frequenzdomäne						
LF (ms²)	516.0 [IQR: 93.5–1255.0]	42.0 [IQR: 17.0–235.8]	0.0073	1130 [IQR: 536–2760]	289.0 [IQR: 105.3–769.8]	0.0052
HF (ms²)	165.0 [IQR: 41.5–952.0]	59.0 [IQR: 26.3–391.5]	0.1727	235 [IQR: 75–543.5]	81.5 [IQR: 32.8–317.5]	0.1665

LF/HF (ms ² /ms ²)	1.6 [IQR: 1.0–3.9]	0.8 [IQR: 0.4–1.9]	0.0209	4.496 [IQR: 3.377–7.623]	2.9 [IQR: 1.0–7.6]	0.1100
Nicht-lineare Domäne						
SD1 (ms ²)	17.6 [IQR: 9.8–35.6]	9.1 [IQR: 6.4–20.9]	0.0471	24 [IQR: 18.7–39.85]	13.9 [IQR: 8.5–31.0]	0.0361
DFA1	0.9 [IQR: 0.7–1.0]	0.8 [IQR: 0.7–1.0]	0.2667	1.124 [IQR: 0.9205–1.243]	1.1 [IQR: 0.8–1.3]	0.9115
SampEn	1.9 [IQR: 1.6–2.0]	1.8 [IQR: 1.6–2.0]	0.4874	1.389 [IQR: 1.031–1.712]	1.3 [IQR: 1.0–1.6]	0.8187

Tabelle 5: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation auf das autonome Nervensystem bei der gesamten Studienpopulation. DFA1: *Detrended Fluctuation Analysis 1*, HF: *High Frequency*, HR: Herzfrequenz, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, pNN50: Prozentsatz der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SampEn: *Sample Entropy* (Stichprobenentropie), SD1: Standardabweichung, SDNN: Standardabweichung der normalen R-R-Intervalle (*Standard Deviation of NN Intervals*), SI: Stressindex.

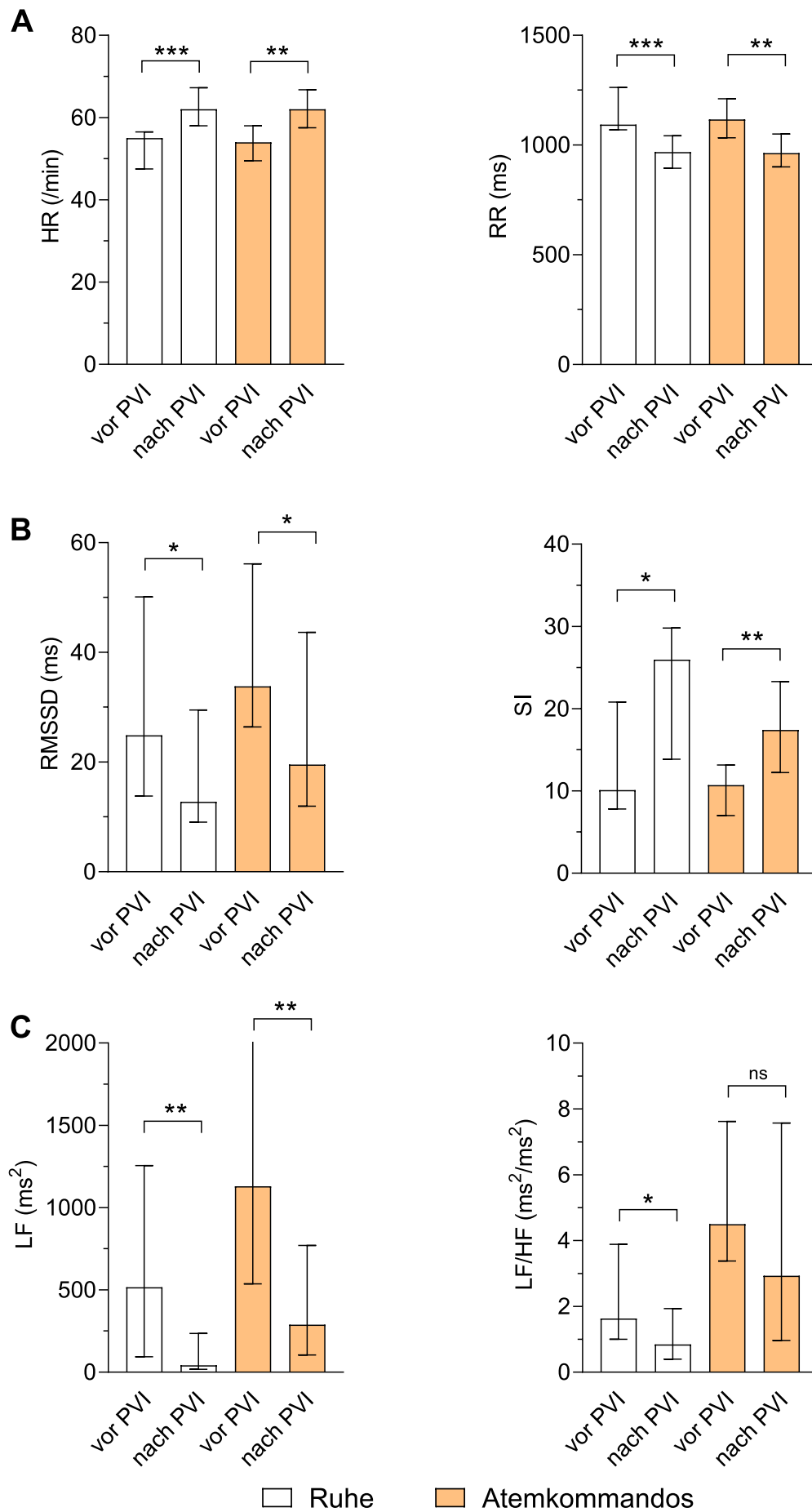


Abb. 10: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation auf das autonome Nervensystem bei der gesamten Studienpopulation. A: Auswirkungen auf die Herzfrequenz und Herzratenvariabilität. B: Auswirkungen auf den Parasympathikus und Sympathikus. C: Auswirkungen auf die Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, PVI: Pulmonalvenenisolation, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SI: Stressindex.

3.2.3 Lebensqualitätserfassung

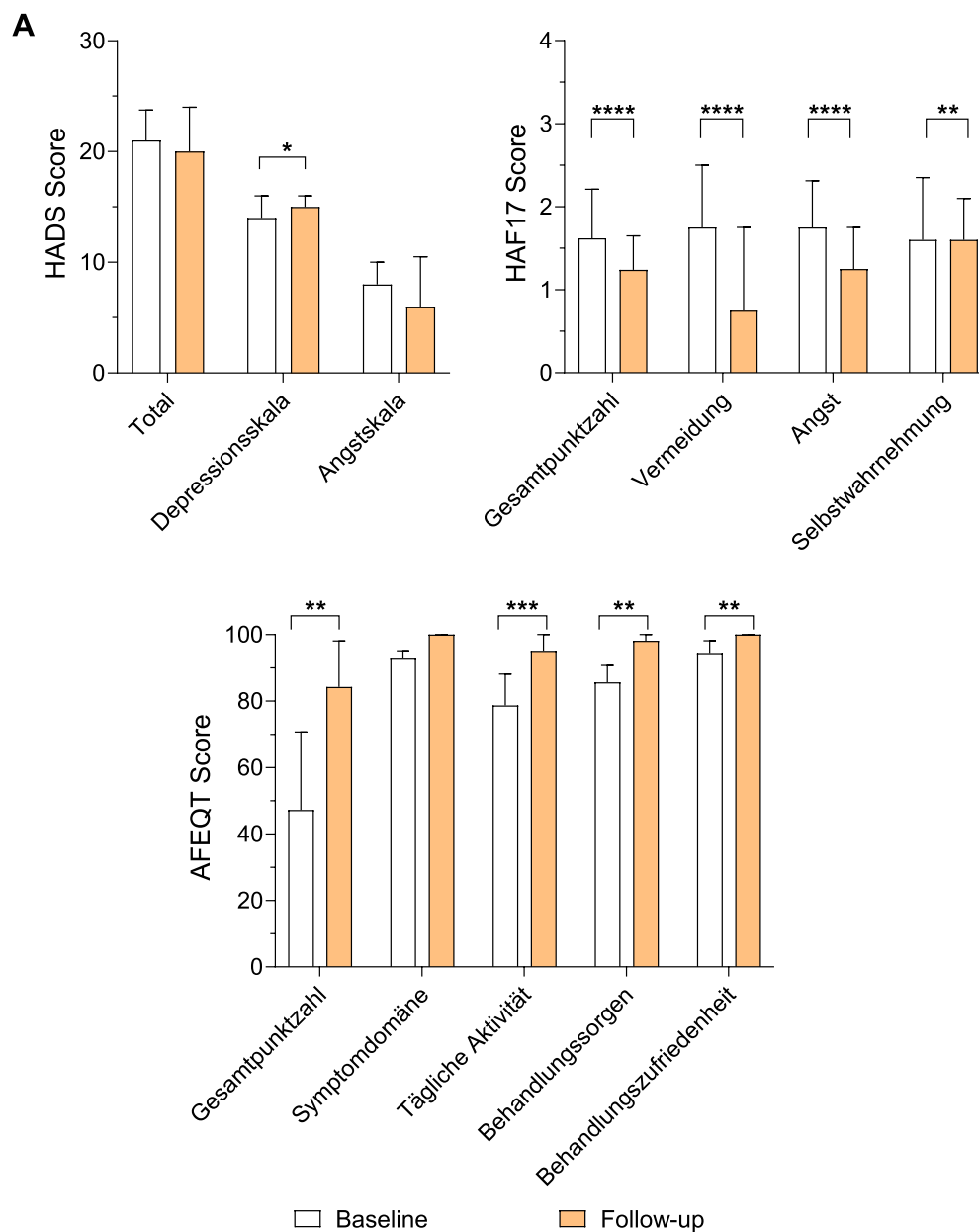
Im HADS-Fragebogen zeigte sich nach PVI eine Erhöhung der Depressionsskala (14.2 [IQR: 12.0–16.0] vs. 15.0 [IQR: 13.5–16.0]; $p = 0.0370$) bei gleichbleibenden Werten auf der Angstskala (Abb. 11A).

Den HAF-17-Fragebogen füllten 27 Patienten aus. Er zeigte nach PVI in allen Domänen Verbesserungen der herzbezogenen Einschränkungen (Abb. 11A). Die Gesamtpunktzahl (1.6 [IQR: 1.4–2.2] vs. 1.24 [IQR: 0.8–1.7]; $p = 0.0002$), die herzbezogene Vermeidung (1.8 [IQR: 1.0–2.5] vs. 0.8 [IQR: 0.3–1.8]; $p = 0.0002$), die herzbezogene Angst (1.8 [IQR: 1.3–2.3] vs. 1.3 [IQR: 0.6–1.8]; $p = 0.0007$) und die Selbstwahrnehmung (1.6 [IQR: 1.3–2.4] vs. 1.6 [IQR: 1.1–2.1]; $p = 0.0257$) nahmen bei den Patienten nach PVI ab (Abb. 11A).

Den AFEQT-Fragebogen füllten vor PVI 26 Patienten und 3 Monate nach PVI 21 Patienten aus. Nach PVI zeigten sich Verbesserungen in allen Domänen, außer in der Symptomdomäne (Abb. 11A). Die Patienten fühlten sich weniger eingeschränkt in ihrem Alltag (78.7 [IQR: 69.1–88.1] vs. 95.1 [IQR: 78.9–100.0]; $p = 0.0010$), hatten geringere Behandlungssorgen (85.7 [IQR: 81.5–90.7] vs. 98.2 [IQR: 88.0–100.0]; $p = 0.0014$) und eine höhere Behandlungszufriedenheit (94.4 [IQR: 92.6–98.2] vs. 100.0 [IQR: 98.2–100.0]; $p = 0.0068$).

Nach PVI zeigten die Patienten im SF-36-Fragebogen Verbesserungen ihrer allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität (Abb. 11B). Der Gesamtwert stieg von 54.2 [IQR: 37.5–68.8] auf 66.7 [IQR: 54.2–79.2]; $p = 0.0006$. Auch in den verschiedenen Bereichen der physischen und psychischen Gesundheitskategorien konnten Verbesserungen beobachtet werden (Abb. 11B). Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung verbesserte sich von 54.2 [IQR: 37.5–68.8] auf 66.7 [IQR: 54.2–79.2]; $p = 0.0006$. Die physische Funktionsfähigkeit stieg von 70.0 [IQR: 37.5–90.0] auf 90.0 [IQR: 70.0–95.0]; $p < 0.0001$, die körperliche Rollenfunktion von

50.0 [IQR: 0.0–87.5] auf 100.0 [IQR: 50.0–100.0]; $p < 0.0001$ und die emotionale Rollenfunktion von 100.0 [IQR: 33.3–100.0] auf 100.0 [IQR: 100.0–100.0]; $p = 0.0341$ (Abb. 10B). Zudem verbesserten sich die Vitalität von 45.0 [IQR: 35.0–67.5] auf 60.0 [IQR: 50.0–77.5]; $p = 0.0008$ sowie das psychische Wohlbefinden von 68.0 [IQR: 56.0–84.0] auf 76.0 [IQR: 68.0–90.0]; $p = 0.0341$ (Abb. 11B). In der sozialen Funktionsfähigkeit ergab sich hingegen keine Veränderung (Abb. 11B). Im IPQ-R-Fragebogen zeigten sich nach PVI keine Veränderungen (Abb. 11B).



B

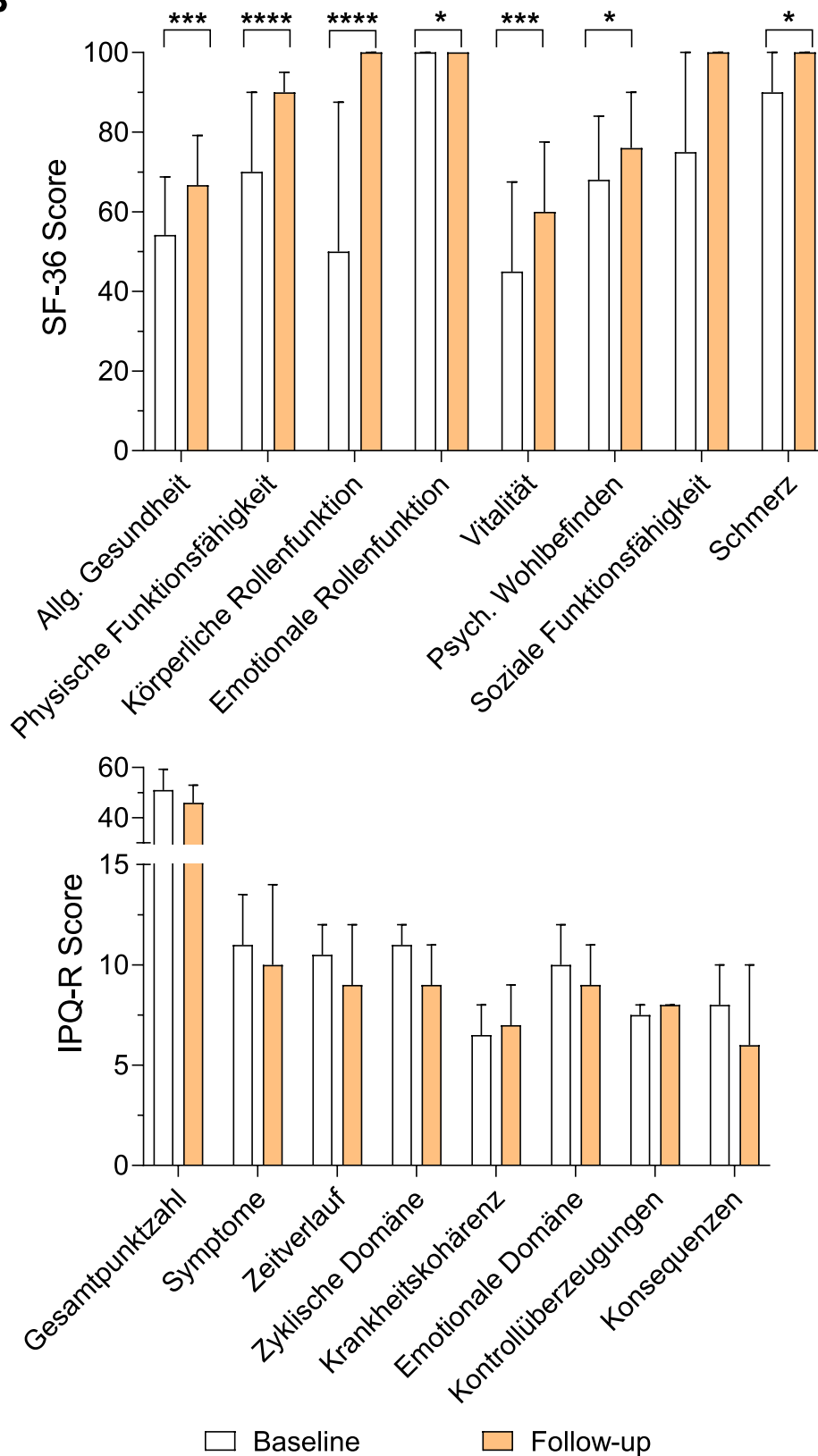


Abb. 11: Erfassung der Lebensqualität anhand standardisierter Fragebögen. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, AFEQT: Atrial fibrillation effect on Quality-of-life questionnaire, HADS: Hospital Anxiety Depression Score, HAF-17: Herzangstfragebogen 17, IPQ-R: revised illness perception questionnaire, SF-36: Short form Fragebogen.

3.2.4 Blutanalyse

Im Rahmen der Blutanalyse wurden verschiedene inflammatorische und neurotrophe Parameter in Relation zum Zeitverlauf zu drei Zeitpunkten gemessen: vor der PVI (*Baseline*), einen Tag nach PVI sowie beim *Follow-up*. Die Konzentrationen von BDNF, β -NGF, IL-1 β , IL-8, IL-10 und TNF α zeigten über die Zeit keine Veränderungen (Abb. 12). Hingegen konnte eine Zunahme von IL-6 vor PVI (4.5 pg/ml [IQR: 2.7–6.6 pg/ml] vs. 6.7 pg/ml [IQR: 5.6–10.6 pg/ml]; $p < 0.0001$) auf einen Tag nach PVI festgestellt werden (Abb. 12). Beim *Follow-up* nahm IL-6 erneut auf den nahezu ursprünglichen *Baseline*-Wert ab (Abb. 12). Adiponectin zeigte eine Abnahme nach PVI (46.4 μ g/ml [IQR: 31.0–55.9 μ g/ml] vs. 41.8 μ g/ml [IQR: 28.6–62.6 μ g/ml]; $p = 0.0012$) und eine Tendenz zur Zunahme auf nahezu den *Baseline*-Wert beim *Follow-up* (47.2 μ g/ml [IQR: 33.4–59.7 μ g/ml]; $p = 0.0595$) (Abb. 12)).

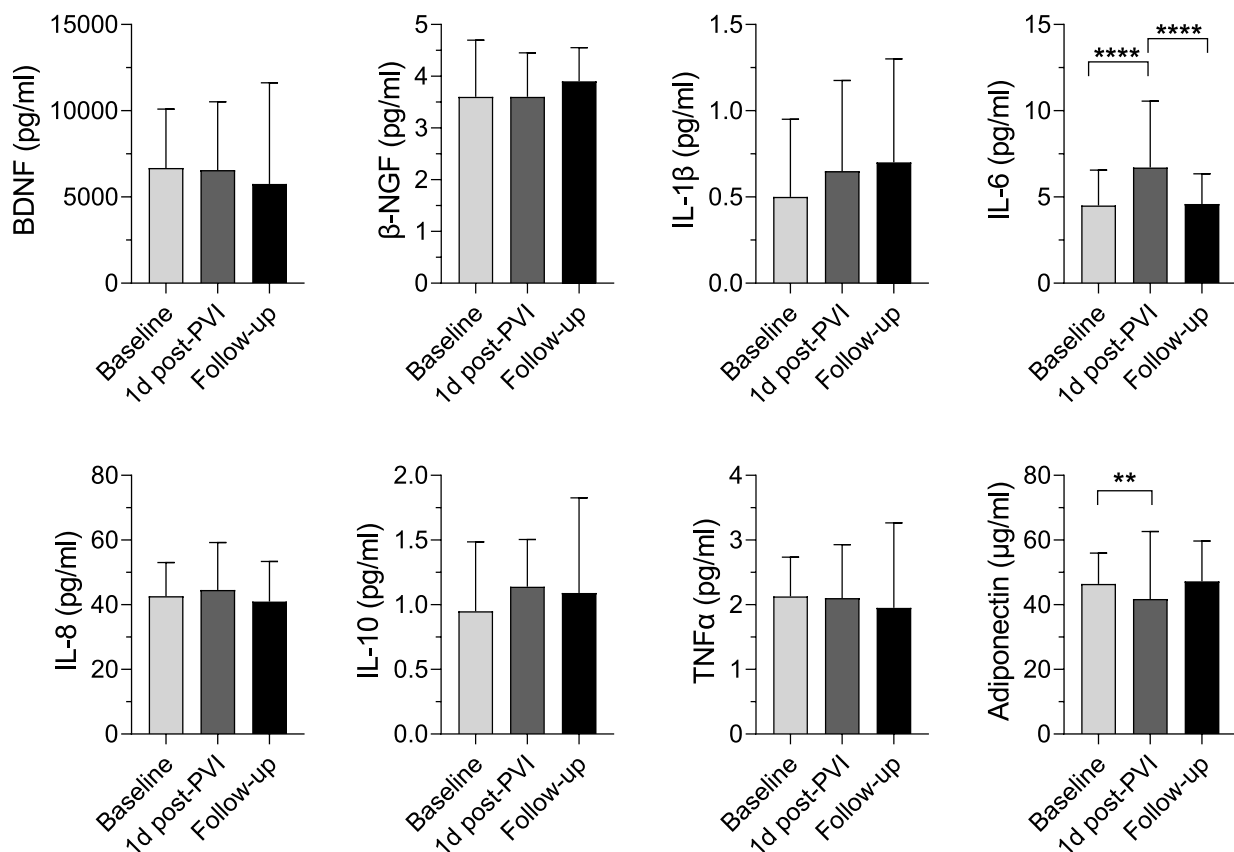


Abb. 12: Veränderung der inflammatorischen und neurotrophischen Parameter nach PVI.

** $p < 0.01$, **** $p < 0.0001$; IL: Interleukin, ml: Milliliter, pg: Picogramm, PVI: Pulmonalvenenisolation, TNF: Tumornekrosefaktor, μ g: Mikrogramm.

3.3 Korrelationen der einzelnen Untersuchungen

3.3.1 Korrelation zwischen EKG und autonomer Charakterisierung

3.3.1.1 Auswirkungen der Atemkommandos

Im Folgenden werden die Korrelationen zwischen EKG und autonomer Charakterisierung sowohl für Patienten, welche sich in der *Blanking Periode* im konstanten SR befanden (n = 16), als auch diejenigen mit mindestens einer VHF-Episode (n = 14) dargestellt.

3.3.1.1.1 Patienten im Sinusrhythmus

Vergleicht man bei Patienten im konstanten SR die Auswirkungen der Atemkommandos vor und nach PVI, so zeigte sich vor PVI eine Erhöhung des LF/HF-Quotienten ($1.3 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$ [IQR: $0.8\text{--}3.4 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$] vs. $4.5 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$ [IQR: $2.2\text{--}7.8 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$]; $p=0.0195$).

Nach PVI wirkten sich die Atemkommandos in der Zeitdomäne durch eine Erhöhung des SDNN (11.9 ms [IQR: $8.4\text{--}33.5 \text{ ms}$] vs. 24.7 ms [IQR: $11.1\text{--}37.6 \text{ ms}$]; $p=0.0061$) aus. In der Frequenzdomäne stieg LF (46.0 ms^2 [IQR: $13.0\text{--}919.0 \text{ ms}^2$] vs. 348.0 ms^2 [IQR: $43.0\text{--}1592.0 \text{ ms}^2$]; $p=0.0266$) und LF/HF ($0.8 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$ [IQR: $0.3\text{--}1.6 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$] vs. $2.1 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$ [IQR: $0.6\text{--}9.6 \text{ ms}^2/\text{ms}^2$]; $p=0.0398$) an, während sich in der nicht-linearen Domäne die SampEn (1.8 [IQR: $1.7\text{--}1.9$] vs. 1.3 [IQR: $1.0\text{--}1.7$]; $p=0.0215$) verringerte (Abb. 13 und Tabelle 6).

	Ruhe vor PVI (SR)	Atem- kommandos vor PVI (SR)	p-Wert	Ruhe nach PVI (SR)	Atem- kommandos nach PVI (SR)	p-Wert
Zeitdomäne						
HR (Schläge/ min)	52.0 [IQR: 46.0– 61.0]	53.0 [IQR: 49.0–62.0]	0.4688	63.0 [IQR: 57.5–69.0]	62.0 [IQR: 58.0–67.0]	0.9521
RR (ms)	1155.0 [IQR: 982.5– 1305.0]	1131.0 [IQR: 969.0– 1229.0]	0.4258	959.0 [IQR: 870.0– 1043.0]	963.0 [IQR: 895.0–1033.0]	0.0772
SDNN (ms)	47.3 [IQR: 22.0– 101.9]	60.2 [IQR: 34.4–76.6]	0.3477	11.9 [IQR: 8.4–33.5]	24.7 [IQR: 11.1–37.6]	0.0061

RMSSD (ms)	43.0 [IQR: 14.6–85.2]	48.8 [IQR: 27.3–73.0]	0.4258	14.8 [IQR: 10.1–35.6]	20.0 [IQR: 11.7–43.1]	0.0398
SI	8.5 [IQR: 5.6–22.0]	7.9 [IQR: 5.7–11.5]	0.2031	25.6 [IQR: 10.7–29.6]	17.7 [IQR: 10.9–27.7]	0.0942
pNN50 (%)	21.6 [IQR: 0.4–54.6]	28.7 [IQR: 7.8–46.9]	0.6406	0.4 [IQR: 0.0–12.9]	3.9 [IQR: 0.0–26.8]	0.0371
Frequenzdomäne						
LF (ms²)	1027.0 [IQR: 176.0–2378.0]	1991.0 [IQR: 977.0–3448.0]	0.0977	46.0 [IQR: 13.0–919.0]	348.0 [IQR: 43.0–1592.0]	0.0266
HF (ms²)	426.0 [IQR: 41.0–2957.0]	426.0 [IQR: 151.5–781.0]	0.4258	67.0 [IQR: 40.0–373.5]	163.0 [IQR: 39.0–308.0]	0.1909
LF/HF (ms²/ms²)	1.3 [IQR: 0.8–3.4]	4.5 [IQR: 2.2–7.8]	0.0195	0.8 [IQR: 0.3–1.6]	2.1 [IQR: 0.6–9.6]	0.0398
Nicht-lineare Domäne						
SD1 (ms²)	30.5 [IQR: 10.4–60.4]	34.6 [IQR: 19.4–51.9]	0.3750	10.5 [IQR: 7.2–25.2]	14.2 [IQR: 8.3–30.6]	0.0398
DFA1	0.9 [IQR: 0.6–1.0]	1.1 [IQR: 1.0–1.2]	0.0977	0.8 [IQR: 0.6–0.9]	1.0 [IQR: 0.6–1.3]	0.0942
SampEn	1.9 [IQR: 1.7–2.0]	1.4 [IQR: 0.9–1.8]	0.0547	1.8 [IQR: 1.7–1.9]	1.3 [IQR: 1.0–1.7]	0.0215

Tabelle 6: Auswirkungen der Atemkommandos bei Patienten im konstantem Sinusrhythmus vor und nach Pulmonalvenenisolation. DFA1: *Detrended Fluctuation Analysis 1*, HF: *High Frequency*, HR: Herzfrequenz, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, pNN50: Prozentsatz der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SampEn: *Sample Entropy* (Stichprobenentropie), SD1: Standardabweichung, SDNN: Standardabweichung der normalen R-R-Intervalle (*Standard Deviation of NN Intervals*), SI: Stressindex.

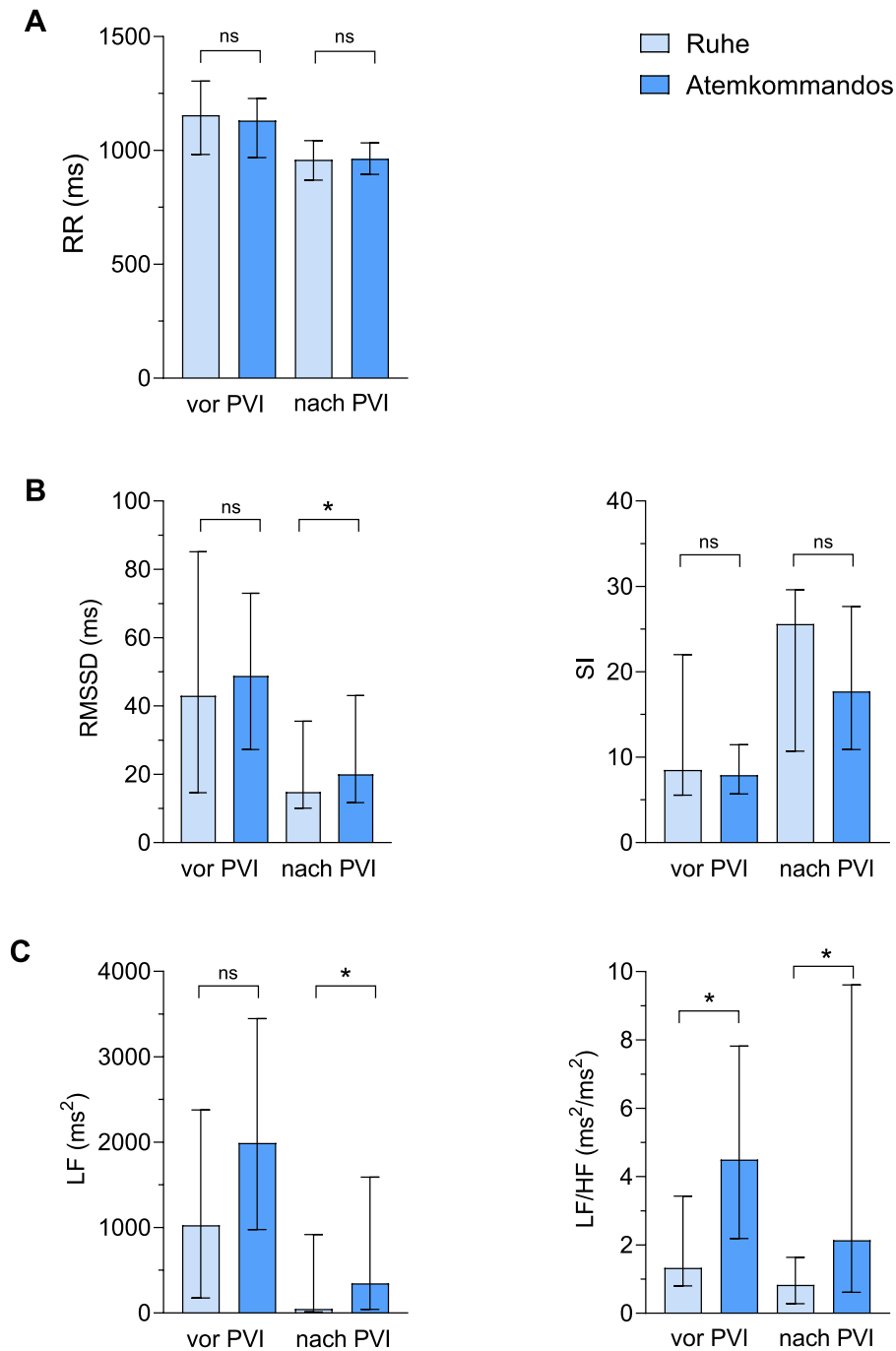


Abb.13: Auswirkungen der Atemkommandos auf das autonome Nervensystem bei Patienten im konstantem Sinusrhythmus. * $p < 0.05$, A: Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität. B: Auswirkungen auf den Parasympathikus und Sympathikus. C: Auswirkungen auf die Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus. LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, PVI: Pulmonalvenenisolation, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SI: Stressindex.

3.3.1.1.2 Patienten mit VHF-Rezidiven

Vergleicht man bei Patienten mit mindestens einem VHF-Rezidiv die Auswirkungen der Atemkommandos vor und nach PVI, so zeigte sich vor PVI in der Zeitdomäne eine Erhöhung der SDNN (21.8 ms [IQR: 12.3–33.5 ms] vs. 34.0 ms [IQR: 23.4–47.3 ms]; $p=0.0078$) und pNN50 (1.5 % [IQR: 0.4–6.4 %] vs. 10.5 % [IQR: 5.6–13.4 %]; $p=0.0156$). Zudem zeigte sich eine Verringerung des SI (16.4 [IQR: 10.0–21.2] vs. 11.1 [IQR: 9.7–15.1]; $p=0.0469$). In der Frequenzdomäne stieg LF (386.0 ms² [IQR: 89.8–746.5 ms²] vs. 708.5 ms² [IQR: 410.3–1991.0 ms²]; $p=0.0078$) an. In der nicht-linearen Domäne verringerte sich SampEn (1.8 [IQR: 1.5–2.1] vs. 1.4 [IQR: 1.2–1.6]; $p=0.0234$).

Nach PVI erhöhte sich in der Frequenzdomäne LF (36.0 ms² [IQR: 20.0–187.0 ms²] vs. 225.0 ms² [IQR: 148.0–629.0 ms²]; $p=0.0420$), während in der nicht-linearen Domäne SampEn (1.6 [IQR: 1.6–2.1] vs. 1.4 [IQR: 1.1–1.6]; $p=0.0029$) sich verringerte (Abb. 14 und Tabelle 7).

	Ruhe vor PVI (VHF)	Atem- kommandos vor PVI (VHF)	p-Wert	Ruhe nach PVI (VHF)	Atem- kommandos nach PVI (VHF)	p-Wert
Zeitdomäne						
HR (Schläge/ min)	55.0 [IQR: 48.5-56.0]	55.0 [IQR: 49.5-58]	0.1250	59.0 [IQR: 58.0-65.0]	60.0 [IQR: 57.0- 67.0]	>0.9999
RR (ms)	1091.0 [IQR: 1079.0- 1235.0]	1092.0 [IQR: 1039.0- 1220.0]	0.0547	1019.0 [IQR: 921.0- 1043.0]	999.0 [IQR: 897.0-1062.0]	0.5801
SDNN (ms)	21.8 [IQR: 12.3-33.5]	34.0 [IQR: 23.4-47.3]	0.0078	9.4 [IQR: 7.6-25.6]	19.9 [IQR: 13.4- 34.9]	0.0830
RMSSD (ms)	20.2 [IQR: 12.8-30.2]	31.9 [IQR: 22.0-34.8]	0.0547	11.8 [IQR: 7.2-28.6]	17.2 [IQR: 11.7- 45.7]	0.2686
SI	16.4 [IQR: 10.0-21.2]	11.1 [IQR: 9.7- 15.1]	0.0469	26.3 [IQR: 17.0-32.5]	17.1 [IQR: 13.4- 23.8]	0.0537
pNN50 (%)	1.5 [IQR: 0.4-6.4]	10.5 [IQR: 5.6- 13.4]	0.0156	0.0 [IQR: 0.0-4.5]	0.0 [IQR: 0.0- 20.9]	0.2188
Frequenzdomäne						
LF (ms²)	386.0 [IQR:	708.5 [IQR: 410.3-1991.0]	0.0078	36.0 [IQR: 20.0-187.0]	225.0 [IQR: 148.0-629.0]	0.0420

	89.8-746.5]					
HF (ms²)	125.5 [IQR: 38.8-396.3]	161.0 [IQR: 49.5-314.0]	0.6719	37.0 [IQR: 14.0-426.0]	42.0 [IQR: 32.0-505.0]	0.6377
LF/HF (ms²/ms²)	2.1 [IQR: 1.2-6.1]	4.7 [IQR: 3.6-6.2]	0.0547	0.9 [IQR: 0.5-2.1]	3.4 [IQR: 2.0-8.1]	0.1016
Nicht-lineare Domäne						
SD1 (ms²)	14.4 [IQR: 9.0-21.4]	22.7 [IQR: 15.6-24.7]	0.0547	8.4 [IQR: 5.1-20.3]	12.2 [IQR: 8.3-32.5]	0.2783
DFA1	0.9 [IQR: 0.8-1.1]	1.1 [IQR: 0.9-1.3]	0.1953	0.8 [IQR: 0.73-1.1]	1.3 [IQR: 1.0-1.4]	0.1172
SampEn	1.8 [IQR: 1.5-2.1]	1.4 [IQR: 1.2-1.6]	0.0234	1.6 [IQR: 1.6-2.1]	1.4 [IQR: 1.1-1.6]	0.0029

Tabelle 7: Auswirkungen der Atemkommandos bei Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmerepisode vor und nach Pulmonalvenenisolation DFA1: *Detrended Fluctuation Analysis* 1, HF: *High Frequency*, HR: Herzfrequenz, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, pNN50: Prozentsatz der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SampEn: *Sample Entropy* (Stichprobenentropie), SD1: Standardabweichung, SDNN: Standardabweichung der normalen R-R-Intervalle (*Standard Deviation of NN Intervals*), SI: Stressindex.

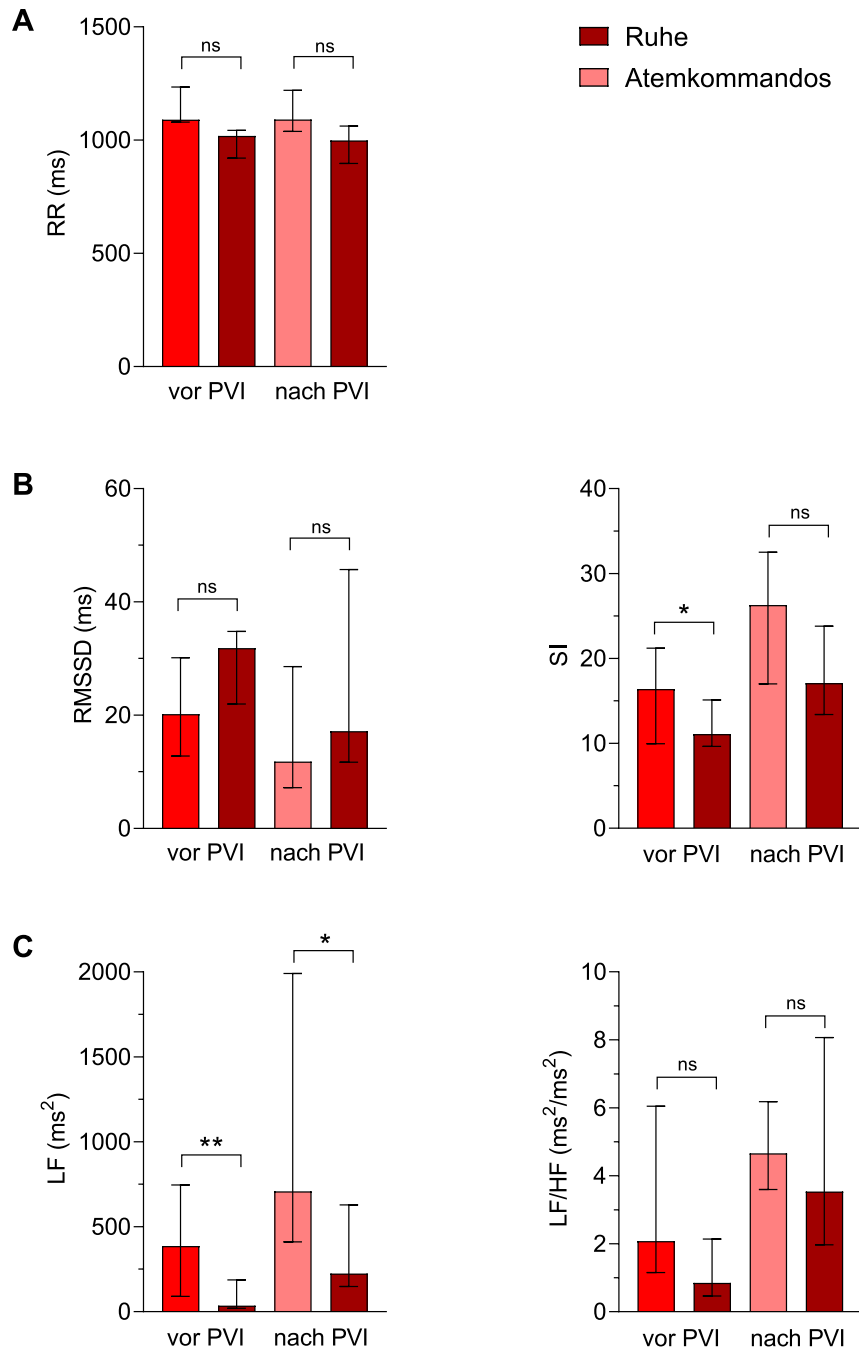


Abb. 14: Auswirkungen der Atemkommandos auf das autonome Nervensystem bei Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmerepisode. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, A: Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität B: Auswirkungen auf den Parasympathikus und Sympathikus C: Auswirkungen auf die Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus. LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, PVI: Pulmonalvenenisolation, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SI: Stressindex.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten im konstanten SR Atemkommandos vor PVI zu einem Anstieg des LF/HF-Quotienten führten (Abb. 13). Nach PVI zeigten sich zusätzlich Erhöhungen von SDNN, LF und erneut LF/HF, während SampEn abnahm (Tabelle 6). Bei Patienten mit VHF-Rezidiv zeigten sich vor PVI unter Atemkommandos eine Zunahme von SDNN, pNN50 und LF sowie eine Abnahme von SI und SampEn (Abb. 14). Nach PVI stieg lediglich LF an, während SampEn weiter abnahm (Tabelle 7).

3.3.1.2 Auswirkungen der PVI

Betrachtet man die Effekte der PVI bei Patienten im SR in Ruhe und unter Atemkommandos, so zeigt sich im Vergleich von vor und nach PVI in Ruhe in der Zeitdomäne eine Erhöhung des SI (8.5 [IQR: 5.6–22.0] vs. 25.6 [IQR: 10.7–29.6]; $p=0.0156$) und Erniedrigungen der SDNN, RMSSD, pNN50. In der Frequenzdomäne verringerten sich LF, HF und in der nicht-linearen Domäne SD1 (Abb. 14 und Tabelle 8).

Unter Atemkommandos zeigte sich nach PVI eine Erhöhung des SI (7.9 [IQR: 5.7–11.5] vs. 17.7 [IQR: 10.9–27.7]; $p=0.0391$). Eine Verringerung zeigte sich bei den Parametern SDNN, RMSSD, pNN50. In der Frequenz- und nicht-linearen Domäne sanken HF und SD1 unter Atemkommandos nach PVI (Abb. 15 und Tabelle 8).

	Ruhe vor PVI (SR)	Ruhe nach PVI (SR)	p-Wert	Atem- kommandos vor PVI (SR)	Atem- kommandos nach PVI (SR)	p-Wert
Zeitdomäne						
HR (Schläge/ min)	52.0 [IQR: 46.0–61.0]	63.0 [IQR: 57.5–69.0]	0.2969	53.0 [IQR: 49.0– 62.0]	62.0 [IQR: 58.0–67.0]	0.2656
RR (ms)	1155.0 [IQR: 982.5– 1305.0]	959.0 [IQR: 870.0– 1043.0]	0.1484	1131.0 [IQR: 969.0–1229.0]	963.0 [IQR: 895.0–1033.0]	0.2500
SDNN (ms)	47.3 [IQR: 22.0–101.9]	11.9 [IQR: 8.4–33.5]	0.0078	60.2 [IQR: 34.4– 76.6]	24.7 [IQR: 11.1–37.6]	0.0156
RMSSD (ms)	43.0 [IQR: 14.6–85.2]	14.8 [IQR: 10.1–35.6]	0.0078	48.8 [IQR: 27.3– 73.0]	20.0 [IQR: 11.7–43.1]	0.0156
SI	8.5 [IQR: 5.6–22.0]	25.6 [IQR: 10.7–29.6]	0.0156	7.9 [IQR: 5.7– 11.5]	17.7 [IQR: 10.9–27.7]	0.0391

pNN50 (%)	21.6 [IQR: 0.4–54.6]	0.4 [IQR: 0.0–12.9]	0.0156	28.7 [IQR: 7.8–46.9]	3.9 [IQR: 0.0–26.8]	0.0156
Frequenzdomäne						
LF (ms²)	1027.0 [IQR: 176.0–2378.0]	46.0 [IQR: 13.0–919.0]	0.0156	1991.0 [IQR: 977.0–3448.0]	348.0 [IQR: 43.0–1592.0]	0.0547
HF (ms²)	426.0 [IQR: 41.0–2957.0]	67.0 [IQR: 40.0–373.5]	0.0156	426.0 [IQR: 151.5–781.0]	163.0 [IQR: 39.0–308.0]	0.0156
LF/HF (ms²/ms²)	1.3 [IQR: 0.8–3.4]	0.8 [IQR: 0.3–1.6]	0.7422	4.5 [IQR: 2.2–7.8]	2.1 [IQR: 0.6–9.6]	0.6406
Nicht-lineare Domäne						
SD1 (ms²)	30.5 [IQR: 10.4–60.4]	10.5 [IQR: 7.2–25.2]	0.0078	34.6 [IQR: 19.4–51.9]	14.2 [IQR: 8.3–30.6]	0.0156
DFA1	0.9 [IQR: 0.6–1.0]	0.8 [IQR: 0.6–0.9]	0.8438	1.1 [IQR: 1.0–1.2]	1.0 [IQR: 0.6–1.3]	0.8438
SampEn	1.9 [IQR: 1.7–2.0]	1.8 [IQR: 1.7–1.9]	0.7422	1.4 [IQR: 0.9–1.8]	1.3 [IQR: 1.0–1.7]	0.7422

Tabelle 8: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation bei Patienten im konstanten Sinusrhythmus. DFA1: *Detrended Fluctuation Analysis* 1, HF: *High Frequency*, HR: Herzfrequenz, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, pNN50: Prozentsatz der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SampEn: *Sample Entropy* (Stichprobenentropie), SD1: Standardabweichung, SDNN: Standardabweichung der normalen R-R-Intervalle (*Standard Deviation of NN Intervals*), SI: Stressindex.

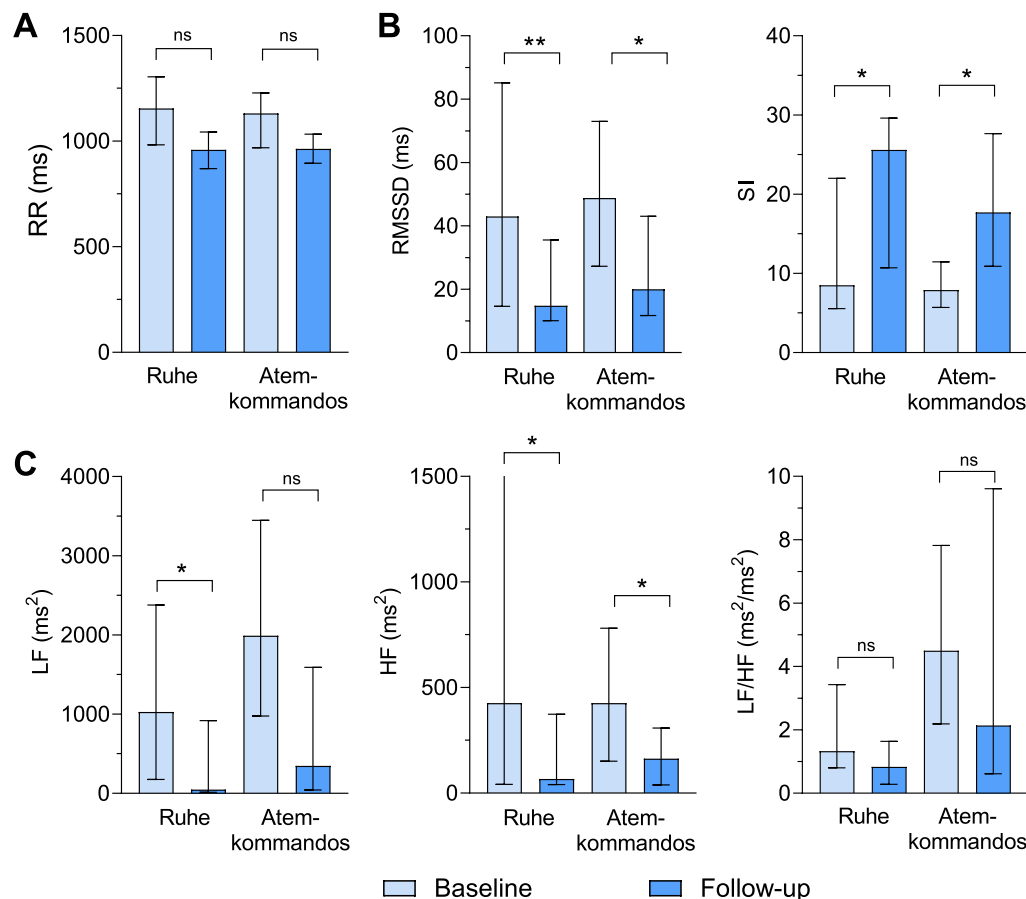


Abb. 15: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation auf das autonome Nervensystem bei Patienten im konstantem Sinusrhythmus. A: Auswirkungen auf die Herzratenvariabilität B: Auswirkungen auf den Parasympathikus und Sympathikus C: Auswirkungen auf die Balance zwischen Parasympathikus und Sympathikus. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, HF: High Frequency, LF: Low Frequency, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SI: Stressindex.

Vergleicht man die Effekte der PVI auf die HRV-Parameter bei Patienten mit mindestens einer VHF-Episode sowohl in Ruhe als auch unter Atemkommandos, zeigte sich in der Zeitdomäne eine Abnahme der RR-Abstände (Ruhe: 1091.0 ms [IQR: 1079.0–1235.0] vs. 1019.0 ms [IQR: 921.0–1043.0]; $p = 0.0313$; Atemkommandos: 1092.0 ms [IQR: 1039.0–1220.0] vs. 999.0 ms [IQR: 897.0–1062.0]; $p = 0.0313$) und eine Zunahme der HR (Ruhe: 55.0 bpm [IQR: 48.5–56.0] vs. 59.0 bpm [IQR: 58.0–65.0]; $p = 0.0313$; Atemkommandos: 55.0 bpm [IQR: 49.5–58.0] vs. 60.0 bpm [IQR: 57.0–67.0]; $p = 0.0313$) (Abb. 16). Die weiteren Parameter unterschieden sich nicht. (Tabelle 9).

	Ruhe vor PVI (VHF)	Ruhe nach PVI (VHF)	p-Wert	Atem- kommandos vor PVI (VHF)	Atem- kommandos nach PVI (VHF)	p-Wert
Zeitdomäne						
HR (Schläge/ min)	55.0 [IQR: 48.5–56.0]	59.0 [IQR: 58.0–65.0]	0.0313	55.0 [IQR: 49.5–58]	60.0 [IQR: 57.0– 67.0]	0.0313
RR (ms)	1091.0 [IQR: 1079.0– 1235.0]	1019.0 [IQR: 921.0– 1043.0]	0.0313	1092.0 [IQR: 1039.0– 1220.0]	999.0 [IQR: 897.0–1062.0]	0.0313
SDNN (ms ²)	21.8 [IQR: 12.3–33.5]	9.4 [IQR: 7.6–25.6]	0.2188	34.0 [IQR: 23.4–47.3]	19.9 [IQR: 13.4– 34.9]	0.0313
RMSSD (ms)	20.2 [IQR: 12.8–30.2]	11.8 [IQR: 7.2–28.6]	0.2188	31.9 [IQR: 22.0–34.8]	17.2 [IQR: 11.7– 45.7]	0.3125
SI	16.4 [IQR: 10.0–21.2]	26.3 [IQR: 17.0–32.5]	0.3125	11.1 [IQR: 9.7–15.1]	17.1 [IQR: 13.4– 23.8]	0.0938
pNN50 (%)	1.5 [IQR: 0.4–6.4]	0.0 [IQR: 0.0–4.5]	0.7500	10.5 [IQR: 5.6–13.4]	0.0 [IQR: 0.0– 20.9]	0.3750
Frequenzdomäne						
LF (ms²)	386.0 [IQR: 89.8–746.5]	36.0 [IQR: 20.0–187.0]	0.1563	708.5 [IQR: 410.3–1991.0]	225.0 [IQR: 148.0–629.0]	0.0313
HF (ms²)	125.5 [IQR: 38.8–396.3]	37.0 [IQR: 14.0–426.0]	0.4063	161.0 [IQR: 49.5–314.0]	42.0 [IQR: 32.0– 505.0]	>0.9999
LF/HF (ms ² /ms ²)	2.1 [IQR: 1.2–6.1]	0.9 [IQR: 0.5–2.1]	0.3125	4.7 [IQR: 3.6– 6.2]	3.4 [IQR: 2.0– 8.1]	0.4375
Nicht-lineare Domäne						
SD1 (ms ²)	14.4 [IQR: 9.0–21.4]	8.4 [IQR: 5.1–20.3]	0.2188	22.7 [IQR: 15.6–24.7]	12.2 [IQR: 8.3– 32.5]	0.3125
DFA1	0.9 [IQR: 0.8–1.1]	0.8 [IQR: 0.73–1.1]	0.8438	1.1 [IQR: 0.9– 1.3]	1.3 [IQR: 1.0– 1.4]	0.8438
SampEn	1.8 [IQR: 1.5–2.1]	1.6 [IQR: 1.6–2.1]	0.3125	1.4 [IQR: 1.2– 1.6]	1.4 [IQR: 1.1– 1.6]	0.3125

Tabelle 9: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation bei Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmer-Episode. DFA1: *Detrended Fluctuation Analysis* 1, HF: *High Frequency*, HR: Herzfrequenz, LF: *Low Frequency*, LF/HF: Verhältnis von Niedrigfrequenz zu Hochfrequenz, pNN50: Prozentsatz der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle, die sich um mehr als 50 ms unterscheiden, RMSSD: Quadratwurzel der mittleren quadratischen Abweichungen der aufeinanderfolgenden R-R-Intervalle (*Root Mean Square of Successive Differences*), RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen), SampEn: *Sample Entropy* (Stichprobenentropie), SD1:

Standardabweichung, SDNN: Standardabweichung der normalen R-R-Intervalle (*Standard Deviation of NN Intervals*), SI: Stressindex.

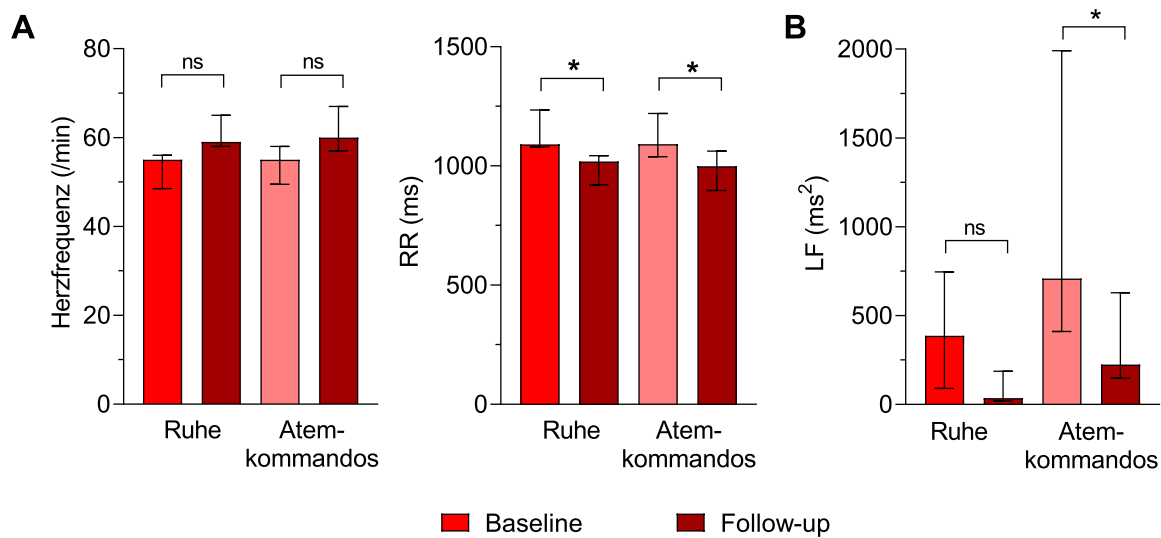


Abb. 16: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation auf das autonome Nervensystem bei Patienten mit VHF-Episoden. A: Auswirkungen auf die Zeitdomänen Parameter Herzfrequenz und RR B: Auswirkungen auf die Frequenzdomäne. * $p < 0.05$, LF: Low Frequency, RR: R-R-Intervall (Zeitintervall zwischen aufeinanderfolgenden Herzschlägen).

Im Vergleich der Ruheparameter zwischen Patienten im SR und Patienten im VHF jeweils vor und nach PVI gab es keine Unterschiede. Auch im Vergleich der Atemkommandoparameter zwischen Patienten im SR und Patienten im VHF jeweils vor und nach PVI gab es keine Unterschiede.

3.3.2 Korrelation zwischen EKG und Lebensqualität

Betrachtet man die Korrelationen zwischen der mobilen EKG-Verwendung und der Lebensqualität, zeigten sich die im Folgenden aufgelisteten Ergebnisse.

Beim SF-36-Fragebogen zeigten die Patienten, die im Median ≥ 2 EKGs/Tag aufzeichneten, ein geringeres Energielevel (Score 75.0 [IQR: 40.0–65.0] vs. 55.0 [IQR: 53.8–90.0]; $p = 0.0341$) und eine geringere soziale Funktionsfähigkeit (Score 75.0 [IQR: 50.0–100.0] vs. 100.0 [IQR: 100.0–100.0]; $p = 0.0197$) als die Patienten mit < 2 EKGs/Tag. In den anderen Fragebögen gab es keine Unterschiede in den Domänen je nach Adhärenz.

Das Alter korrelierte mit der Kontrollwahrnehmung der Patienten mit rezidivierendem VHF – je älter die Patienten waren, desto höher war die

Kontrollwahrnehmung im IPQ-R-Fragebogen ($r=0.6592$; 95% KI: 0.18-0.89; $p=0.0104$).

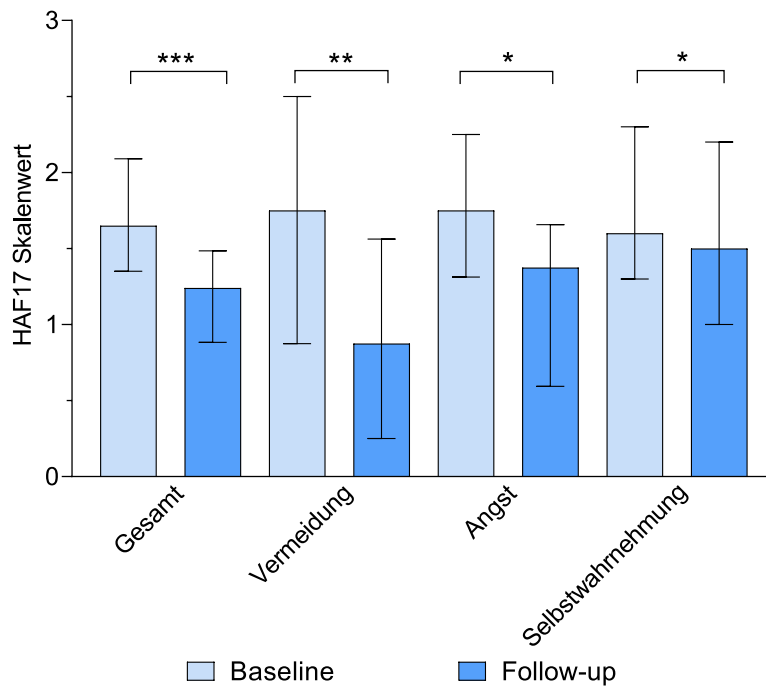
Die Korrelation der Fragebögen mit den beiden Patientengruppen ergab folgende Ergebnisse:

Die Analyse des HADS-Fragebogens ergab sowohl nach PVI bei Patienten mit SR bzw. mit VHF keine Änderungen als auch der Vergleich der beiden Patientengruppen vor und nach PVI.

Beim HAF-17-Fragebogen zeigte sich nach PVI sowohl bei Patienten im SR als auch bei Patienten mit VHF-Episoden eine Verbesserung der herzbezogenen QoL. Es wurde eine geringere herzbezogene Belastung festgestellt (SR: 1.7 [IQR: 1.4–2.1] vs. 1.2 [IQR: 0.9–1.5]; $p=0.0002$; VHF: 1.7 [IQR: 1.3–2.4] vs. 1.3 [IQR: 0.8–1.8]; $p=0.0098$), ebenso ein geringeres Vermeidungsverhalten (SR: 1.8 [IQR: 0.9–2.5] vs. 0.9 [IQR: 0.3–1.6]; $p=0.0039$; VHF: 2.0 [IQR: 1.5–2.5] vs. 0.8 [IQR: 0.3–1.8]; $p=0.0039$). Auch die herzbezogene Angst nahm ab (SR: 1.8 [IQR: 1.3–2.3] vs. 1.4 [IQR: 0.6–1.7]; $p=0.0144$; VHF: 1.8 [IQR: 1.2–2.4] vs. 1.3 [IQR: 0.6–1.8]; $p=0.0132$), und die Selbstwahrnehmung verbesserte sich leicht (SR: 1.6 [IQR: 1.3–2.3] vs. 1.5 [IQR: 1.0–2.2]; $p=0.0469$; VHF: 1.7 [IQR: 1.4–2.5] vs. 1.4 [IQR: 0.8–2.0]; $p=0.0381$) (Abb. 17).

Die Analyse des AFEQT-Fragebogens zeigte bei Patienten im SR nach PVI Verbesserungen in der Lebensqualität (53.2 [IQR: 39.4–71.7] vs. 89.2 [IQR: 60.0–98.2]; $p=0.0293$), ein höheres tägliches Aktivitätslevel (84.7 [IQR: 67.8–89.3] vs. 100.0 [IQR: 87.8–100.0]; $p=0.0078$), geringere Behandlungssorgen (87.5 [IQR: 81.5–91.0] vs. 96.4 [IQR: 89.4–100.0]; $p=0.0234$) und eine erhöhte Behandlungszufriedenheit (94.4 [IQR: 93.5–98.2] vs. 100.0 [IQR: 98.2–100.0]; $p=0.0156$). Patienten mit VHF zeigten nach PVI Verbesserungen in der Lebensqualität (44.9 [IQR: 34.7–66.4] vs. 78.0 [IQR: 41.6–96.0]; $p=0.0391$) sowie in der Symptomdomäne (93.5 [IQR: 87.3–96.5] vs. 100.0 [IQR: 93.8–100.0]; $p=0.0234$). Auch hier ergab die Analyse der beiden Gruppen untereinander vor und nach PVI keine Unterschiede (Abb. 18).

A



B

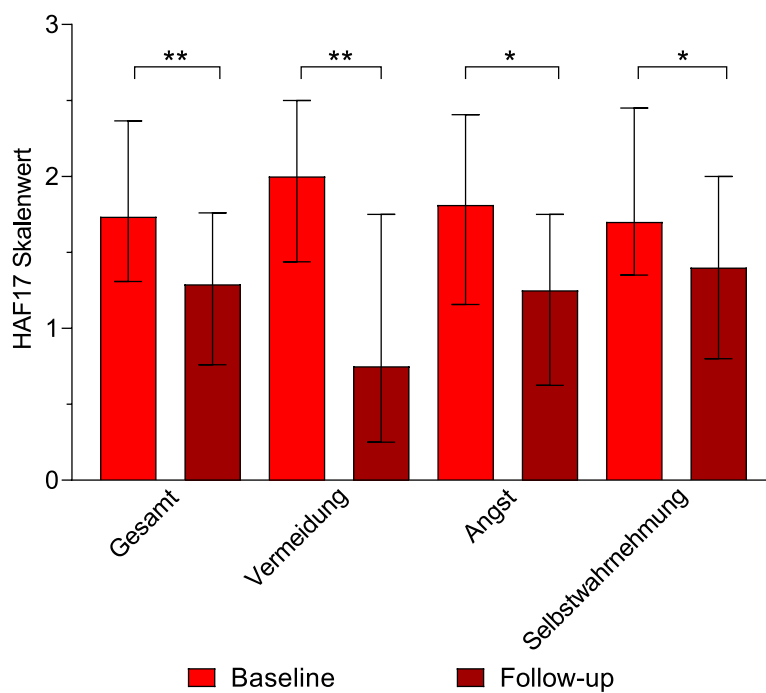


Abb. 17: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation auf die Lebensqualität gemessen am HAF-17-Fragebogen bei Patienten im konstantem Sinusrhythmus und bei Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmerepisode. A: Patienten im konstantem Sinusrhythmus. B: Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmerepisode, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.001$, HAF: Herzangstfragebogen.**

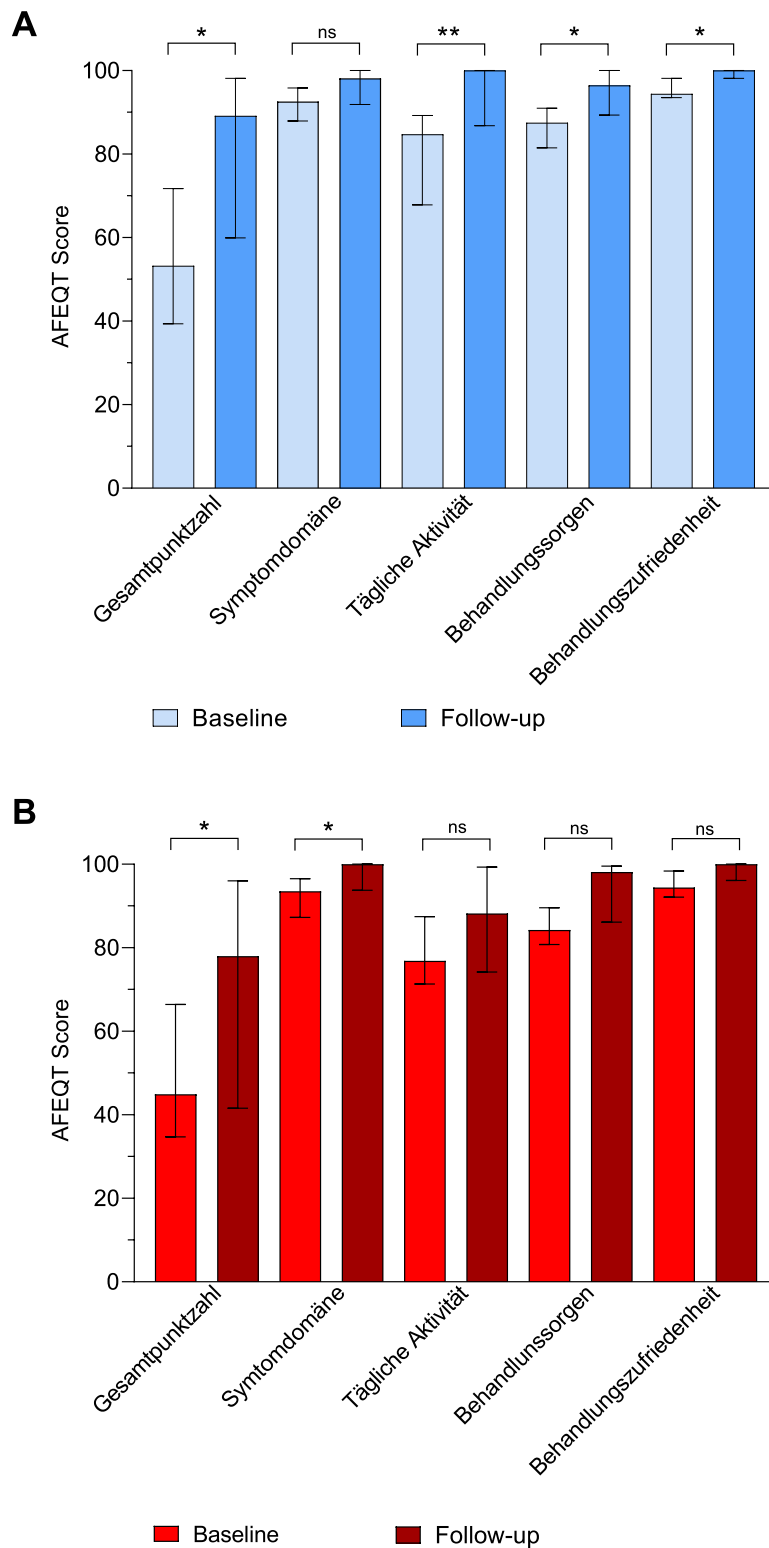


Abb. 18: Auswirkungen der Pulmonalvenenisolation auf die Lebensqualität gemessen am AFEQT-Fragebogen bei Patienten im konstantem Sinusrhythmus und bei Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmerepisode. A: Patienten im konstantem Sinusrhythmus B: Patienten mit mindestens einer Vorhofflimmerepisode, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, AFEQT: Atrial fibrillation effect on Quality-of-life-questionnaire.

Die Analyse des SF-36-Fragebogens zeigte nach PVI bei Patienten im SR eine Verbesserung ihres gesundheitsbezogenen Allgemeinbefindens (50.0 [IQR: 37.5–63.6] vs. 66.7 [IQR: 54.2–72.9]; $p=0.0051$). Die Domänen der physischen Funktionsfähigkeit erhöhten sich nach PVI bei beiden Gruppen (SR: 75.0 [IQR: 35.0–90.0] vs. 87.5 [IQR: 73.7–95.0]; $p=0.0059$; VHF: 68.3 [IQR: 36.3–90.0] vs. 90.0 [IQR: 55.0–95.0]; $p=0.0103$). Auch die körperliche Rollenfunktion verbesserte sich (SR: 25.0 [IQR: 0.0–75.0] vs. 87.5 [IQR: 68.8–100.0]; $p=0.0078$; VHF: 50.0 [IQR: 0.0–100.0] vs. 100.0 [IQR: 50.0–100.0]; $p=0.0156$). Darüber hinaus zeigten Patienten im SR nach PVI ein stärkeres Vitalitätsempfinden (45.0 [IQR: 35.0–70.0] vs. 57.5 [IQR: 49.4–75.0]; $p=0.0081$). Alle anderen Domänen zeigten keine Veränderungen. Auch die Analyse der beiden Patientengruppen vor und nach PVI ergab keine Unterschiede.

Der IPQ-R-Fragebogen ergab folgende Ergebnisse: Bei Patienten im durchgehenden SR zeigte sich eine Verringerung des zyklischen, wiederkehrenden Empfindens des VHF (11.0 [IQR: 8.0–12.0] vs. 9.0 [IQR: 7.0–9.5]; $p=0.0420$). Zudem ergab sich eine Verringerung der Symptome nach PVI bei Patienten mit mindestens einer aufgezeichneten VHF-Episode (12.0 [IQR: 6.8–14.0] vs. 10.0 [IQR: 3.0–14.0]; $p=0.0476$). Alle anderen Domänen zeigten keine Veränderungen. In einem direkten Vergleich zwischen Patienten im konstanten SR vs. Patienten mit rezidivierendem VHF konnte vor PVI ausschließlich ein Unterschied in der Krankheitskohärenz (6.0 [IQR: 4.0–8.0] vs. 7.0 [IQR: 6.0–9.0]; $p=0.0420$) festgestellt werden.

Der Vergleich der beiden Patientengruppen untereinander vor und nach PVI ergab keine Unterschiede.

3.3.3 Korrelation zwischen EKG und Blutanalyse

Es gab keine Unterschiede in den Blutparametern im direkten Vergleich zwischen beiden Patientengruppen zu denselben Messzeitpunkten.

Bei Patienten im konstanten SR stieg IL-6 von prästationär bis einen Tag post-PVI an (5.2 pg/ml [IQR: 2.9–7.4] vs. 7.9 pg/ml [IQR: 6.6–10.7]; $p=0.0020$) und fiel anschließend bis zum *Follow-up* wieder ab (7.9 pg/ml [IQR: 6.6–10.7] vs. 5.6 pg/ml [IQR: 2.9–8.5]; $p=0.0020$). Ein vergleichbares Ergebnis zeigte sich bei Patienten mit VHF-Rezidiv (Anstieg: 3.8 pg/ml [IQR: 2.5–6.1] vs. 6.1 pg/ml [IQR: 4.1–11.9]; $p=0.0006$; Abfall: 6.1 pg/ml [IQR: 4.1–11.9] vs. 4.1 pg/ml [IQR: 2.6–5.7]; $p=0.0068$).

Für IL-1 zeigte sich bei Patienten im konstanten SR zwischen prästationär und *Follow-up* ein Anstieg (0.6 pg/ml [IQR: 0.5–1.3] vs. 1.0 pg/ml [IQR: 0.4–1.7]; $p=0.0342$), bei Patienten mit VHF-Episoden hingegen nicht. β -NGF nahm bei Patienten im konstanten SR von prästationär bis einen Tag post-PVI zu ($p=0.0156$), während sich bei Patienten mit VHF-Episoden kein entsprechender Anstieg zeigte. TNF α zeigte bei Patienten mit VHF-Episoden eine Tendenz zum Abfall im gleichen Zeitraum (2.1 pg/ml [IQR: 1.8–2.7] vs. 1.8 pg/ml [IQR: 1.3–2.4]; $p=0.0549$). Adiponectin war bei Patienten im konstanten SR einen Tag post-PVI im Vergleich zu prä-PVI reduziert (37.2 μ g/ml [IQR: 25.3–68.4] vs. 36.0 μ g/ml [IQR: 21.7–68.7]; $p=0.0098$). Bei Patienten mit VHF-Episoden zeigte sich ausschließlich ein nicht-signifikanter Trend. Für die übrigen Parameter ergaben sich keine signifikanten Veränderungen über die Zeitpunkte hinweg.

3.3.4 Korrelationen der Blutanalyse mit der autonomen Charakterisierung

Betrachtet man die Korrelationen der einzelnen Blutparameter und der HRV-Parameter in Ruhe nach PVI, so zeigte IL-6 positive mittlere Korrelationen mit Parametern der Zeitdomäne, wie der HR ($r=0.5268$; 95% KI: 0.10-0.79; $p=0.0170$), RR ($r=0.5188$; 95% KI: -0.79- -0.09; $p=0.0191$) und einem Parameter der Frequenzdomäne, dem LF/HF ($r=0.5559$; 95% KI: -0.80- -0.12; $p=0.0128$). Auch IL-8 zeigte positive mittlere Korrelationen mit dem Parameter der Frequenzdomäne LF ($r=0.5190$; KI -0.79- -0.09; $p=0.0190$) und der SDNN der Zeitdomäne ($r=0.5175$; 95% KI: -0.79- -0.08; $p=0.0194$). Der Blutparameter TNF α zeigte eine mittlere negative Korrelation mit LF/HF ($r=-0.5955$; 95% KI: -0.79- -0.09; $p=0.0190$).

Betrachtet man die Korrelationen der einzelnen Blutparameter und der HRV-Parameter unter Atemkommandos nach PVI, so zeigten sich mittlere Korrelationen von BDNF mit den parasympathischen Parametern RMSSD ($r=0.4992$; 95% KI: -0.78- -0.06; $p=0.0250$), HF ($r=-0.6211$; 95% KI: -0.84- -0.23; $p=0.0035$) und SD1 ($r=-0.50$; 95% KI: -0.78- -0.06; $p=0.0250$). Der Blutparameter IL-6 korrelierte mittelstark mit der HR ($r=0.5519$; 95% KI: 0.13-0.80; $p=0.0116$) und RR ($r=0.5633$, 95% KI: -0.81- -0.15; $p=0.0097$). IL-8 korrelierte mit SDNN ($r=-0.5233$; KI: -0.79- -0.09; $p=0.0179$), RMSSD ($r=-0.5684$; KI: -0.81- -0.16; $p=0.0089$), SI ($r=0.4752$; KI: 0.03-0.76; $p=0.0342$), pNN50 ($r=-0.4621$; KI: -0.76- -0.01; $p=0.0402$), HF ($r=-0.5925$; KI: -0.83- -0.19; $p=0.0059$) und SD1 ($r=-0.5684$; KI: -0.81- -0.16; $p=0.0089$). Der Parameter Adiponectin korrelierte mit der SampEn ($r=0.4987$; 95% KI: 0.06-

0.78; $p=0.0252$). β -NGF, IL-1 und TNF α zeigten keine Korrelationen mit den HRV-Parametern.

3.3.5 Korrelationen der Blutanalyse mit der Lebensqualität

Betrachtet man die Korrelationen zwischen den einzelnen Blutparametern und dem HAF-17-Fragebogen, so zeigte sich nur bei IL-8 eine mittlere positive Korrelation zur Vermeidung ($r=0.4570$; 95% KI: 0.06-0.73; $p=0.0216$).

Bei den Korrelationen mit dem SF-36-Fragebogen ergab sich eine positive mittlere Korrelation zwischen dem Parameter BDNF und der physischen Funktionsfähigkeit ($r=0.4290$; 95% KI: 0.03-0.71; $p=0.0324$), eine positive mittlere Korrelation zwischen β -NGF und der Vitalität ($r=0.5166$; 95% KI: 0.14-0.53; $p=0.0082$) und eine positive mittlere Korrelation zwischen Adiponectin und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung ($r=0.4202$; 95% KI: 0.02-0.71; $p=0.0365$).

Im HADS-Fragebogen zeigten sich 2 Korrelationen: Zum einen zeigte sich zwischen β -NGF und der Depressionsskala eine positive mittlere Korrelation von $r=0.5250$ (95% KI: 0.15-0.77; $p=0.0070$) und zum anderen zwischen Adiponectin und dem Gesamtscore ($r=0.4135$; 95% KI: 0.01-0.70; $p=0.0399$).

Die Korrelationen mit dem AFEQT-Fragebogen ergaben positive mittlere Korrelationen zwischen IL-8 und allen Domänen des Fragebogens (Gesamtlebensqualität: $r=0.4796$; 95% KI: 0.09-0.74; $p=0.0153$; Symptome: $r=0.4885$; 95% KI: 0.10-0.75; $p=0.0132$; tägliche Aktivität: $r=0.5184$; 95% KI: 0.14-0.76; $p=0.0079$; Behandlungssorgen: $r=0.4543$; 95% KI: 0.04-0.74; $p=0.0294$; Behandlungszufriedenheit: $r=0.4150$; 95% KI: 0.00-0.71; $p=0.0438$).

Betrachtet man die Korrelationen der einzelnen Blutparameter mit dem IPQ-R-Fragebogen, zeigten sich positive mittlere Korrelationen in der Zeitverlaufdomäne bei einigen Blutparametern. Die stärkste von den 3 Korrelationen gab es mit IL-8 ($r=0.5587$; 95% KI: 0.18-0.79; $p=0.0056$). Auch β -NGF ($r=0.4176$; 95% KI: -0.71-0.01; $p=0.0474$) und Adiponectin ($r=0.4884$; 95% KI: -0.76- -0.08; $p=0.0181$) zeigten mittlere Korrelationen. In den anderen Domänen gab es keine Korrelationen mit den Blutparametern.

4 Diskussion

4.1 Wichtigste Beobachtungen

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Rolle des ANS, der QoL sowie inflammatorischer und neurotropher Marker in Bezug auf VHF-Rezidive in der Einheilphase, der sogenannten *Blanking Periode*, zu untersuchen. Zusätzlich sollte der potenzielle Nutzen eines mobilen EKG-Geräts (KardiaMobile®) für das Symptom-Rhythmus-Monitoring im häuslichen Umfeld evaluiert. Die wichtigsten Beobachtungen werden im Folgenden aufgeführt:

- **Mobiles EKG und Adhärenz:** Der Anteil an VHF-Episoden in der *Blanking Periode* betrug 9.2% von allen geschriebenen EKGs und 53.3% der Patienten zeigten mindestens eine VHF-Episode. Eine bessere Adhärenz an das EKG-Protokoll korrelierte mit einem höheren Patientenalter, was auf eine altersabhängige Adhärenz schließen lässt. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen höherem Alter bei Patienten mit VHF-Episoden und ihrer subjektiven Kontrollwahrnehmung, was die Hypothese stützen könnte, dass ältere Patienten eine andere Krankheitswahrnehmung aufgrund ihrer Lebenserfahrung aufweisen.
- **ANS:** Patienten im konstanten SR zeigten nach katheterbasierter Therapie ein erhaltenes flexibleres, adaptiveres ANS, welches atemmodulierbar war, während Patienten mit VHF-Episoden nach katheterbasierter Therapie eine Dysbalance des ANS mit sympathischer Dominanz aufwiesen. Diese Beobachtung stützt die Hypothese, dass die Dysbalance des ANS eine Rolle in der Rhythmusstabilität und dem Auftreten von VHF-Rezidiven eine Rolle spielt.
- **QoL:** Die katheterbasierte Therapie verbesserte die Lebensqualität unabhängig vom Rhythmus. Nur Patienten im SR zeigten Verbesserungen in Vitalität und Allgemeinbefinden. Dies steht im Einklang mit der Hypothese, dass Rhythmusstabilität und kein Auftreten von Rezidiven mit einem höheren Allgemeinbefinden und Vitalität im Alltag einhergeht.
- **Blutanalyse:** Sowohl Patienten im konstanten SR als auch Patienten mit VHF-Episoden zeigten nach katheterbasierter Therapie eine IL-6-Erhöhung als Hinweis auf eine Entzündungsreaktion, während nur Patienten im konstanten SR einen Anstieg von β -NGF aufwiesen. Dies unterstützt die Hypothese, dass ein Anstieg von β -NGF einen protektiven Parameter für Rezidive und

Rhythmusstabilität darstellen könnte und dass entzündliche und neurotrophe Faktoren mit der Wahrnehmung der Krankheitsdauer und der damit verbundenen Belastung assoziiert sind.

4.2 Der Gebrauch eines mobilen EKG-Gerätes zur VHF-Detektion

Mobile EKG-Geräte wie *Smartwatches* oder das KardiaMobile® 6-Kanal EKG gewinnen zunehmend an Bedeutung in der Überwachung und Detektion von Patienten mit VHF (45,48,53,104). Insbesondere in der frühen Phase nach einer katheterbasierten Therapie ermöglichen mobile EKG-Geräte Einblicke in Frührezidive bzw. den Herzrhythmus der Patienten (50,51,104). Auch ermöglicht es, dass asymptomatische Episoden besser erfasst werden können. Aus diesem Grund wurden die Patienten in der vorliegenden Studie angehalten, zweimal täglich sowie bei Symptomen 30-sekündige EKGs während der *Blanking Periode* nach katheterbasierten Therapie geschrieben. Der Einsatz dieser Geräte ermöglicht demnach eine Detektion von Herzrhythmusstörungen und erhöht die Chance, frühzeitige Rezidive zu erkennen, ohne dass Patienten zum EKG schreiben einen Arzt aufsuchen müssen und eventuelle VHF-Episoden verpasst werden (44,45,105). Die Studienlage zeigt unterschiedliche Ergebnisse bezüglich der Aussagekraft von Rezidiven während der *Blanking Periode*. Ein Teil der Studien führt an, dass in der *Blanking Periode* detektierte Arrhythmie-Episoden als vorübergehend betrachtet werden können und nicht zwangsläufig auf dauerhafte Rezidive hinweisen (27). Andere Studien hingegen demonstrieren, dass ein Rezidiv in der späten Phase der *Blanking Periode* (im 3. Monat) auf den langfristigen Erfolg schließen lässt (104,106,107). Die Aussagekraft hängt jedoch maßgeblich von der Definition des Rezidivs ab. In der Literatur variiert diese stark von 30 Sekunden bis hin zu mehreren Stunden (108). Bei der Definition eines Rezidivs ab 30 Sekunden beträgt die Erfolgsrate teilweise nur rund 50 %, wohingegen bei einer Definition ab 24 Stunden Dauer Erfolgsraten von über 90 % berichtet werden (108). Diese Unterschiede unterstreichen die Notwendigkeit, sowohl Dauer als auch Häufigkeit der Episoden, also den sogenannten Burden, systematisch zu erfassen und differenziert zu interpretieren. Dennoch bleibt unklar, inwiefern diese frühen Rezidive tatsächlich den langfristigen Therapieerfolg beeinflussen, sodass weitergehende Analysen notwendig sind (5,7).

Studien zur Akzeptanz mobiler EKG-Geräte bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen zeigen, dass diese Technologie in der Regel gut angenommen wird und bei vielen Patienten das Gefühl von Sicherheit und Kontrolle über ihre Gesundheit stärkt (44,105). Auch in unserer Studienpopulation zeigte sich, dass vor allem Patienten mit VHF-Episoden eine bessere Adhärenz gegenüber dem EKG-Protokoll gezeigt haben als Patienten im konstanten SR. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass die Patienten bei einer detektierten VHF-Episode ihre Ängste durch die häufigen EKG-Kontrollen lindern wollten und häufiger zum EKG-Gerät griffen und/oder sie generell häufiger Symptome gezeigt haben und dadurch mehr EKGs geschrieben haben. Dies deckt sich auch mit der Literatur (109), dass Patienten mit mobilen EKG-Geräten eine höhere Krankheitswahrnehmung haben und Symptome übermäßig kontrollieren (109). Die Patienten im konstanten SR könnten sich wiederum „sicher“ gefühlt haben, dass keine VHF-Episode mehr auftritt und das Messen vernachlässigt haben. Auch hier zeigte die Literatur, dass 4/5 ein Gefühl der Sicherheit durch die Nutzung hatten (109). Es ist denkbar, dass sich mit zunehmender QoL die Alltagswahrnehmung der Patienten vom VHF weg verlagert hat, sodass sie möglicherweise keine Notwendigkeit sahen, eine EKG-Aufnahme durchzuführen. Es gibt Hinweise darauf, dass einige Patienten die Anwendung als belastend empfinden oder sich durch falsch-positive Befunde verunsichert fühlen, was zu erhöhtem Stress führen kann (109). Dies ist jedoch wahrscheinlich eine individuelle Reaktion, ob man durch das EKG-Gerät Sicherheit gewinnt oder ob Ängste und Stress verursacht werden, und es ist nicht davon abhängig, ob man im konstanten SR ist oder VHF-Episoden hat. Die Fehlerquote des Algorithmus betrug in unserer Studie 3.2%, was eine adäquate und zuverlässige Überwachung ermöglicht. Die Implementierung eines mobilen EKG-Gerätes in den klinischen Alltag kann eine einfache Möglichkeit darstellen, die Patienten in der *Blanking Periode* zu überwachen, jedoch auch abhängig vom Charakter des Patienten eine Sicherheit und weitergehende Betreuung zu bieten.

Bei den EKG-Auswertungen zeigte sich, dass über 90% der geschriebenen EKGs im SR waren und nur ein Anteil von weniger als 9% VHF-Episoden darstellte. Daraus ließ sich folgern, dass die katheterbasierte Therapie bei vielen Patienten das VHF komplett verhindert und bei weiteren das Burden deutlich verringert hat (5,7). Trotzdem zeigten 16 der 30 Patienten mindestens ein VHF-EKG, von denen die meisten Frührezidive in der ersten Woche nach katheterbasierter Therapie waren

und danach keine mehr auftraten. Das könnte dadurch erklärt werden, dass unmittelbar nach der katheterbasierten Therapie mehr *Remodeling* auftritt und dies die Rezidive begünstigt und sich anschließend regeneriert (10,52,110). Der in der Literatur bekannte Herzfrequenzanstieg nach katheterbasierter Therapie zeigte sich auch bei unserer Studienpopulation (54,55). Erklären lässt er sich dadurch, dass nach katheterbasierter Therapie die Aktivität des Parasympathikus aufgrund der thermischen Schädigung vermindert ist und die dämpfende Wirkung des Parasympathikus auf die Herzfrequenz wegfällt, sodass der Sympathikus aktiver ist (54,55).

4.3 Zusammenhang zwischen VHF-Rezidiven und autonomer Charakterisierung

HRV-Messungen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, wie VHF, gewinnen in der Klinik und Wissenschaft zunehmend an Bedeutung, da sie Aussagen und Informationen über die autonome Herzregulation und das Risiko eines VHF-Rezidivs liefern könnten (15,56). Bisher zeigten Studien, dass intrinsische kardiale Nerven des ANS bei einer zu starken Aktivierung und *Dysbalance* zu Herzrhythmusstörungen, vor allem VHF, führen können (5,26,111). Mit der katheterbasierten Therapie als Behandlungsoption werden durch mechanisch-ablative Effekte nicht nur die kreisenden Erregungen an den Pulmonalvenen unterbrochen, sondern auch das ANS durch die Modulation der intrinsischen kardialen *ganglionären Plexi* und Nerven beeinflusst (24,26,112). Die reduzierte kardiale ANS-Aktivität wirkt antiarrhythmisch, indem sie VHF-Episoden seltener auftreten lässt oder deren Entstehung unterbindet (24,52). Vorherige Studien zeigten, dass es somit nach katheterbasierter Therapie zu einer Verringerung der Parameter RMSSD, SDNN, LF/HF und SD1 kommt, die den parasympathischen Anteil des ANS darstellen, und zur Verringerung der RR, was insgesamt auf eine geringere Aktivität des ANS und der ANS-Komplexität hindeutet (110). Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung der HR und des SI, was als Stress/Sympathikusaktivität zu deuten ist (110). In unserer Gesamtpatientenkohorte zeigte sich eine Erhöhung der HR und des SI, während die Parameter RR, SDNN, RMSSD, pNN50, LF, LF/HF und SD1 sich erniedrigt zeigten. Dieses Ergebnis stimmt mit der bisherigen Literatur zu den Auswirkungen der katheterbasierten Therapie überein, wonach es infolge von Myokardschäden, Schädigungen der

intrinsischen kardialen Nerven sowie begleitender Entzündungsprozesse zu einer verminderten Aktivität des ANS kommt (54,110)

4.3.1 Auswirkungen der Atemkommandos

Die Analyse der Auswirkungen der Atemkommandos nach katheterbasierter Therapie ergab die im Folgenden erläuterten Ergebnisse. Aktuell gibt es keine Literatur, wie sich Atemkommandos nach katheterbasierter Therapie auf die HRV/autonome Nervensystem auswirkt. Jegliche Studien fanden nach katheterbasierter Therapie ausschließlich in Ruhemessungen statt (54). RMSSD als parasympathischer Parameter ist zwar nach katheterbasierter Therapie bei Patienten im konstanten SR gesunken, ließ sich jedoch durch Atemmodulation beeinflussen und erhöhen. Zusätzlich zeigten Patienten im konstanten SR nach katheterbasierter Therapie unter Atemmodulation eine Erhöhung der LF und des LF/HF. Das lässt darauf schließen, dass das ANS bei Patienten im konstanten SR zwar ein geringeres Aktivitätslevel zeigt, jedoch eine erhaltene vagale Reaktion bzw. Aktivierung des Parasympathikus auf Atemmodulation. Der Anstieg des Quotienten LF/HF unter Atemmodulation zeigt außerdem, dass eine adaptive ANS-Balance erreicht werden kann.

Bei Patienten mit VHF-Episoden gab es nach katheterbasierter Therapie unter Atemmodulation nur eine geringe Reduktion der LF. Der beobachtete leichte Abfall des LF-Anteils unter Atemmodulation lässt sich als Hinweis auf eine vagale Beeinflussung interpretieren, ohne jedoch von einer umfassenden autonomen Reaktion auszugehen, da weitere Parameter unbeeinflusst blieben. Vielmehr zeigte sich, dass Patienten mit VHF-Episoden insgesamt weniger Veränderungen im ANS nach der katheterbasierten Therapie aufwiesen und das Fehlen einer adäquaten Reaktion auf Atemmodulation auf ein nicht modulierbares, dysreguliertes ANS hindeutet. Insgesamt haben Patienten im konstanten SR eine deutlich ausgeprägtere Reaktion des ANS nach katheterbasierter Therapie als Patienten mit VHF-Episoden gezeigt. Diese Informationen könnten neuere Ansätze und Möglichkeiten liefern, die HRV als Marker für den Therapieerfolg und das Rezidivrisiko zu nutzen.

4.3.2 Auswirkungen der katheterbasierten Therapie

Betrachtet man die Subanalyse in beiden Gruppen, Patienten im konstanten SR und Patienten mit mindestens einer VHF-Episode in der 90-tägigen *Blanking Periode*,

so zeigte sich bei Patienten im konstanten SR nach katheterbasierter Therapie eine Verringerung der Parameter RMSSD, SDNN, pNN50, LF, HF und SD1. Dies bedeutet, dass die parasympathische Aktivität nach der katheterbasierten Therapie deutlich verringert im Vergleich zu den Werten prä-Ablation war. Außerdem nahm auch bei Patienten im konstanten SR der SI nach katheterbasierter Therapie als Zeichen der sympathischen Aktivierung zu. Patienten mit VHF-Episoden zeigten hingegen nach katheterbasierter Therapie nur eine Verringerung der RR, die für die Abnahme der Aktivität des gesamten ANS spricht. Dazu passt, dass in der Literatur VHF-Episoden mit einer deutlich verringerten RR assoziiert werden (15,54). Das RR-Intervall, welches den zeitlichen Abstand zwischen zwei Herzschlägen misst, spiegelt bei längeren variablen Intervallen eine adäquate ANS-Regulation und Rhythmusstabilität wider (15,56). Nach erfolgreicher Ablation wäre eine Verlängerung oder zumindest Erhaltung der RR-Intervalle zu erwarten, da der Sinusrhythmus durch vagale Einflüsse des ANS moduliert wird (54–56). Die in unserer Studie beobachtete Verkürzung der RR-Intervalle und gleichzeitige Zunahme der HR spricht dagegen für (a) eine anhaltende Rhythmusinstabilität oder (b) eine verminderte ANS-Regulation und Dysbalance. Zusätzlich stieg bei Patienten mit VHF-Episoden nach katheterbasierter Therapie die HR an. Die RR-Intervalle nahmen ab, was ebenfalls auf ein dysreguliertes ANS und auf die Abnahme der intrakardialen Nerven hindeutet (54–56). Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass eine Erhöhung des SI nach einer katheterbasierten Therapie nicht direkt mit dem Auftreten von VHF-Episoden verbunden ist. Im Gegensatz dazu zeigten Patienten im konstanten SR vor allem eine Verminderung der parasympathischen ANS-Aktivität (RMSSD↓, SDNN↓, pNN50↓, LF↓, HF↓ und SD1↓) und eine Erhöhung des SI als sympathische Aktivierung, während dies bei Patienten mit VHF-Episoden nicht der Fall war. Diese Aktivierung könnte möglicherweise auf den subjektiven Stress durch die Intervention selbst oder auf *Remodeling-Prozesse* im Herzen zurückzuführen sein. Die Ergebnisse zeigen ebenfalls, dass das Auftreten von VHF-Episoden multifaktoriell bedingt ist und nicht allein durch eine Erhöhung des SI erklärt werden kann (10,26,52,110).

4.4 Einfluss von VHF-Rezidiven auf die Lebensqualität

4.4.1 Auswirkungen der katheterbasierten Therapie

Patienten mit VHF haben aufgrund der oft bestehenden Symptome und rezidivierenden Hospitalisierungen deutliche Einschränkungen ihrer QoL und ein

erhöhtes Risiko für depressive Erkrankungen (4,33–35). Mit der katheterbasierten Therapie als etablierte Behandlungsmethode besteht das Ziel einerseits darin, eine Symptommfreiheit der Patienten erzielen oder zumindest die VHF-Episodenanzahl verringern, um die QoL der Patienten zu erhöhen, und andererseits die Hospitalisierungsrate, Morbidität und Mortalität zu senken (24,27,38). Betrachten wir die Ergebnisse der Gesamtpatientenkohorte in den einzelnen Fragebögen, so zeigte sich insgesamt eine Verbesserung der QoL durch die katheterbasierte Therapie. Im HAF-17-Fragebogen gaben die Patienten Verbesserungen in allen Domänen nach katheterbasierter Therapie an. Auch im AFEQT gaben die Patienten Verbesserungen in allen Domänen bis auf die Symptomdomäne an. Obwohl in der Symptomdomäne keine Signifikanz erreicht wurde, deutet der Trend auf eine mögliche Verbesserung hin. Eine Verzerrung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da (a) eine geringe n-Anzahl vorliegt, und (b) Patienten ihre Symptome nach PVI möglicherweise sensibler wahrnahmen und gleichbleibende Werte trotz geringerer Belastung angaben, möglicherweise beeinflusst durch hohe Erwartungshaltungen an das Behandlungsergebnis und (c) es im IPQ-R-Fragebogen eine Verbesserung der Symptomdomäne gibt. Die Behandlungszufriedenheit nach katheterbasierten Therapie war in der Gesamtpatientenkohorte signifikant erhöht. Auch der SF-36 Fragebogen ergab in allen Domänen und Aspekten der QoL Verbesserungen bis auf die soziale Funktionsfähigkeit. Ursache hierfür könnte sein, dass die soziale Funktionsfähigkeit nicht nur von VHF geprägt ist, sondern auch von Komorbiditäten und Verhaltensroutinen beeinflusst wird. Eine weitere Ursache könnte sein, dass Anpassungen in den Verhaltensroutinen länger dauern könnten als die in dieser Studie untersuchten 3 Monate nach katheterbasierten Therapie. Im HADS-Fragebogen zeigte die Gesamtpatientenkohorte einen leichtgradigen Anstieg der Depressionsdomäne. Der signifikante Anstieg war ausschließlich in der Gesamtkohorte nachweisbar, nicht jedoch in den Subgruppen mit bzw. ohne Rezidiv. Diese Konstellation spricht eher für eine statistische Verzerrung als für eine klinisch relevante psychische Verschlechterung im Gesamtkollektiv, vor allem da die anderen Fragebögen Verbesserungen der Lebensqualität und psychischen Verfassung zeigten. Außerdem ist in diesem Rahmen auch zu nennen, dass die Patienten keine Verbesserungen im IPQ-R-Fragebogen gezeigt haben. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass (a) der Fragebogen eher Konzepte wie

Kontrollwahrnehmungen, Chronizität, Kohärenz etc. erfasst und die Patienten länger brauchen, um diese Konzepte für sich zu verändern/anzupassen und (b) diese Konzepte für die Patienten auch möglicherweise schwerer zu erfassen sind.

4.4.2 EKG-Gebrauch und Auswirkungen der VHF-Rezidive auf die QoL

VHF-Rezidive nach PVI können für die Patienten eine enorme Belastung darstellen (27,32,47,104). Die Patienten haben meistens hohe Erwartungen, nach PVI keine VHF-Episoden mehr zu haben (38). Ein höheres Aufzeichnungsverhalten (≥ 2 EKGs/Tag) war in der vorliegenden Analyse mit einem niedrigeren Energielevel und einer geringeren sozialen Funktionsfähigkeit assoziiert. Diese Patienten könnten ein höheres Maß an Krankheitsfokussierung oder Besorgnis über ihren Herzrhythmus aufweisen, was sich negativ auf Energie und soziale Aktivitäten auswirkt (109). Da sich Zusammenhänge ausschließlich in diesen Domänen der Fragebögen zeigten, könnten diese als domänenspezifisch zu interpretieren sein und keinen direkten Zusammenhang mit der globalen QoL oder den übrigen Domänen aufweisen. Außerdem zeigten ältere Patienten mit rezidivierenden VHF-Episoden eine höhere Kontrollwahrnehmung über das VHF. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass sie mehr Erfahrung mit anderen chronischen Erkrankungen haben und durch Therapieoptionen stärker glauben, das VHF beeinflussen zu können (113,114). Jüngere Patienten hingegen könnten durch die Konfrontation mit einer chronischen Erkrankung wie dem VHF, insbesondere bei Rezidiven trotz PVI, eher verunsichert oder frustriert sein. Dies könnte sich negativ auf ihr Gefühl der Kontrollierbarkeit auswirken.

Betrachtet man die Auswertungen der verschiedenen Fragebögen in Korrelation, ob die Patienten im konstanten SR waren oder rezidivierend VHF hatten, so zeigten sich vor allem im HAF-17-Fragen in beiden Patientengruppen deutliche Verbesserungen in der QoL nach PVI, während die Verbesserungen bei Patienten im SR stärker ausgeprägt waren. Dies zeigt den bekannten Effekt der PVI auf die Lebensqualität unabhängig vom Rhythmus (38,115). Es ergab auch, dass die PVI die emotionalen/psychischen herzbezogenen Belastungen verringern kann, auch wenn die Patienten VHF-Rezidive haben (4). Auch im AFEQT-Fragebogen zeigten sich mehr Verbesserungen bei Patienten im konstanten SR als bei den Patienten mit rezidivierendem VHF (32). Patienten im konstanten SR zeigten sowohl im Gesamtscore als auch in ihrer täglichen Aktivität und in den Behandlungsdomänen verbesserte Werte. Nur die Symptomdomäne war nicht signifikant erhöht, was

möglicherweise darauf zurückzuführen ist, dass die Erhebung auf subjektiven Selbstauskünften basiert. Insbesondere im Hinblick auf Symptome könnte es sein, dass Patienten ihre Angaben weniger im Vergleich zum prä-PVI-Zustand machten, sondern stärker durch den aktuellen Zustand beeinflusst wurden. Zudem ist denkbar, dass die Antwortskalen in diesem Bereich zu geringe Differenzierungsmöglichkeiten boten. Auch hier zeigt sich der erwartete Effekt, dass die Patienten eine höhere QoL durch das Fehlen des VHF-Burdens (38) und eine hohe Behandlungszufriedenheit auswiesen. Patienten mit VHF-Episoden zeigten hingegen im AFEQT-Score nur Verbesserungen des Gesamtscores und der Symptomdomäne, was zwar ein geringeres VHF-Burden vermuten lässt (32), jedoch im Gegensatz zu der Erhöhung der Patienten im konstanten SR steht. Im SF-36 Fragebogen zeigten beide Patientengruppen eine Erhöhung der physischen Domänen, wobei nur Patienten im konstanten SR auch eine Erhöhung der Vitalität und Gesamtlebensqualität angegeben haben. Die eingeschränkte Lebensvitalität und emotionale Belastbarkeit könnten im Zusammenhang mit VHF-Rezidiven stehen, die sich potenziell negativ auf diese Bereiche ausgewirkt haben. Im IPQ-R zeigten Patienten im konstanten SR eine Verbesserung der zyklischen Domäne auf, was dafürspricht, dass sie ein vermindertes zyklisches Krankheitsempfinden hatten und auf emotionale Stabilität nach PVI durch Symptombefreiheit deuten könnte. Patienten mit VHF-Episoden zeigten hingegen eine Symptomverbesserung, da trotz Rezidiven ihre Symptomlast verringert wurde. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse, dass eine erfolgreiche PVI unabhängig vom postinterventionellen Rhythmusstatus zu einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann, auch wenn Patienten im konstantem SR im Vergleich zu jenen mit Rezidiven in mehreren psychosozialen und funktionellen Bereichen stärker profitieren.

4.5 Bedeutung neurotropher und inflammatorischer Marker

Die Blutanalyse diente der Untersuchung möglicher inflammatorischer und neurotropher Veränderungen in Relation zum Zeitverlauf. Ziel war es, biologische Korrelate zu identifizieren, die potenziell mit rhythmusbezogenen, psychischen oder symptomatischen Veränderungen assoziiert sein könnten.

In den Untersuchungen zeigten sich nur wenige signifikante Veränderungen in der Gesamtpatientenkohorte, jedoch einige in den jeweiligen Patientengruppen. Einen starken signifikanten Anstieg zeigte IL-6 einen Tag nach PVI, sowohl in der

Gesamtkohorte als auch in den beiden Patientengruppen im konstantem SR und Patienten mit VHF-Episoden. Dieser Anstieg ist als akute Entzündungsreaktion auf die Ablation zu interpretieren. IL-6 normalisierte sich bis zum *Follow-up* wieder auf den Ausgangswert, was für eine transiente, nicht persistierende systemische Inflamationsreaktion spricht (85–87). Andere pro- und antiinflammatorische Marker (u. a. IL-1 β , IL-8, IL-10, TNF α) zeigten in der Gesamtpatientenkohorte keine signifikanten Veränderungen.

In den einzelnen Gruppen konnten mehrere Veränderungen dokumentiert werden. Bei Patienten im konstantem SR stieg IL-1 β zwischen *Baseline* und *Follow-up* leicht an, bei Patienten mit VHF-Rezidiv zeigte TNF α einen Trend zur Abnahme. Diese Veränderungen blieben jedoch marginal. Ein relevanterer Befund zeigte sich im neurotrophen Marker β -NGF: Bei Patienten im konstanten SR stieg β -NGF signifikant einen Tag nach PVI an. Da β -NGF ein entscheidender Mediator für neuronale Regeneration und Aussprossung sympathischer Nervenfasern ist (75,76), könnte dies ein Hinweis auf frühe *Remodeling*-Prozesse im autonomen Nervensystem sein. Auffällig ist, dass dieser Anstieg nur bei Patienten ohne dokumentiertes VHF-Rezidiv auftrat, sodass das neuronale *Remodeling* das Risiko einer VHF-Episode senkt. Adiponectin sank nach PVI ab, mit Tendenz zur Rückkehr auf den Ausgangswert beim *Follow-up*. Dieser Effekt zeigte sich sowohl in der Gesamtkohorte als auch in beiden Subgruppen. Eine mögliche Erklärung wäre ein kurzfristiger Einfluss der PVI auf den Fettstoffwechsel oder die Inflammation (101,102). Auch hier war der Verlauf selbstlimitierend, sodass die klinische Relevanz aktuell nicht geklärt ist.

4.5.1 Zusammenhang zwischen Blutparametern und dem autonomen Nervensystem

Die Ergebnisse der Arbeit zeigen mehrere signifikante Korrelationen zwischen verschiedenen Blutparametern und Parametern der HRV. Diese Korrelationen bieten Einblicke in die komplexen Zusammenhänge zwischen inflammatorischen, metabolischen und neurotrophen Markern und der autonomen Regulation des Herzkreislaufsystems.

In der Ruhemessung nach PVI zeigte IL-6 positive mittlere Korrelationen mit der HR, dem RR-Intervall und dem LF/HF-Verhältnis. Diese Ergebnisse spiegeln die Rolle von IL-6 als proinflammatorischem Mediator wider, der mit der Aktivierung des

sympathischen Nervensystems assoziiert ist (102). Eine Studie zeigte, dass höhere IL-6-Spiegel oft mit erhöhten sympathischen und reduzierten parasympathischen Aktivitäten verbunden sind (88). Die erhöhte LF/HF-Ratio in unserer Untersuchung bestätigt diesen Zusammenhang. Das RR-Intervall korrelierte negativ mit IL-6, was auf eine Verkürzung der Herzschlagabstände durch gesteigerte sympathische Aktivität hindeutet. Diese Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen systemischer *Inflammation* und kardiovaskulärer Dysfunktion (116). IL-8 zeigte ebenfalls signifikante Korrelationen, insbesondere mit SDNN und LF. Diese negativen Zusammenhänge deuten darauf hin, dass höhere IL-8-Werte mit einer verringerten HRV verbunden sind, was ein Zeichen für eine eingeschränkte Anpassungsfähigkeit des autonomen Nervensystems ist. In einer Studie wurde eine ähnliche Assoziation zwischen entzündlichen Zytokinen und reduzierter HRV beschrieben, was den Einfluss von IL-8 auf die langfristige Herzgesundheit unterstreicht (117). Interessanterweise war die Korrelation von IL-8 mit SDNN und LF stärker als mit HF, was auf eine spezifischere Beeinflussung der sympathischen Modulation hinweist.

Der Parameter TNF α zeigte eine signifikante negative Korrelation mit dem LF/HF-Verhältnis. Diese Befunde sind besonders interessant, da TNF α traditionell mit inflammatorischen Prozessen und der Endothelfunktion assoziiert wird (118). TNF α kann über verschiedene Signalwege die Expression von Adhäsionsmolekülen, Zytokinen und prothrombotischen Faktoren im Endothelgewebe fördern, was langfristig vaskuläre Dysfunktionen begünstigt (118). Es wird angenommen, dass TNF α die vagale Modulation stärker beeinflusst als die sympathische Aktivierung (119). Die negative Korrelation könnte darauf hindeuten, dass TNF α einen protektiven Effekt gegenüber einer übermäßigen sympathischen Aktivierung hat. Unter Atemkommandos zeigte BDNF signifikante Korrelationen mit RMSSD, HF (120) und SD1. Diese negativen Korrelationen deuten darauf hin, dass höhere BDNF-Spiegel mit einer reduzierten parasympathischen Aktivierung einhergehen könnten. Eine signifikante Korrelation wurde zwischen Adiponectin und SampEn beobachtet. Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass höhere Adiponectin-Spiegel mit einer erhöhten HRV-Entropie assoziiert sind, was auf eine gesunde autonome Regulation hinweist (121). Studien belegen, dass Adiponectin eine antiinflammatorische und kardioprotektive Rolle spielt, was unsere Ergebnisse

stützt (102,122). Die erhöhte SampEn bei höherem Adiponectin könnte ein Zeichen für eine verbesserte autonome Flexibilität sein.

Die Ergebnisse geben Hinweise auf die wichtige Verbindung zwischen inflammatorischen und metabolischen Faktoren und der autonomen Regulation des Herzens. Inflammatorische Marker wie IL-6 und IL-8 scheinen eine primäre Rolle bei der Modulation der sympathovagalen Balance zu spielen, während neurotrophe und metabolische Faktoren wie BDNF und Adiponectin Einflüsse auf Herzfrequenz und parasympathische Aktivität sowie den Stoffwechsel haben.

4.5.2 Korrelationen der Blutwerte mit der Lebensqualität

Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen Blutparametern und verschiedenen Dimensionen der QoL in Relation zum Zeitverlauf, gemessen mit etablierten Fragebögen wie dem HAF-17, SF-36, HADS, AFEQT und IPQ-R, so konnten erste Hinweise auf potenzielle Korrelationen identifiziert werden. Die Analyse der Korrelationen zwischen den Blutparametern und dem HAF-17-Fragebogen zeigte lediglich bei IL-8 eine signifikante mittlere positive Korrelation mit der Dimension „Vermeidung“. Diese Beobachtung könnte darauf hinweisen, dass höhere IL8-Spiegel mit vermehrtem Vermeidungsverhalten korrelieren, was auf eine mögliche Verbindung zwischen entzündlichen und psychologischen Prozessen hinweist. Frühere Studien haben gezeigt, dass IL-8 als *proinflammatorisches Zytokin* mit Stress und Angstzuständen assoziiert sein kann (123,124).

Die Ergebnisse des AFEQT-Fragebogens zeigten eine Korrelation von IL-8 mit allen untersuchten Domänen. Diese Befunde stützen die Hypothese, dass IL-8 als Marker für Inflammation eine Rolle bei der Symptomwahrnehmung und deren Auswirkungen auf die QoL spielen könnte. Vergleichbare Zusammenhänge wurden in Studien mit Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen gefunden, in denen hohe IL8-Werte mit einer reduzierten QoL korrelierten (116).

Der SF-36-Fragebogen ergab Korrelationen mit den Blutparametern BDNF, β -NGF und Adiponectin. Eine mittlere positive Korrelation zwischen BDNF und der physischen Funktionsfähigkeit deutet darauf hin, dass BDNF eine potenziell schützende Rolle der physischen Gesundheit spielen könnte. Diese Ergebnisse decken sich mit Studien, die BDNF mit der körperlichen Fitness und der Regeneration nach Belastung in Verbindung bringen (80). Darüber hinaus zeigte β -NGF eine mittlere positive Korrelation mit der Vitalität, was den Effekt dieses

Nervenwachstumsfaktors für die QoL unterstreicht. β -NGF wurde in Studien mit der Regulierung von Stressantworten und der neurotrophen Unterstützung in Zusammenhang gebracht (77,78). Ebenso wurde eine mittlere positive Korrelation zwischen Adiponectin und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung festgestellt, was auf dessen Rolle bei der systemischen Entzündungshemmung hinweisen könnte (100,101).

Beim HADS-Fragebogen zeigte β -NGF eine signifikante Korrelation mit der Depressionsskala, was auf einen möglichen Einfluss von β -NGF auf depressive Symptome hinweist. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Arbeiten, die β -NGF mit der Modulation von Stressantworten und affektiven Störungen in Verbindung bringen (125). Zudem korrelierte Adiponectin positiv mit dem Gesamtscore des HADS, was potenzielle Effekte auf die emotionale Gesundheit zeigt. Studien haben ähnliche Zusammenhänge bei Patienten mit Anorexie und korrelierter Depression, Angst und Stress gefunden und Zusammenhänge bei Patienten mit starker Depression, insbesondere im Kontext von Entzündungsprozessen und deren Auswirkungen auf affektive Störungen (103,126).

Beim IPQ-R-Fragebogen zeigte IL-8 ebenfalls die stärkste Korrelation mit der Domäne „Zeitverlauf“, gefolgt von β -NGF und Adiponectin. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass entzündliche und neurotrophe Faktoren mit der Wahrnehmung der Krankheitsdauer und der damit verbundenen Belastung assoziiert sind. Der Zeitverlauf ist eine zentrale Dimension der Krankheitswahrnehmung, die eng mit Erwartungen, emotionaler Belastung und Bewältigungsstrategien verbunden ist. Die Befunde unserer Arbeit stützen somit die Annahme, dass inflammatorische und neurotrophe Marker als biologische Korrelate kognitiver Krankheitsrepräsentationen betrachtet werden können. Ähnliche Zusammenhänge wurden bereits in einer Studie zur Krankheitsbewältigung bei Depressionen dokumentiert (103).

Zusammenfassend unterstützen die Ergebnisse die potenziellen Effekte bestimmter Biomarker wie IL-8, β -NGF, BDNF und Adiponectin im Kontext der QoL und der Krankheitsbewältigung. Insbesondere IL-8 scheint als zentraler Mediator zwischen entzündlichen Prozessen und der subjektiven Krankheitswahrnehmung zu fungieren. Die Korrelationen von β -NGF und BDNF mit psychischen und physischen Dimensionen der Lebensqualität betonen die Rolle neurotropher Faktoren bei der

Krankheitsverarbeitung. Die Ergebnisse werfen jedoch auch Fragen auf, insbesondere, warum einige Biomarker keine signifikanten Zusammenhänge zeigten. Dies könnte auf die Limitationen, die Größe der Stichprobe oder spezifische Charakteristika der untersuchten Population zurückzuführen sein.

4.6 Limitationen

Betrachtet man die Limitationen, so stellt die geringe Stichprobengröße eine Einschränkung dieser Studie dar. Die ungleichmäßige Verteilung der Rückmeldungen im AFEQT in der SR-Gruppe stellt eine weitere Limitation dar, da einige Patienten ohne Rezidiv diesen Fragebogen nicht ausgefüllt haben. Dies führte zu einem gewissen Grad an Datenlücken und könnte die Vergleichbarkeit beeinträchtigen. Außerdem weisen die Fragebögen trotz einzelner signifikanter Veränderungen eine Reihe potenzieller Fehlerquellen auf. Die Subjektivität der Selbstauskunft, mögliche Erwartungen nach katheterbasierter Therapie, sowie die Gefahr der sozialen Erwünschtheit schränken die Aussagekraft ein. Zudem sind manche Skalen (z.B. Symptomdomänen) anfällig dafür, dass gleichbleibende Punktwerte (z.B. Score „5“) vor und nach katheterbasierter Therapie unterschiedlich wahrgenommen und bewertet werden, insbesondere bei reduziertem VHF-Burden, aber gesteigerter Sensibilität gegenüber verbliebenen Symptomen. Insgesamt ist eine Überinterpretation der Fragebogenergebnisse zu vermeiden, auch wenn sie wichtige Hinweise auf individuelle Wahrnehmungen und potenzielle psychologische Effekte auf die QoL liefern. Zusätzlich konnten bei einigen Patienten keine HRV-Messungen beim *Follow-up* durchgeführt werden, da sie zum Messzeitpunkt VHF hatten. Auch gab es keine Kontrollgruppe ohne mobiles EKG-Monitoring, sodass Effekte der Benutzung auf die Lebensqualität nicht schlussgefolgert werden können und weiterer Untersuchung benötigen.

4.7 Schlussfolgerungen und Konsequenzen

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die katheterbasierte Therapie bei Patienten mit VHF nicht nur Veränderungen der kardialen Erregungsleitung bewirkt, sondern auch Auswirkungen auf das ANS, neurotrophe Prozesse, die subjektive QoL und Krankheitswahrnehmung hat. Diese Effekte variieren je nach Rhythmusstatus nach der katheterbasierten Therapie, also ob ein Patient im konstantem SR oder mit VHF-Episoden ist.

Die Nutzung des mobilen EKG-Geräts zeigt, dass ältere Patienten das EKG-Gerät sehr gut wahrnehmen und nutzen, jedoch eine hohe EKG-Selbstmonitoringfrequenz mit einer stärkeren Krankheitsfokussierung und -wahrnehmung einhergehen kann. Daraus folgt, dass die Entscheidung über die Benutzung eines solchen mobilen EKG-Gerätes individuell erfolgen sollte, um bei entsprechenden Patienten Sicherheit zu vermitteln, gleichzeitig aber Ängste und/oder Krankheitsfokussierung zu vermeiden. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe ohne mobiles EKG-Gerät sollte der Effekt auf die Lebensqualität und Krankheitswahrnehmung in weiteren Studien untersucht werden.

Die HRV-Messungen legen nahe, dass autonome Parameter nach Ablation mit Ausgangswerten vor der Ablation prädiktiv für das Auftreten von Rezidiven sein könnten, da Patienten im konstanten SR nach katheterbasierter Therapie ein erhaltenes flexibleres, adaptiveres ANS, das atemmodulierbar ist, zeigten, während die HRV-Parameter bei Patienten mit VHF-Episoden nach katheterbasierter Therapie kaum beeinflussbar durch Vagusaktivierung durch Atemkommandos sind und vielmehr eine Dysbalance des ANS zeigen. In zukünftigen Studien sollte die HRV bereits in den ersten Tagen nach der katheterbasierter Therapie gemessen werden, um zu untersuchen, ob frühzeitige Veränderungen der autonomen Regulation mit dem späteren Auftreten von VHF-Rezidiven assoziiert sind. Eine solche Analyse könnte dazu beitragen, Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren und individualisierte Nachsorge- oder Therapieansätze zu entwickeln. Besonders relevant erscheint dies, da in unserer Kohorte die meisten Rezidive innerhalb der ersten Woche und gehäuft an Tag 5 auftraten. Allerdings bleibt zu diskutieren, welchen konkreten klinischen Nutzen eine prädiktive HRV-Analyse nach katheterbasierter Therapie tatsächlich hätte. Die klinische Relevanz könnte hier sein, ob bei diesen „Risiko“-Patienten eine überbrückende antiarrhythmische Therapie eingeleitet werden sollte. Jedoch stellen die Rezidive in der *Blanking Periode* nur teilweise den langfristigen Erfolg der katheterbasierten Therapie dar. Hierfür müsste ein längerer Beobachtungszeitraum gewählt werden.

In den Untersuchungen zur QoL zeigte sich, dass die katheterbasierte Therapie diese unabhängig vom Rhythmus verbessert, es jedoch in einzelnen Domänen Unterschiede zwischen Patienten im konstantem SR und Patienten mit rezidivierendem VHF gab. Diese Erkenntnisse decken sich mit der Literatur, in welcher gut bekannt ist, dass die katheterbasierte Therapie zu Verbesserungen der

QoL führt. Jedoch ergaben sich zwischen Patienten im konstanten SR und Patienten mit VHF-Episoden kaum Unterschiede, was für die Betreuung der Patienten eine wichtige Rolle spielt. Letztendlich sind die Fragebögen sehr subjektiv und fehleranfällig, sodass individuell entschieden werden sollte, inwieweit man die Sorgen, Ängste und psychischen Beschwerden verbessern kann und auf welche Hilfen zurückgegriffen werden soll, da auch bei Patienten mit VHF-Episoden Verbesserungen der QoL durch katheterbasierte Therapie erzielt wurden.

Die Analyse der Blutparameter ergab ebenfalls Unterschiede zwischen Patienten im konstanten SR und Patienten mit VHF-Episoden. Diese Unterschiede könnten einen möglichen Zusammenhang mit dem Ablations-Erfolg widerspiegeln, jedoch stellt sich die Frage, warum es bei Patienten im konstanten SR zu einem Anstieg von β -NGF kommt und bei Patienten, die später Rezidive in der *Blanking* Periode haben, nicht. Die Korrelation von IL-8, β -NGF und Adiponectin mit der Zeitverlaufsdomäne deuten darauf hin, dass entzündliche und neurotrophe Faktoren mit der Wahrnehmung der Krankheitsdauer und der damit verbundenen Belastung assoziiert sind.

Die Kombination aus HRV-Analyse, subjektiver QoL und Biomarkern kann neue Möglichkeiten eröffnen, den Behandlungserfolg nach katheterbasierter Therapie individueller zu bewerten, frühzeitig Rezidive zu erkennen und Patienten gezielter in ihrer Krankheitswahrnehmung zu unterstützen.

5 Literatur und Quellenverzeichnis

1. Linz D, Gawalko M, Betz K, Lip GYH, Vinter N, Guo Y, et al. Atrial fibrillation: epidemiology: screening and digital health. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024;37:1–20.
2. Sack S. Epidemiologie des Vorhofflimmerns. *Herz*. 2002;27(4):294–300.
3. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–844.
4. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024;45(36):3314–3414.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Bax JJ, Boriani G, Dan GA, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42:373–498.
6. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, et al. 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*. 2007;9:1006–1023.
7. Tzeis S, Gerstenfeld EP, Kalman J, Saad EB, Sepehri Shamloo A, Andrade JG, et al. 2024 European Heart Rhythm Association/Heart Rhythm Society/Asia Pacific Heart Rhythm Society/Latin American Heart Rhythm Society expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2024;26(4):1-107.
8. Ichel M, Aïssaguerre H, Aïs J, Hah ICS, Tsushi A, Akahashi T, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339:659–666.
9. Wyse DG. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation: A picture and a thousand words. *Eur Heart J*. 2005;26:2356–2357.
10. Teh AW, Kistler PM, Lee G, Medi C, Heck PM, Spence SJ, et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(3):232–238.
11. Stiles MK, John B, Wong CX, Kuklik P, Brooks AG, Lau DH, et al. Paroxysmal Lone Atrial Fibrillation Is Associated With an Abnormal Atrial Substrate. Characterizing the „Second Factor“. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(14):1182–1191.
12. Herring N, Kalla M, Paterson DJ. The autonomic nervous system and cardiac arrhythmias: current concepts and emerging therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16:707–726.

13. Jamali HK, Waqar F, Gerson MC. Cardiac autonomic innervation. *J Nucl Cardiol*. 2017;24(5):1558–1570.
14. Hanna P, Buch E, Stavrakis S, Meyer C, Tompkins JD, Ardell JL, et al. Neuroscientific therapies for atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*. 2021;117:1732–1745.
15. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur J Clin Invest*. 2019;49:1-8
16. Karim S, Chahal A, Khanji MY, Petersen SE, Somers VK. Autonomic Cardiovascular Control in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2023;13(2):4493–511.
17. Kahle AK, Klatt N, Scherschel K, Jungen C, Kuklik P, Alken FA, et al. Translational approach to ventricular innervation: the posterior descending ganglionated plexus. *Europace*. 2025;27(5):1-17.
18. Meyer C, Kahle AK. The autonomic nervous system as a piece of the mechanistic puzzle linking sleep and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2023;66(4):815–822.
19. Piotrowski R, Baran J, Sikorska A, Krynski T, Kulakowski P. Cardioneuroablation for Reflex Syncope: Efficacy and Effects on Autonomic Cardiac Regulation—A Prospective Randomized Trial. *JACC Clin Electrophysiol*. 2023;9(1):85–95.
20. Goldenberg I, Goldkorn R, Shlomo N, Einhorn M, Levitan J, Kuperstein R, et al. Heart rate variability for risk assessment of myocardial ischemia in patients without known coronary artery disease: The hrv-detect (heart rate variability for the detection of myocardial ischemia) study. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(24):1-16.
21. Teresa M, Rovere L, Bigger TJ, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*. 1998;351:478–484.
22. Barauskiene V, Rumbinaite E, Karuzas A, Martinkute E, Puodziukynas A. Importance of Heart Rate Variability in Patients with Atrial Fibrillation. *J Cardiol Clin Res*. 2016;4:1080.
23. Su R, Peng P, Zhang W, Huang J, Fan J, Zhang D, et al. Dose-effect of exercise intervention on heart rate variability of acclimatized young male lowlanders at 3 680 m. *Front Physiol*. 2024;15:1-11.
24. Andrade JG. Ablation as First-line Therapy for Atrial Fibrillation. *European Cardiology Review*. 2023;18:1-7.
25. Andrade JG, Wazni OM, Kuniss M, Hawkins NM, Deyell MW, Chierchia GB, et al. Cryoballoon Ablation as Initial Treatment for Atrial Fibrillation: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:914–930.

26. Gottlieb LA, Dekker LRC, Coronel R. The Blinding Period Following Ablation Therapy for Atrial Fibrillation: Proarrhythmic and Antiarrhythmic Pathophysiological Mechanisms. *J Am Coll Cardiol EP*. 2021;7:416–430.
27. Liang JJ, Dixit S, Author C. Early Recurrences During the Blanking Period after Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol EP*. 2018;10(5):1-5.
28. Noujaim C, Lim C, Mekhael M, Feng H, Chouman N, Younes H, et al. Identifying the prognostic significance of early arrhythmia recurrence during the blanking period and the optimal blanking period duration: insights from the DECAAF II study. *Europace*. 2023;25(6):1-8.
29. Eckhardt L, Denecke T, Diener HC, Hindricks G, Hoffmeister HM, Honloser S, et al. 2016 ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Herz*. 2016;41:1-69
30. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lip GYH. Quality of Life in Patients with Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *Am J Med*. 2006;119:448.e1-448.e19.
31. Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, et al. 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*. 2000;36(4):1303-1309.
32. Gisi B, Althouse AD, Mathier AS, Pusateri A, Rollman BL, LaRosa A, et al. The unmeasured burden: Contribution of depression and psychological stress to patient-reported outcomes in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2020;302:75–80.
33. Schnabel RB, Michal M, Wilde S, Wiltink J, Wild PS, Sinning CR, et al. Depression in atrial fibrillation in the general population. *PLoS One*. 2013;8(12):1-6.
34. Kang Y, Bahler R. Health-related quality of life in patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2004;3:71–76.
35. Ariansen I, Dammen T, Abdelnoor M, Tveit A, Gjesdal K. Mental health and sleep in permanent atrial fibrillation patients from the general population. *Clin Cardiol*. 2011;34(5):327–31.
36. Feng T, Malmo V, Laugsand LE, Strand LB, Gustad LT, Ellekjær H, et al. Symptoms of anxiety and depression and risk of atrial fibrillation—The HUNT study. *Int J Cardiol*. 2020;306:95–100.
37. Dilk P, Wachter R, Hindricks G. Catheter ablation for atrial fibrillation: impact on mortality, morbidity, quality of life, and implications for the future. *Herz*. 2022;47:118–122.
38. Zhuo C, Ji F, Lin X, Jiang D, Wang L, Tian H, et al. Depression and recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis of cohort studies. *J Affect Disord*. 2020;271:27–35.
39. Leventhal H, Phillips LA, Burns E. The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *J Behav Med*. 2016;39(6):935–46.

40. Taylor EC, O'Neill M, Hughes LD, Moss-Morris R. An illness-specific version of the Revised Illness Perception Questionnaire in patients with atrial fibrillation (AF IPQ-R): Unpacking beliefs about treatment control, personal control and symptom triggers. *Psychol Health*. 2018;33(4):499–517.
41. Holmlund L, Hörnsten C, Valham F, Olsson K, Hörnsten Å, Ångerud KH. Illness Perceptions and Health-Related Quality of Life in Women and Men With Atrial Fibrillation. *Journal of Cardiovascular Nursing*. 2024;39(1):49–57
42. Taylor EC, O'Neill M, Hughes LD, Moss-Morris R. Atrial fibrillation, quality of life and distress: a cluster analysis of cognitive and behavioural responses. *Quality of Life Research*. 2022;31(5):1415–25.
43. Hermans ANL, Gawalko M, Dohmen L, van der Velden RMJ, Betz K, Duncker D, et al. Mobile health solutions for atrial fibrillation detection and management: a systematic review. *Clin Res Cardiol*. 2022;111:479–491.
44. Sana F, Isselbacher EM, Singh JP, Heist EK, Pathik B, Aramoundas AA. Wearable Devices for Ambulatory Cardiac Monitoring: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:1582–1592.
45. Spatz ES, Ginsburg GS, Rumsfeld JS, Turakhia MP. Wearable Digital Health Technologies for Monitoring in Cardiovascular Medicine. *N Engl J Med*. 2024;390(4):346–356.
46. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, Barry JP, Phillips C, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation - the REHEARSE-AF study. *Circulation*. 2017;136(19):1784–1794.
47. Goldenthal IL, Sciacca RR, Riga T, Bakken S, Baumeister M, Biviano AB, et al. Recurrent atrial fibrillation/flutter detection after ablation or cardioversion using the AliveCor KardiaMobile device: iHEART results. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2220–2228.
48. Wegner FK, Kochhäuser S, Ellermann C, Lange PS, Frommeyer G, Leitz P, et al. Prospective blinded Evaluation of the smartphone-based AliveCor Kardia ECG monitor for Atrial Fibrillation detection: The PEAK-AF study. *Eur J Intern Med*. 2020;73:72–75.
49. Koltowski L, Balsam P, Glowczynska R, Rokicki JK, Peller M, Maksym J, et al. Kardia mobile applicability in clinical practice: a comparison of kardia mobile and standard 12-lead electrocardiogram records in 100 consecutive patients of a tertiary cardiovascular care center. *Cardiol J*. 2021;28(4):543–548.
50. Bumgarner JM, Lambert CT, Hussein AA, Cantillon DJ, Baranowski B, Wolski K, et al. Smartwatch Algorithm for Automated Detection of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(21):2381–2388.
51. Ford C, Xie CX, Low A, Rajakariar K, Koshy AN, Sajeew JK, et al. Comparison of 2 Smart Watch Algorithms for Detection of Atrial Fibrillation and the Benefit of Clinician Interpretation: SMART WARS Study. *JACC Clin Electrophysiol*. 2022;8(6):782–791.

52. Erhard N, Metzner A, Fink T. Late arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation: incidence, mechanisms and clinical implications. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie*. 2022;33:71–76.
53. Lambert CT, Patel D, Bumgarner JM, Kanj M, Cantillon D, Saliba W, et al. Atrial fibrillation future clinic. Novel platform to integrate smart device electrocardiogram into clinical practice. *Cardiovasc Digit Health J*. 2021;2(2):92–100.
54. Jungen C, Alken FA, Eickholt C, Scherschel K, Kuklik P, Klatt N, et al. Respiratory sinus arrhythmia is reduced after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Arch Med Sci*. 2019;16(5):1022–1028.
55. Eickholt C, Jungen C, Drexel T, Alken F, Kuklik P, Muehlsteff J, et al. Sympathetic and parasympathetic coactivation induces perturbed heart rate dynamics in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Med Sci Monit*. 2018;24:2164–2172.
56. Camm JA, Malik M, Bigger TJ, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996;17:354–381.
57. Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, Makowski D. Heart rate variability in psychology: A review of HRV indices and an analysis tutorial. *Sensors*. 2021;21:1-20.
58. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health*. 2017;5:258.
59. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV–Heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed*. 2014;113(1):210–220.
60. Raine D, Langley P, Shepherd E, Lord S, Murray S, Murray A, et al. Effect of catheter ablation on quality of life in patients with atrial fibrillation and its correlation with arrhythmia outcome. *Open Heart*. 2015;2:1-7.
61. Burns A, Höfer S, Curry P, Sexton E, Doyle F. Revisiting the dimensionality of the Hospital Anxiety and Depression Scale in an international sample of patients with ischaemic heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77(2):116–121.
62. Barth J, Martin CR. Factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in German coronary heart disease patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2005;3:16.
63. Spinhoven P, Ormel J, Sloekers PPA, Kempen GJIM, Speckens AEM, Van Hemert AM. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med*. 1997;27(2):363–370.
64. Lloyd M, Sugden N, Thomas M, McGrath A, Skilbeck C. The structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale: Theoretical and methodological considerations. *Br J Psychol*. 2023;114(2):457–475.
65. Eifert GH, Thompson RN, Zvolensky MJ, Edwards K, Frazer NL, Haddad JW, et al. The Cardiac Anxiety Questionnaire: development and preliminary validity. *Behav Res Ther*. 2000;38:1039-1053.

66. Hoyer J, Eifert GH, Einsle F, Zimmermann K, Krauss S, Knaut M, et al. Heart-focused anxiety before and after cardiac surgery. *J Psychosom Res.* 2008;64(3):291–297.
67. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, et al. Development and validation of the AFEQT questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(1):15–25.
68. Tailachidis P, Kouvelas D, Athanasakis K. The Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) questionnaire: Cultural adaptation and validation of the Greek AFEQT version. *Hippokratia.* 2016;20:264–267.
69. Ellert U, Kurth BM. Methodische Betrachtungen zu den Summenscores des SF-36 anhand der bundesdeutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsbl.* 2004;47(11):1027–1032.
70. Hays RD, Sherbourne CD, Mazel RM. The RAND 36-Item Health Survey 1.0. *Health Econ.* 1993;2(3):217–227.
71. Brazier JE, Harper R, Jones NMB, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey: new outcome measure for primary care. *BMJ.* 1992;305(6846):160–164.
72. Hill S. The Illness Perceptions Questionnaire–Revised (IPQ-R). *J Physiother.* 2010;56:280.
73. Moss-Morris R, Weinman J, Petrie K, Horne R, Cameron L, Buick D. The revised Illness Perception Questionnaire (IPQ-R). *Psychol Health.* 2002;17(1):1–16.
74. Broadbent E, Petrie KJ, Main J, Weinman J. The Brief Illness Perception Questionnaire. *J Psychosom Res.* 2006;60(6):631–637.
75. Salamon RJ, Mahmoud AI. Bridging the communication gap: Cardiomyocytes reciprocate sympathetic nerve signalling. *J Physiol.* 2022;600:2827–2828.
76. Shelton DL, Reichardt LF. Studies on the expression of the β nerve growth factor (NGF) gene in the central nervous system: Level and regional distribution of NGF mRNA suggest that NGF functions as a trophic factor for several distinct populations of neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:2714–2718.
77. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* 2016;102:72–79.
78. Fioranelli M, Garo ML, Roccia MG, Prizbelek B, Sconci FR. Brain–Heart Axis: Brain-Derived Neurotrophic Factor and Cardiovascular Disease - A Review of Systematic Reviews. *Life.* 2023;13:1–16.
79. Pius-Sadowska E, Machaliński B. BDNF – A key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol.* 2017;110:54–60.
80. Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, et al. The Effect of exercise training on resting concentrations of peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF): A meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(9):1–21.
81. Liu Q, Zhang F, Yang M, et al. Increasing Level of Interleukin-1 β in Epicardial Adipose Tissue Is Associated with Persistent Atrial Fibrillation. *J Interferon Cytokine Res.* 2020;40(1):64–69.

82. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, et al. Cardiac fibrosis: fibroblast activation. *Circ Res*. 2016;118:1021–1040.
83. Hadi HAR, Alsheikh-Ali AA, Mahmeed WAL, Suwaidi JMA. Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: Current and prospective views. *J Inflamm Res*. 2010;3:75–97.
84. Wu N, Xu B, Xiang Y, et al. Association of inflammatory factors with occurrence and recurrence of atrial fibrillation: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;169(1):62–72.
85. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, et al. Interleukin 6 and Atrial Fibrillation in Patients with Coronary Artery Disease: Data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2008;155(2):303-309
86. Amdur RL, Mukherjee M, Go A, et al. Interleukin-6 is a risk factor for atrial fibrillation in chronic kidney disease: Findings from the CRIC study. *PLoS One*. 2016;11(2):1-12.
87. Ihara K, Sasano T. Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2022;13:1-11.
88. Von Känel R, Nelesen RA, Mills PJ, et al. Relationship between Heart Rate Variability, Interleukin-6, and Soluble Tissue Factor in Healthy Subjects. *Brain Behav Immun*. 2008;22:461–468.
89. Liuba I, Ahlmroth H, Jonasson L, et al. Source of inflammatory markers in patients with atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:784–785.
90. Rubanenko OA, Veniaminovich FO, Mikhaylovich KS. Predictors of new-onset atrial fibrillation in elderly patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(5):444–449.
91. Melenovsky V, Lip GYH. Interleukin-8 and atrial fibrillation. *Europace*. 2008;10:784–785.
92. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, Chen SA. Inflammation and pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12:230–243.
93. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in Atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79:495–502.
94. Abe I, Teshima Y, Kondo H, et al. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(11):1717–1727.
95. Hermann GE, Rogers RC. TNF α : A trigger of autonomic dysfunction. *Neuroscientist*. 2008;14:53–67.
96. Simpson NJ, Ferguson AV. The proinflammatory cytokine tumor necrosis factor- α excites subfornical organ neurons. *J Neurophysiol*. 2017;118:1532–1541.
97. Sawaya SE, Rajawat YS, Rami TG, et al. Downregulation of connexin40 and increased prevalence of atrial arrhythmias in transgenic mice with cardiac-restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1561–H1567.

98. Lee SH, Chen YC, Chen YJ, et al. Tumor necrosis factor- α alters calcium handling and increases arrhythmogenesis of pulmonary vein cardiomyocytes. *Life Sci.* 2007;80(19):1806–1815.
99. Qu YC, Du YM, Wu SL, et al. Activated nuclear factor-B and increased tumor necrosis factor- in atrial tissue of atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(5):292–297.
100. Caselli C, D'Amico A, Cabiati M, et al. Back to the heart: The protective role of adiponectin. *Pharmacol Res.* 2014;82:9–20.
101. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol.* 2018;8(3):1031–1063.
102. Hansen CS, Vistisen D, Jørgensen ME, et al. Adiponectin, biomarkers of inflammation and changes in cardiac autonomic function: Whitehall II study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):1-9.
103. Islam S, Islam T, Nahar Z, et al. Altered serum adiponectin and interleukin-8 levels are associated in the pathophysiology of major depressive disorder: A case-control study. *PLoS One.* 2022;17(11):1-16.
104. Noujaim C, Lim C, Donnellan E, et al. Smartphone Atrial Fibrillation Burden During the Blanking Period Predicts Catheter Ablation Outcomes: Insights From DECAAF II. *JACC Clin Electrophysiol.* 2023;9(10):2085–2095.
105. Veltmann C, Ehrlich JR, Gassner UM, et al. Wearable-based detection of arrhythmias: Position paper of the German Cardiac Society. *Kardiologie.* 2021;15:341–353.
106. Amankwah NA, Pothineni NVK, Guandalini G, et al. Impact of atrial fibrillation recurrences during the blanking period following catheter ablation on long-term arrhythmia-free survival: a prospective study with continuous monitoring. *J Interv Card Electrophysiol.* 2022;65(2):519–525.
107. Willems S, Khairy P, Andrade JG, et al. Redefining the Blanking Period after Catheter Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation: Insights from the ADVICE (Adenosine Following Pulmonary Vein Isolation to Target Dormant Conduction Elimination) Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016;9(8):1-9.
108. Andrade JG, Deyell MW, Macle L, Steinberg JS, Glotzer T V., Hawkins NM, u. a. Healthcare utilization and quality of life for atrial fibrillation burden: the CIRCA-DOSE study. *Eur Heart J.* 2023;44(9):765–76.
109. Rosman L, Lampert R, Zhuo S, et al. Wearable Devices, Health Care Use, and Psychological Well-Being in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(15):e033750.
110. Kanda S, Amino M, Sakama S, et al. Relation Between Autonomic Nervous Activity after Pulmonary Vein Isolation and Recurrence in Paroxysmal Atrial Fibrillation Patients. *Tokai J Exp Clin Med.* 2018;43(4):153-160.
111. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, et al. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: Pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114(9):1500–1515.

112. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444.
113. Fumagalli S, Said SAM, Laroche C, Gabbai D, Marchionni N, Boriani G, u. a. Age-Related Differences in Presentation, Treatment, and Outcome of Patients With Atrial Fibrillation in Europe The EORP-AF General Pilot Registry (EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation). 2015.
114. Abu HO, Wang W, Otabil EM, Saczynski JS, Mehawej J, Mishra A, u. a. Perception of atrial fibrillation symptoms: Impact on quality of life and treatment in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70(10):2805–17.
115. Hasebe H, Shinba T. Decreased anxiety after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation is associated with augmented parasympathetic reactivity to stress. *Heart Rhythm O2*. 2020;1(3):189–199.
116. Ridker PM. Residual inflammatory risk: Addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin. *Eur Heart J*. 2016;37(22):1720–1722.
117. Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, et al. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33:1305–1312.
118. Pober JS. Endothelial-cell-based model of inflammation The biochemistry of TNF signaling in endothelial cells. *Arthritis Res*. 2002;4(3):109-116.
119. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex - Linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:743–754.
120. Wan R, Weigand LA, Bateman R, et al. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem*. 2014;129(4):573–580.
121. Zhu T, Chen M, Wang M, et al. Association between adiponectin-to-leptin ratio and heart rate variability in new-onset paroxysmal atrial fibrillation: A retrospective cohort study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2022;27(2):1-11.
122. Shibata R, Murohara T, Ouchi N. Protective Role of Adiponectin in Cardiovascular Disease. *Current Medicinal Chemistry*, 2012;19:5459-5466.
123. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*. 2022;153:1-7.
124. Marsland AL, Walsh C, Lockwood K, et al. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2017;64:208–219.
125. McMahon SB. NGF as a mediator of inflammatory pain. *Philos Trans R Soc B*. 1996;351(1338):431–440.
126. Buckert M, Stroe-Kunold E, Friederich HC, et al. Time course of adiponectin and its relationship to psychological aspects in patients with anorexia nervosa during inpatient treatment. *PLoS One*. 2017;12(12):1-13.

6. Anhang

HADS-Fragebogen In diesem Abschnitt geht es um Ihre Stimmung, die Fragen beziehen sich also ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Bitte versuchen Sie jede Frage so zu beantworten, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutraf.

1. Ich fühle mich angespannt und überreizt.			
☐ überhaupt nicht	☐ von Zeit zu Zeit / gelegentlich	☐ oft	☐ meistens
2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.			
☐ kaum oder gar nicht	☐ nur noch ein wenig	☐ nicht ganz so sehr	☐ ganz genau so
3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.			
☐ überhaupt nicht	☐ etwas, aber es macht mir keine Sorgen	☐ ja, aber nicht allzu stark	☐ ja, sehr stark
4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.			
☐ überhaupt nicht	☐ inzwischen viel weniger	☐ nicht mehr so ganz so viel	☐ ja, so viel wie immer
5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.			
☐ gelegentlich/nie	☐ von Zeit zu Zeit, aber nicht oft	☐ verhältnismäßig oft	☐ einen Großteil der Zeit
6. Ich fühle mich glücklich.			
☐ überhaupt nicht	☐ selten	☐ manchmal	☐ meistens
7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen.			
☐ überhaupt nicht	☐ nicht oft	☐ gewöhnlich schon	☐ ja, natürlich
8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.			
☐ überhaupt nicht	☐ manchmal	☐ sehr oft	☐ fast immer
9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.			
☐ überhaupt nicht	☐ gelegentlich	☐ ziemlich oft	☐ sehr oft
10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.			
☐ ich kümmere mich so viel darum wie immer	☐ möglicherweise kümmerge ich mich zu wenig darum	☐ ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte	☐ ja, stimmt genau
11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.			
☐ überhaupt nicht	☐ nicht sehr	☐ ziemlich	☐ ja, tatsächlich sehr
12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft.			
☐ kaum bis gar nicht	☐ viel weniger früher	☐ eher weniger als früher	☐ ja, sehr
13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.			
☐ überhaupt nicht	☐ nicht sehr oft	☐ ziemlich oft	☐ ja, tatsächlich sehr oft
14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.			
☐ sehr selten	☐ eher selten	☐ manchmal	☐ oft

Herzfragebogen (HAF-17)

Bitte bearbeiten Sie jede der Aussagen, indem Sie die Antwort (Zahl) ankreuzen, die für Sie zutrifft.

	nie	selten	manchmal	oft	immer
1. Ich beachte aufmerksam meinen Herzschlag.	0	1	2	3	4
2. Ich vermeide körperliche Anstrengung.	0	1	2	3	4
3. Ich werde nachts durch Herzrasen geweckt.	0	1	2	3	4
4. Brustschmerzen oder unangenehme Gefühle im Brustbereich, wecken mich nachts.	0	1	2	3	4
5. Ich messe meinen Puls.	0	1	2	3	4
6. Ich vermeide Sport oder körperliche Arbeit.	0	1	2	3	4
7. Ich kann mein Herz in meiner Brust spüren.	0	1	2	3	4
8. Ich vermeide Aktivitäten, die meinen Herzschlag beschleunigen.	0	1	2	3	4
9. Wenn Untersuchungen normale Ergebnisse erbringen, mache ich mir trotzdem Sorgen wegen meines Herzens.	0	1	2	3	4
10. Ich fühle mich sicher, wenn ich in der Klinik, beim Arzt, oder in einer anderen medizinischen Einrichtung bin.	0	1	2	3	4
11. Ich vermeide Aktivitäten, die mich zum Schwitzen bringen.	0	1	2	3	4
12. Ich befürchte, die Ärzte glauben, meine Symptome seien nicht wirklich vorhanden.	0	1	2	3	4
<i>Wenn ich unangenehme Gefühle in der Brust habe oder mein Herz schnell schlägt, dann:</i>					
13. Mache ich mir Sorgen, ich könnte eine Herzattacke haben.	0	1	2	3	4
14. Habe ich Schwierigkeiten, mich auf irgendetwas anderes zu konzentrieren.	0	1	2	3	4
15. Bekomme ich Angst.	0	1	2	3	4
16. Möchte ich von einem Arzt untersucht werden.	0	1	2	3	4
17. Spreche ich mit meiner Familie oder Freunden darüber.	0	1	2	3	4

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF 36

Selbstbeurteilungsbogen

Zeitfenster 4

Wochen

Bei den folgenden Fragen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Die Fragen ermöglichen es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

Ausgezeichnet ☐	Sehr gut ☐	Gut ☐	Weniger gut ☐	Schlecht ☐
--	-----------------------------------	------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

Derzeit viel ☐	Derzeit etwas ☐	Etwa wie vor einem ☐	Derzeit etwas ☐	Derzeit viel ☐
---------------------------------------	--	---	--	---------------------------------------

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.

Sind Sie durch Ihren jetzigen Gesundheitszustand bei folgenden Tätigkeiten eingeschränkt?				
		Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht
a	anstrengende Tätigkeiten, z. B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden	☐	☐	☐
b	Mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, Staubsaugen, Kegeln, Golf spielen	☐	☐	☐
c	Einkaufstaschen heben oder tragen	☐	☐	☐
d	mehrere Treppenabsätze steigen	☐	☐	☐
e	einen Treppenabsatz steigen	☐	☐	☐
f	Sich beugen, knien, bücken	☐	☐	☐
g	mehr als einen Kilometer zu Fuß gehen	☐	☐	☐
h	mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	☐	☐	☐
i	Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	☐	☐	☐
j	Sich baden oder anziehen	☐	☐	☐

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer **körperlichen Gesundheit** irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf / in der Schule bzw. zu Hause?

	Ja	Nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	☐	☐
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	☐	☐
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	☐	☐
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei der Durchführung anderer Tätigkeiten (z. B. ich musste mich besonders anstrengen)	☐	☐

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund **seelischer** Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf / in der Schule bzw. zu Hause (z. B., weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

	ja	nein
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	☐	☐
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	☐	☐
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	☐	☐

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

überhaupt nicht	etwas	mäßig	ziemlich	sehr
☐	☐	☐	☐	☐

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

ich hatte keine Schmerzen	sehr leicht	leicht	mäßig	Stark	sehr stark
☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?

überhaupt nicht	ein bisschen	mäßig	ziemlich	sehr
☐	☐	☐	☐	☐

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen sie in jeder Zeile die Zahl an, die ihrem Befinden am ehesten entspricht)

	Wie oft waren Sie in den vergangenen <u>4 Wochen</u>						
		Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a.	...Voller Schwung?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b.	...sehr nervös?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c.	...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d.	...ruhig und gelassen?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e.	...voller Energie?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f.	...entmutigt und traurig?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g.	...erschöpft?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h.	...glücklich?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i.	...müde	☐	☐	☐	☐	☐	☐

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
☐	☐	☐	☐	☐

11. In wie weit trifft *jede* der folgenden Aussagen auf Sie zu?

		Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a.	Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	☐	☐	☐	☐	☐
b.	Ich bin genauso gesund wie alle anderen die ich kenne	☐	☐	☐	☐	☐
c.	Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	☐	☐	☐	☐	☐
d.	Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	☐	☐	☐	☐	☐

ILLNESS PERCEPTION QUESTIONNAIRE (IPQ-R)

Kurzform

KRANKHEITSANNAHMEN

Mit diesem Fragebogen sollen Ihre persönlichen Annahmen und Vermutungen über Ihre Beschwerden erfragt werden. Bitte kreuzen Sie die zutreffenden Antworten an. Bitte beantworten Sie alle Fragen.

Im folgenden sind verschiedene Beschwerden aufgelistet, die Sie möglicherweise im Verlauf Ihrer Krankheit erlebt haben. Bitte geben Sie durch Ankreuzen an, ob Sie die betreffenden Symptome im Verlauf Ihrer Krankheit erlebt haben und ob Sie glauben, dass diese Symptome durch Ihre Krankheit verursacht werden.

	Ich habe dieses Symptom im Verlauf meiner Krankheit erlebt		Dieses Symptom wird durch meine Krankheit verursacht	
Schmerzen	Ja	Nein	Ja	Nein
Halsschmerzen	Ja	Nein	Ja	Nein
Übelkeit	Ja	Nein	Ja	Nein
Atemlosigkeit	Ja	Nein	Ja	Nein
Gewichtsverlust	Ja	Nein	Ja	Nein
Erschöpfung	Ja	Nein	Ja	Nein
Gelenkschmerzen	Ja	Nein	Ja	Nein
Brennende Augen	Ja	Nein	Ja	Nein
Kurzatmigkeit	Ja	Nein	Ja	Nein
Kopfschmerzen	Ja	Nein	Ja	Nein
Verdauungsprobleme	Ja	Nein	Ja	Nein
Schlafstörungen	Ja	Nein	Ja	Nein
Schwindel	Ja	Nein	Ja	Nein
Kraftlosigkeit	Ja	Nein	Ja	Nein

Wir sind daran interessiert, zu erfahren, wie Sie momentan Ihre aktuellen Krankheitssymptome einschätzen. Bitte geben Sie dazu durch Ankreuzen der betreffenden Antworten an, wie sehr Sie den folgenden Aussagen zustimmen oder diese ablehnen.

		STIMMT ÜBERHAUPT NICHT	STIMMT NICHT	WEDER NOCH	STIMMT	STIMMT VOLL UND GANZ
IP1	Meine Erkrankung ist eher chronisch als nur kurzzeitig					
IP2	Meine Krankheit wird lange Zeit andauern					
IP3	Ich nehme an, dass ich diese Krankheit für den Rest meines Lebens haben werde					
IP4	Meine Krankheit hat grosse Auswirkungen auf mein Leben					
IP5	Meine Krankheit hat grossen Einfluss darauf, wie andere Personen mich einschätzen					
IP6	Meine Krankheit verursacht auch Schwierigkeiten für mein soziales Umfeld					
IP7*	Nichts was ich tue, wird meine Krankheit beeinflussen					
IP8	Ich habe die Macht, meine Krankheit zu beeinflussen					
IP9*	Mein Verhalten wird den Verlauf meiner Krankheit nicht beeinflussen					
IP10*	Meine Krankheit ist für mich ein Rätsel					
IP11*	Ich verstehe meine Krankheit nicht					
IP12*	Meine Krankheit macht für mich keinen Sinn					
IP13	Meine Symptome kommen und gehen in einem wiederkehrenden Muster					
IP14	Meine Krankheit ist sehr unberechenbar					
IP15	Meine Krankheit hat einen phasenhaften Verlauf, bei dem es mal besser, mal schlechter ist					
IP16	Wenn ich über meine Krankheit nachdenke, fühle ich mich deprimiert					
IP17	Es beunruhigt mich, wenn ich über meine Krankheit nachdenke					
IP18	Es macht mich ängstlich, dass ich diese Krankheit habe					

Fragebogen zur Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Lebensqualität (AFEQT)

Abschnitt 1. Auftreten von Vorhofflimmern

Haben Sie zurzeit Vorhofflimmern? ☐ Ja ☐ Nein

Falls **Nein**, wann waren Sie sich zum letzten Mal bewusst, dass Sie eine Episode von Vorhofflimmern hatten? (Bitte markieren Sie eine Antwort, die Ihre Situation am besten beschreibt)

☐ heute ☐ vor 1 Monat bis vor 1 Jahr
☐ innerhalb der letzten Woche ☐ vor mehr als 1 Jahr
☐ innerhalb des letzten Monats ☐ Mir war nie bewusst, dass ich Vorhofflimmern hatte

Abschnitt 2. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Auswirkungen von Vorhofflimmern auf Ihre Lebensqualität.

Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 7 an, wie sehr Ihnen in den letzten 4 Wochen aufgrund von Vorhofflimmern Folgendes zu schaffen gemacht hat: (Bitte kreisen Sie eine Zahl ein, die Ihre Situation am besten beschreibt)

	Hat mir überhaupt nicht zu schaffen gemacht oder ich hatte dieses Symptom nicht	Hat mir kaum zu schaffen gemacht	Hat mir etwas zu schaffen gemacht	Hat mir mäßig zu schaffen gemacht	Hat mir ziemlich zu schaffen gemacht	Hat mir sehr zu schaffen gemacht	Hat mir außerordentlich zu schaffen gemacht
1. Palpitationen: Herzflattern, kurzes Aussetzen oder Herzasen	1	2	3	4	5	6	7
2. Unregelmäßiger Herzschlag	1	2	3	4	5	6	7
3. Eine Pause in der Herzaktivität	1	2	3	4	5	6	7
4. Benommenheit oder Schwindelgefühl	1	2	3	4	5	6	7

Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 7 an, ob Sie in den letzten 4 Wochen durch Vorhofflimmern bei Folgendem eingeschränkt waren: (Bitte kreisen Sie eine Zahl ein, die Ihre Situation am besten beschreibt)

	Überhaupt nicht eingeschränkt	Kaum eingeschränkt	Etwas eingeschränkt	Mäßig eingeschränkt	Ziemlich eingeschränkt	Sehr eingeschränkt	Außerordentlich eingeschränkt
5. Fähigkeit zur Ausübung von Freizeitaktivitäten, Sport und Hobbys	1	2	3	4	5	6	7
6. Fähigkeit, eine Beziehung zu haben und Dinge mit Freunden oder Familie zu tun	1	2	3	4	5	6	7

Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 7 an, wie viel Schwierigkeiten Sie in den letzten 4 Wochen aufgrund von Vorhofflimmern bei Folgendem hatten: (Bitte kreisen Sie eine Zahl ein, die Ihre Situation am besten beschreibt)

	Überhaupt keine Schwierigkeiten	Kaum Schwierigkeiten	Etwas Schwierigkeiten	Mäßige Schwierigkeiten	Ziemliche Schwierigkeiten	Große Schwierigkeiten	Außerordentliche Schwierigkeiten
7. Durchführung von Aktivitäten, weil Sie müde bzw. erschöpft waren oder wenig Energie hatten	1	2	3	4	5	6	7
8. Durchführung körperlicher Aktivitäten wegen Atemnot	1	2	3	4	5	6	7
9. Sportliche Betätigung	1	2	3	4	5	6	7
10. Zügig gehen	1	2	3	4	5	6	7
11. Zügig bergauf gehen oder Lebensmittel oder andere Dinge eine Treppe hinauftragen, ohne anzuhalten	1	2	3	4	5	6	7
12. Durchführung von Aktivitäten, die eine Kraftanstrengung erfordern, wie z. B. schwere Möbelstücke heben oder verschieben, schnell laufen oder anstrengende Sportarten wie Tennis oder Squash betreiben	1	2	3	4	5	6	7

Fragebogen zur Auswirkung von Vorhofflimmern auf die Lebensqualität (AFEQT)

Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 7 an, wie sehr Ihnen in den letzten 4 Wochen aufgrund von Vorhofflimmern folgende Gefühle zu schaffen gemacht haben: (Bitte kreisen Sie eine Zahl ein, die Ihre Situation am besten beschreibt)

	Hat mir überhaupt nicht zu schaffen gemacht	Hat mir kaum zu schaffen gemacht	Hat mir etwas zu schaffen gemacht	Hat mir mäßig zu schaffen gemacht	Hat mir ziemlich zu schaffen gemacht	Hat mir sehr zu schaffen gemacht	Hat mir außerordentlich zu schaffen gemacht
13. Besorgnis oder Angst, dass das Vorhofflimmern jederzeit einsetzen kann	1	2	3	4	5	6	7
14. Besorgnis, dass das Vorhofflimmern andere Erkrankungen auf lange Sicht verschlimmern kann	1	2	3	4	5	6	7

Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 7 an, wie sehr Ihnen in den letzten 4 Wochen aufgrund der Behandlung Ihres Vorhofflimmerns Folgendes zu schaffen gemacht hat: (Bitte kreisen Sie eine Zahl ein, die Ihre Situation am besten beschreibt)

	Hat mir überhaupt nicht zu schaffen gemacht	Hat mir kaum zu schaffen gemacht	Hat mir etwas zu schaffen gemacht	Hat mir mäßig zu schaffen gemacht	Hat mir ziemlich zu schaffen gemacht	Hat mir sehr zu schaffen gemacht	Hat mir außerordentlich zu schaffen gemacht
15. Besorgnis über die medikamentenbedingten Nebenwirkungen der Behandlung	1	2	3	4	5	6	7
16. Besorgnis über Komplikationen oder Nebenwirkungen von Verfahren wie Katheterablation, Operation oder Schrittmachertherapie	1	2	3	4	5	6	7
17. Besorgnis über Nebenwirkungen von Blutverdünnern, z.B. Nasenbluten, Zahnfleischbluten beim Zähneputzen, starke Blutung aus Schnittwunden oder Blutergüsse	1	2	3	4	5	6	7
18. Besorgnis oder Angst, dass Ihre Behandlung Ihre täglichen Aktivitäten beeinträchtigt	1	2	3	4	5	6	7

Geben Sie auf einer Skala von 1 bis 7 an, wie zufrieden Sie zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt mit Folgendem sind: (Bitte kreisen Sie eine Zahl ein, die Ihre Situation am besten beschreibt)

	Äußerst zufrieden	Sehr zufrieden	Etwas zufrieden	Gemischt, zufrieden und unzufrieden	Etwas unzufrieden	Sehr unzufrieden	Äußerst unzufrieden
19. Wie gut Ihre aktuelle Behandlung das Vorhofflimmern in den Griff bekommt?	1	2	3	4	5	6	7
20. Inwieweit die Behandlung Ihre Symptome von Vorhofflimmern gelindert hat?	1	2	3	4	5	6	7

*"Man sieht nur mit dem Herzen gut.
Das Wesentliche ist für die Augen unsichtbar."*
— Antoine de Saint-Exupéry

Dieses Zitat begleitete mich während der Arbeit an dieser Dissertation, die sich mit Fragen auseinandersetzte, die sich mit der Wahrnehmung der Vorhofflimmersymptome beschäftigte: Was zählt wirklich für Patientinnen und Patienten? Und wie können wir moderne Technologien sinnvoll in den klinischen Alltag integrieren?

Mein aufrichtiger Dank gilt meinen Eltern und Großeltern für ihre beständige Unterstützung und ihr Vertrauen, die mir stets Halt gegeben haben. Meinen Freundinnen und Freunden danke ich für ihre Geduld, Ermutigung und das Verständnis in herausfordernden Phasen.

Ein besonderer Dank gilt Frau Ann-Kathrin Kahle, für ihre engagierte Begleitung, ihre wertvollen Rückmeldungen und ihre zuverlässige Unterstützung während dieses Projektes.

Herrn Professor Christian Meyer danke ich herzlich für die Übernahme der Betreuung, seine fachliche Expertise sowie Unterstützung an diesem Projekt und die Vorstellung als Posterpräsentation bei der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.

Herrn Professor Jung danke ich herzlich für seine Mitbetreuung und Herrn Professor Kelm danke ich, dass ich meine Dissertation an seiner Klinik durchführen durfte und er mir hierfür das notwendige Vertrauen und die Möglichkeit schenkte.