

**Prädiktiver Wert von Herzfrequenzvariabilität und
Herzfrequenzturbulenz für Vorhofflimmer-Rezidive nach
Kryoballon-Pulmonalvenenisolation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Wasim Schehab
aus Damaskus/Syrien
2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Jan Wilko Schrickel
2. Gutachter: Professor Dr. med. Oliver Dewald

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2018

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Kardiologie und Pneumologie
Direktor: Professor Dr. med. Georg Nickenig

Meinen Eltern
Meiner Frau

Inhaltsverzeichnis	Seite
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Vorhofflimmern	9
1.1.1 Definition	9
1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	10
1.1.3 Pathophysiologie	13
1.1.4 Klinische Klassifizierung von VHF anhand der Dauer	15
1.1.4 Paroxysmales Vorhofflimmern	15
1.1.4 Persistierendes Vorhofflimmern	15
1.1.4 Lang anhaltend persistierendes Vorhofflimmern	15
1.1.4 Permanentes Vorhofflimmern	15
1.1.5 Klinische Klassifizierung von VHF nach Symptomen	16
1.2 Therapie des VHF	17
1.2.1 Orale Antikoagulation	17
1.2.2 Frequenzkontrolle/Rhythmuskontrolle	19
1.2.3 Medikamentöse Therapie	20
1.2.3.1 Frequenzkontrolle akut und chronisch	20
1.2.3.2 Rhythmuskontrolle akut und chronisch	21
1.3 Ablationstherapie	24
1.3.1 Punkt-für-Punkt Ablation	24
1.3.2 Kryoballonablation	26
1.4 Die autonome Innervation des Herzens	27
1.5 Herzfrequenzvariabilität	28
1.5.1 Definition und HRT-Parameter	28
1.5.2 HRT als Risikoparameter für Mortalität nach Myokardinfarkt	29
1.5.3 Assoziation mit Vorhofrhythmusstörungen	30
1.6 Herzfrequenzvariabilität	31
1.6.1 Hintergrund	31
1.6.2 Aktuelle Definition	33

1.6.3 Parameter der HRV-Messung	33
1.6.4 Assoziation mit Arrhythmien	33
1.6.5 Hintergrund prädiktiver Parameter für Vorhofflimmerrezidive	34
2. Zielsetzung	36
3. Materialien und Methoden	37
3.1 Patientenkollektiv	37
3.2 Durchführung der Kryoablationsprozedur	37
3.3 HRT Berechnung	39
3.4 HRV-Messung	41
3.5 Statistik	42
4. Ergebnisse	42
4.1 Baseline-Charakteristika	42
4.2 HRT	45
4.3 HRV	48
5. Diskussion	50
6. Zusammenfassung	54
7. Abbildungsverzeichnis	55
8. Tabellenverzeichnis	57
9. Literaturverzeichnis	58
10. Danksagung	78
11. Lebenslauf	79

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-II-Converting-Enzym
ANS	Autonomes Nervensystem
BRS	Barorezeptorsensitivität
CRP	C-Reaktives-Protein
CS	Koronarsinus
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EKV	Elektrische Kardioversion
FFT	Fast Fourier Transformation
HF	Herzfrequenz
HRT	Herzfrequenz-turbulenz
HRV	Herzfrequenzvariabilität
KHK	Koronare Herzerkrankung
KP	Kompensatorische Pause
LAO	left anterior oblique
LSPV	Linke obere Pulmonalvene
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
NN50	Zahl der Differenzen benachbarter RR-Intervalle mit mehr als 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
OAK	Orale Antikoagulantien
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PNN50	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall (NN50 durch die Gesamtzahl der NN- Intervalle)
PV	Pulmonalvene
RAO	right anterior oblique
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen

	aufeinanderfolgender RR-Intervalle
RRI	RR-Intervall
SD	Standardabweichung
SDANN	Standardabweichung der Durchschnitts-RR-Intervalle (kumulative 5 Minuten Abschnitte der gesamten Aufzeichnung)
SDNN	Standardabweichung der RR-Intervalle
SDNN Index	Mittelwert der Standardabweichung der RR-Intervalle (kumulative 5 Minuten Abschnitte der gesamten Aufzeichnung)
SR	Sinusrhythmus
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TO	Turbulence-Onset
TS	Turbulence-Slope
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern
IC AA	Klasse IC Antiarrhythmika

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste supraventrikuläre Arrhythmie und trägt bedeutend zur Mortalität älterer Menschen bei (Chugh et al., 2010). Die Inzidenz in den westlichen Industrienationen ist hoch, bei stetig steigender Prävalenz (Schnabel et al., 2015), so dass eine zunehmende klinische und gesundheitsökonomische Belastung durch VHF zu erwarten ist (Wolowacz et al., 2011). Es sind unterschiedliche prädisponierende kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen konsistent im Zusammenhang mit dem Auftreten von VHF in der Allgemeinbevölkerung beschrieben worden (Alonso et al., 2013). So sind Alter, männliches Geschlecht, langjähriger Hypertonus und Adipositas starke Prädiktoren für das Auftreten der Rhythmusstörung. Weiterhin gehen kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere Herzinsuffizienz, Herzklappenerkrankungen und Myokardinfarkt mit einem deutlich erhöhten Risiko für VHF einher (Benjamin et al., 1994).

1.1.1 Definition

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Rhythmusstörung mit ungeordneten und chaotischen elektrischen Vorhoferregungen. Die Frequenzen liegen zwischen 350/min und 600/min auf Vorhofebene und zwischen 60 bis 160/min auf Ventrikel Ebene, ohne dass es zu einer hämodynamisch wirksamen Vorhofkontraktion kommt (Camm et al., 2010). Durch eine unregelmäßige Überleitung über den AV-Knoten auf die Ventrikel entsteht eine absolute Arrhythmie, welche das VHF auch klinisch auszeichnet (Olsson et al., 1996).

Die Diagnose VHF wird üblicherweise anhand des Oberflächen-EKGs gestellt. Wegweisend ist das Fehlen von atrialen P-Wellen oder ggf. unregelmäßigen Flimmerwellen insbesondere in V1 sowie in den Extremitätenableitungen II, III und aVF. Dieser Aspekt wird von der absolut unregelmäßigen AV-nodalen Überleitung und sukzessiv arrhythmischen Kammererregung begleitet.

1.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Das Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 1-2 % die häufigste Rhythmusstörung, welche mit dem Alter zunimmt (Spertus et al., 2011; Watanabe et al., 2002). In Europa leiden ca. 6 Millionen Menschen an dieser Arrhythmie (Stewart et al., 2001). Betroffen sind ungefähr 6 % der Menschen, welche das 60. Lebensjahr erreicht haben. Für Nordamerika wird einen Anstieg der Patienten mit VHF von 6,7 Millionen im Jahr 2010 auf 15,9 Millionen im Jahr 2050 erwartet (Miyasaka et al., 2006).

Aufgrund der zunehmenden Lebenserwartung und der veränderten Altersstruktur der Bevölkerung ist global von einem weiteren Anstieg der Inzidenz und Prävalenz des VHF auszugehen (siehe Abb. 1).

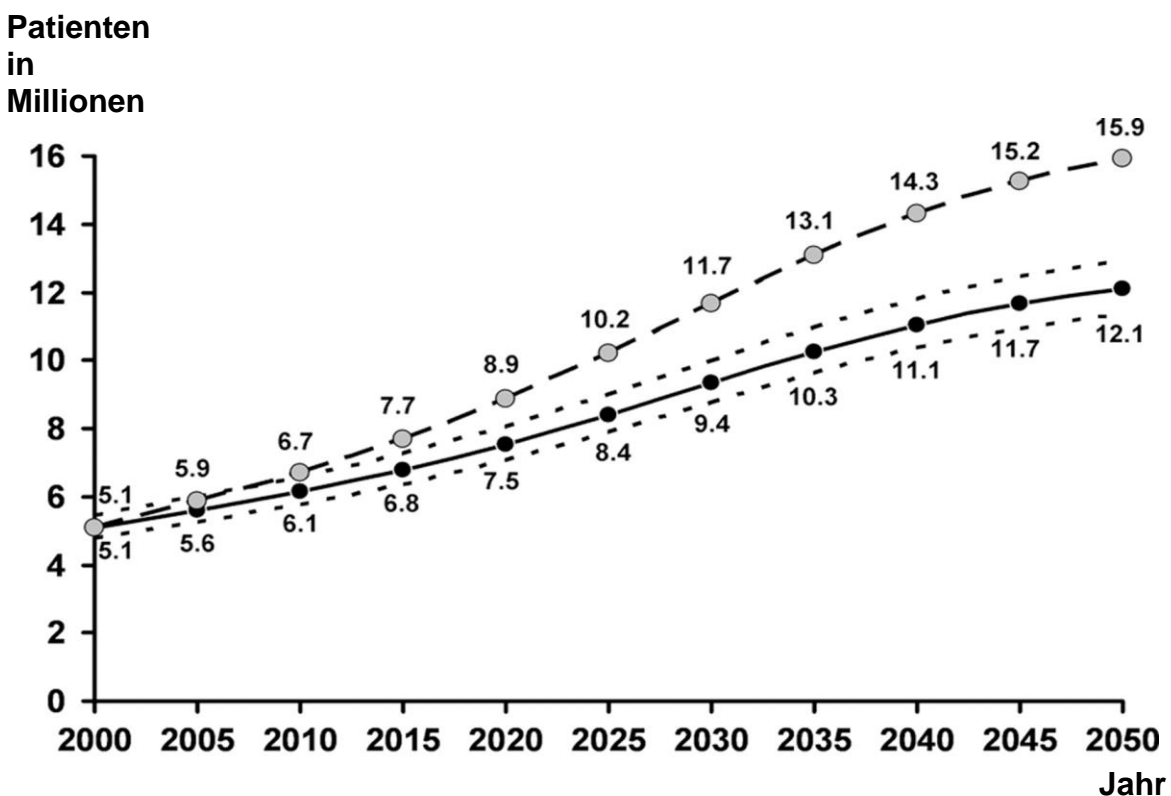


Abb. 1: Zunehmende Prävalenz von VHF in Nordamerika nach Miyasaka et al. (2006)

Die großen europäischen Beobachtungsstudien EUROASPIRE I, II und III konnten von 1995 bis 2006 eine kontinuierliche Zunahme der kardialen Risikofaktoren Adipositas und Diabetes mellitus nachweisen. Der Nikotinabusus und die arterielle Hypertonie zeigen in

diesen Untersuchungen eine unveränderte Häufigkeit (Kotseva et al., 2009). Der Anstieg dieser kardialen Risikofaktoren führt zu einer steigenden Wahrscheinlichkeit für kardiale Grunderkrankungen und damit zu einer steigenden Häufigkeit von VHF.

Es gibt eine ganze Reihe von nicht- kardialen und kardialen Erkrankungen, welche mit VHF assoziiert sind. Daten aus dem Euro Heart Survey (Nieuwlaat et al., 2005) zeigen, dass eine hypertensive Herzkrankheit sich wegen ihrer hohen Prävalenz als die häufigste zugrunde liegende Ursache der Entstehung von VHF erwies. Von 5.264 erfassten Patienten mit VHF wiesen 62 % eine behandlungsbedürftige arterielle Hypertonie auf. Eine koronare Herzkrankheit kann bei ca. 30 % aller Patienten mit VHF nachgewiesen werden. Bisher ist nicht eindeutig geklärt, ob dabei eine atriale Ischämie per se die Entstehung des VHF begünstigen kann oder in welcher Hinsicht das VHF die Koronarperfusion beeinflusst. Laut den dokumentierten Daten aus dem deutschlandweiten Register des Kompetenznetz Vorhofflimmern aus dem Jahr 2009, folgt die symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit 29 % als weiterer Risikoindikator (Nabauer et al., 2009). Pathophysiologisch sind hier Ursache und Wirkung nicht geklärt: So können eine Tachymyopathie oder der Verlust der atrialen Kontraktion durch VHF als Ko-Faktoren der Entwicklung einer Herzinsuffizienz fungieren. Auf der anderen Seite kann eine vorbestehende Herzinsuffizienz durch erhöhte Vorlast und atriale Volumenbelastung zu VHF führen.

Die drei Studien, FRAMINGHAM (Schnabel et al., 2009), ATRIA (Piorkowski et al., 2009) und Kompetenznetz Vorhofflimmern (Nabauer et al., 2009) zeigen, dass die Herzklappenerkrankungen - meist degenerative Aortenklappenstenosen und Mitralsuffizienzen – derzeit mit ca. 35 % den dritthäufigsten Risikofaktoren des VHF darstellen. Entsprechend den hohen Standards der medizinischen Versorgung in Mitteleuropa und den USA treten rheumatische Herzerkrankungen dagegen heute in den Hintergrund. Das eigentliche „rheumatische Vorhofflimmern“, bedingt durch eine erworbene Mitralklappenstenose nach Streptokokken-allergischer Endokarditis (Ozaydin et al., 2010) ist durch den frühzeitigen Einsatz einer antibiotischen Therapie in Europa selten geworden (Soler et al., 2000, Jung et al., 2003). Im Register des Kompetenznetz Vorhofflimmern (Nabauer et al., 2009) wurde der Diabetes mellitus mit (21,6 %) nahezu doppelt so häufig mit VHF assoziiert. Beim Diabetes mellitus kommt es ebenfalls zu strukturellen Veränderungen (z.B. Störung der kardialen Mikrozirkulation), die das VHF begünstigen.

Eine Adipositas fand sich bei 25 % aller Patienten. Der mittlere Body-Mass-Index lag hier bei 27,5 kg/m². Kardiomyopathien können bei 10 % aller Patienten mit VHF nachgewiesen werden.

Eine weitere Ursache des VHF stellt die Schilddrüsenüberfunktion dar. Mit einer Behandlung der Schilddrüsenüberfunktion durch eine thyreostatische Therapie kommt es in vielen Fällen auch zur Rhythmisierung des VHF (Osman et al., 2007).

Weitere relevante prädisponierende Faktoren zur Entstehung des VHF stellen die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (bei ca. 10 % der Patienten) und das Schlaf-Apnoe-Syndrom dar (Nabauer et al., 2009). Es ist ebenfalls bekannt, dass die Inzidenz des VHF mit dem zunehmenden Lebensalter zunimmt (Camm et al., 2010).

Es wird aus den dargestellten Daten ersichtlich, dass VHF meist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist. Das idiopathische VHF oder „Lone Atrial Fibrillation“ beschreibt demgegenüber ein VHF ohne nachweisbare strukturelle Herzerkrankung.

Die prädisponierenden Grunderkrankungen sind heute besser behandelbar als noch vor wenigen Jahrzehnten. Dazu zählen etwa die frühzeitige interventionelle Therapie des akuten Myokardinfarktes (Maier et al., 2008) oder die verbesserte Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz durch verbesserte medikamentöse Therapiestrategien und die kardiale Resynchronisationstherapie (Moss et al., 2009). Diese Therapien haben die Überlebensraten der Patienten erheblich verbessert. Im Langzeitverlauf kommt es aber auch bei diesen Patienten vermehrt zu VHF (Miyasaka et al., 2006). Die Detektion von VHF-Episoden hat sich durch den technischen Fortschritt verbessert (Jabaudon et al., 2004). War früher nur die Detektion durch das Ruhe- und 24h-Langzeit-EKG möglich, können heute Langzeit-EKG Aufzeichnungen über 7 Tage angefertigt werden. Darüber hinaus kommen heute externe Ereignis-Rekorder und implantierbare Loop-Rekorder mit Detektionsalgorithmen für VHF zum Einsatz. Die letztgenannten Diagnostikverfahren ermöglichen inzwischen über bis zu drei Jahren eine lückenlose Überwachung des Herzrhythmus (Hindricks et al., 2010). Somit bleibt unklar, ob VHF heutzutage eine höhere Inzidenz in einem insgesamt alternden und auch kränkeren Patientenkollektiv hat, oder ob es nur besser und häufiger diagnostiziert werden kann. Dennoch bleibt das VHF unterdiagnostiziert (Kirchhof et al., 2007).

1.1.3 Pathophysiologie

In der Pathophysiologie des VHF sind verschiedene Mechanismen involviert und schließen strukturelle und molekulare Veränderungen auf intra- und extrazellulärer Ebene ein.

Als ein Pathomechanismus wird maßgeblich eine Schädigung der atrialen Matrix postuliert, bei der die Myozyten durch Apoptose absterben und sich in Folge Nekrosen sowie eine Hypertrophie der verbliebenen Myozyten ausbildet. Gap Junctions werden umverteilt, und intrazellulär ist eine Substratakkumulation u.a. von Glykogen zu verzeichnen. Extrazellulär kommt es zur Vermehrung von Amyloid und zu einer Fibrosierung, welche sich als inflammatorische Prozesse darstellen. Diese extra- und intrazellulären Veränderungen führen zu einer strukturellen Inhomogenität, die lokale elektrische Leitungseigenschaften ändern und zu kleinen lokalen Reentry-Kreisen führen (Camm et al., 2010).

Zusätzlich zu den strukturellen Veränderungen des atrialen Gewebes sind weitere Mechanismen pathophysiologisch in der Entstehung und Aufrechterhaltung des VHF von großer Bedeutung.

Mit zunehmender Dauer des VHF entsteht ein elektrisches und strukturelles atriales Remodeling, welches durch die Verkürzung der Aktionspotentialdauer und der Refraktärzeit, sowie einer Fibroseentwicklung gekennzeichnet ist (Fuster et al., 2006). Diese ist von signifikanten zellulären Alterationen begleitet und führt zur Perpetuierung des VHF.

Daou et al. (1996) beschrieben in diesem Zusammenhang eine Herunter-Regulation von einwärtsgerichteten Ca^{2+} -Kanälen und der Herauf-Regulation von einwärtsgerichteten K^{+} -Kanälen, die eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit verursachen. Diese führt zu einer Initiierung und Aufrechterhaltung der Arrhythmie auf atrialer Ebene. Zu einer Normalisierung der Refraktärzeit kommt es innerhalb weniger Tagen nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus. Darüber hinaus kommt es zur Verminderung der einwärtsgerichtenden Ca^{2+} -Ionenströme und daher zu einer Abnahme der Freisetzung von Ca^{2+} -Ionen aus intrazellulären Speichern. Dies führt zu einer Reduktion der atrialen Kontraktilität (Camm et al., 2010), die sich nach der Wiederherstellung des Sinusrhythmus ebenfalls innerhalb einiger Tage erholt.

Des Weiteren wurde bereits 1959 von Moe et al. die „multiple wavelet“ Theorie beschrieben (Moe et al., 1959). Nach dem Auftreten des VHF und durch die vorbeschriebene strukturelle Inhomogenität etablieren sich verschiedene „chaotische“ multilokale und instabile Wellen, die je nach Refraktärzeit und Interaktion von Wellenfront oder Wellental neue Wellen generieren und sich so selbst aufrecht erhalten.

Eine Reduktion der Anzahl der Wellen ist durch Fusion oder Blockierung möglich. Eine große Vorhofmasse mit einer kurzen Refraktärzeit und verzögerten Leitungseigenschaften erhöht die Anzahl dieser potentiell möglichen Wavelets und begünstigt gleichzeitig die Chronifizierung der elektrischen Instabilität (Moe et al., 1959).

Haissaguerre et al. (1998) beschrieben eine ektope Aktivität durch elektrische Foci, die zur Auslösung des VHF führen. Diese ektope Foci liegen wie in Abb. 2 dargestellt hauptsächlich in Pulmonalvenenostien, sehr viel seltener im Bereich der Vena cava superior, im Koronarvenensinus und im Bereich der Crista terminalis oder der linksatrialen freien Hinterwand. Diese Entdeckung hat zur Entwicklung der interventionellen Pulmonalvenenisolation durch elektrische Isolierung und Ablation dieser Foci und konsekutiver Triggerelimination für die Induktion von VHF geführt.

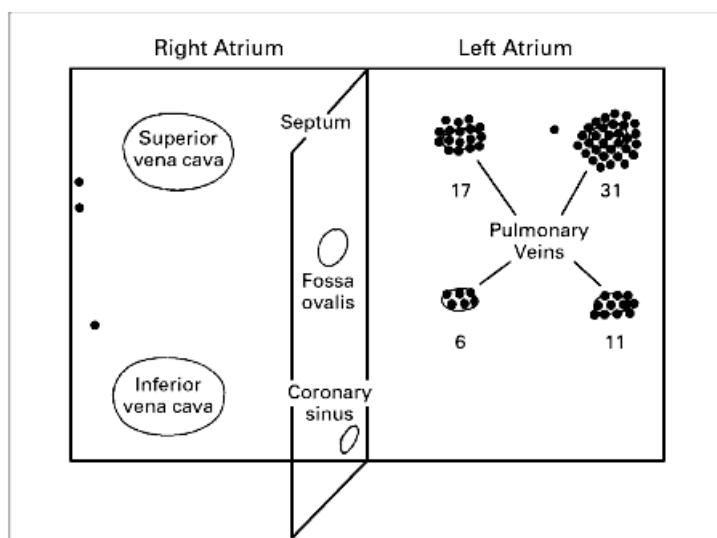


Abb. 2: Die Initiierung von VHF durch Trigger. Lokalisation von ektope Foci nach Haissaguerre et al. (1998)

1.1.4 Klinische Klassifizierung von VHF anhand der Dauer

Die Leitlinien aus dem Jahre 2012 enthalten 2 Klassifizierungen des VHF. Die erste Klassifikation berücksichtigt die Dauer des VHF, die zweite Klassifikation legt den Fokus auf die vorhofflimmerassoziierten Symptome (Kirchhof et al., 2012). Die Einteilung des VHF nach seiner Dauer folgt dem Schema von paroxysmal – persistierend – permanent. Dieses Schema wurde in den ESC Guidelines 2016 erweitert, und hier erstmals auch das lang anhaltende persistierende VHF berücksichtigt. Somit gibt es nun 5 Typen des VHF (Kirchhof et al., 2016):

- Erstmalig diagnostiziertes VHF kann in jeder der hier aufgeführten Formen auftreten.
- Paroxysmales VHF: terminiert spontan oder nach Kardioversion innerhalb 7 Tagen.
- Persistierendes VHF: länger als 7 Tage, konvertiert nicht spontan in einem Sinusrhythmus, kann jedoch durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus überführt werden und soll rhythmuserhaltend behandelt werden.
- Lang anhaltendes persistierendes VHF: bezeichnet VHF, das länger als 1 Jahr kontinuierlich besteht („lange anhaltend“) und das dennoch rhythmuserhaltend behandelt werden soll.
- Permanentes VHF: bedeutet, dass nach langer Dauer und ggf. frustranen Konversionsversuchen die Entscheidung von Arzt und Patient getroffen wurde keinen Rhythmisierungsversuch zu unternehmen und das VHF also akzeptiert wurde.

Der zeitliche und progrediente Verlauf von VHF wird in Abb. 3 dargestellt.

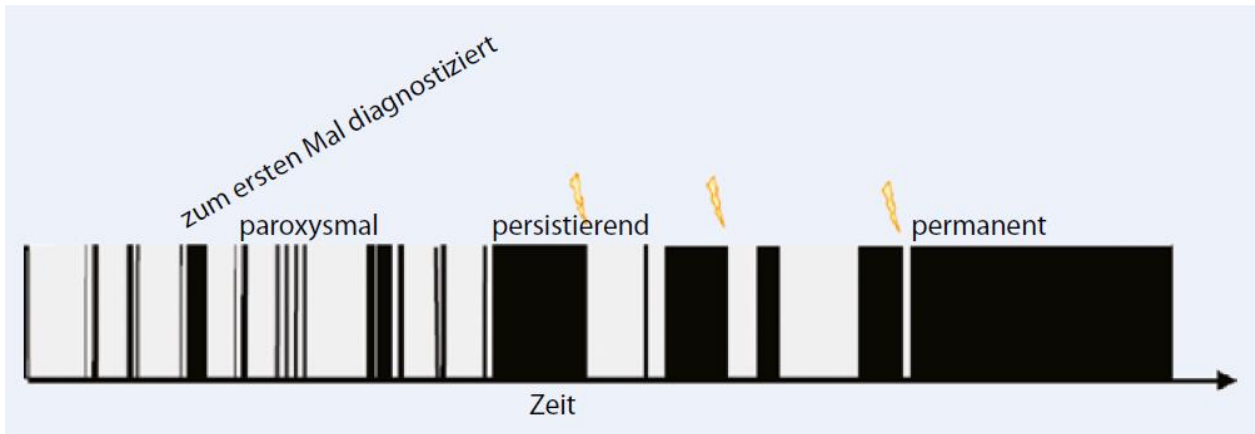


Abb. 3: Das VHF ist ein fortschreitender Prozess, so dass nach einer undiagnostizierten Phase, ein paroxysmales, ein persistierendes, ein lang anhaltend persistierendes und schließlich ein permanentes VHF entsteht. Laut Registern beträgt nach 20 Jahren die Rate der Patienten, die sich immer noch in der paroxysmalen Phase befinden nur 2-3 % (Kirchhof et al., 2009).

1.1.5 Klinische Klassifizierung von VHF nach Symptomen

Die Leitlinien geben weiterhin eine Klassifizierung des VHF anhand der mit der Rhythmusstörung verbundenen Symptomen vor (Kirchhof et al., 2016). Diese sog. EHRA-Klassifizierung (siehe Tabelle 1), nach der European Heart Rhythm Association (EHRA) benannt, wurde erstmals bei der ersten Konsensuskonferenz des Kompetenznetzes Vorhofflimmern (AFNET) und der EHRA im Jahr 2007 vorgeschlagen. Eine ähnliche Klassifizierung wurde auch von der Canadian Cardiovascular Society (CCS-SAF) vorgeschlagen (Dorian et al., 2006) und kürzlich validiert (Dorian et al., 2009). Die EHRA Klassifizierung soll in einem einfachen Schema die Symptome erfassen, die durch VHF verursacht werden.

Tab.1: Entsprechend der ESC-Leitlinie 2016 modifizierter EHRA (European Heart Rhythm Association)-Score zur Einteilung der Vorhofflimmersymptomatik (Kirchhof et al., 2016)

Definition	Schwere der Symptome
EHRA I	VHF führt zu keinerlei Beschwerden
EHRA IIa	Patient ist symptomatisch, VHF stört aber nicht
EHRA IIb	Patient ist symptomatisch, und VHF stört den Patienten
EHRA III	Das tägliche Leben ist durch VHF beeinträchtigt
EHRA IV	Das tägliche Leben ist durch VHF so stark beeinträchtigt, dass normale tägliche Aktivitäten unterbrochen werden müssen

Die Beschwerden werden während (dokumentierter oder angenommener) Vorhofflimmerepisoden erfasst. Folgende Beschwerden sind wesentlich: Palpitationen, Müdigkeit, Schwindel, Atemnot, Brustschmerz, Angst. Zusätzlich sollte die Häufigkeit in 3 Gruppen erfasst werden, nämlich selten (weniger als einmal pro Monat), intermediär (einmal monatlich - beinahe täglich) und häufig (mindestens täglich) (Kirchhof et al., 2016).

1.2 Therapie des VHF

1.2.1 Orale Antikoagulation

Vorhofflimmern ist unabhängig von anderen Prädiktoren für die Mortalität mit einer 2-fach höheren Sterberate assoziiert und für etwa 20-30 % aller Schlaganfälle verantwortlich (Hylek et al., 2003). Bisher ist für die Primär- und Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls bei VHF eine effektive Thromboembolieprophylaxe mittels einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) und Nicht-Vitamin-K-basierten oralen Antikoagulanzen (NOAK) indiziert. (Hylek et al., 2003). Das individuelle Patientenrisiko für das Auftreten von thromboembolischen Ereignissen kann anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores (siehe Tabelle 2) abgeschätzt werden.

Tab. 2: CHA₂DS₂-VASc-Score (Weipert et al., 2015)

CHA₂DS₂-VASc-Score		
Abkürzung	Parameter	Punkte
C	Herzinsuffizienz (congestive heart failure)	1
H	Hypertonie (hypertension)	1
A ₂	Alter (age) > 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Vorangegangener Schlaganfall (stroke//TIA/Embolie)	2
V	Vorangegangener Herzinfarkt, pAVK (vascular disease)	1
A	Alter (age) > 65 Jahre	1
Sc	Weibliches Geschlecht (sex category)	1

Das weibliche Geschlecht als Risikofaktor wurde abgewertet. Entsprechend der Leitlinien aus dem Jahre 2016 ist bei Männern mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 sowie Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 3 obligat eine Antikoagulation indiziert. Bei Männern mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 1 sowie Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 2 sollte eine Antikoagulation unter Berücksichtigung des einzelnen Patienten und unter Einbeziehung des gut aufgeklärten Patienten erwogen werden (Kirchhof et al., 2016).

Die direkten oralen Antikoagulanzen, bestehend aus dem Thrombininhibitor Dabigatran und den Faktor-Xa-Antagonisten Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban haben sich zuletzt als sichere und effektive Alternativen zur bis dahin bewährten Therapie mit Warfarin und Phenprocoumon bei Patienten mit nichtvalvulärem VHF erwiesen. Jedoch bestehen teils relevante Interaktionen mit Antiarrhythmika (Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011; Sehgal et al., 2014). Der interventionelle Vorhofohrverschluss ist bei Patienten mit Kontraindikationen zur oralen Antikoagulation seit der PROTECT-AF-Studie eine effektive Alternative zur kardialen Embolieprophylaxe (Chun et al., 2013; Holmes et al., 2009).

1.2.2 Frequenzkontrolle/Rhythmuskontrolle

Bei der Wahl der Behandlungsstrategie des VHF müssen zwei Aspekte berücksichtigt werden. Auf der einen Seite müssen die Symptome gelindert werden und auf der anderen Seite sollte die Mortalität und Morbidität gesenkt werden. Eine effektive orale Antikoagulation führt, wie in vielen Studien (RELY, ROCKET, ARISTOTLE, ENGAGE) belegt, zu einer Reduktion der ischämischen Schlaganfälle und der Mortalität bei Patienten mit VHF (Hart et al., 2007; Connolly et al., 2009; Granger et al., 2011; Patel et al., 2011; Sehgal et al., 2014). Sie ist daher bei Patienten mit entsprechendem Risikoprofil die wichtigste Säule der Vorhofflimmertherapie.

In der Therapie des VHF können zum einen die Frequenzkontrolle (mit dem Ziel der Normofrequenz durch Limitierung der AV-nodalen Überleitung) durch die Gabe negativ dromotroper Substanzen und zum anderen die Rhythmuskontrolle (Ziel: Erhalt des Sinusrhythmus) mittels medikamentöser antiarrhythmischer Therapie, elektrischer Kardioversion oder Ablationstherapie erfolgen.

In vielen Studien wurde über die Frage diskutiert, ob eine frequenzregulierende Therapie oder eine Wiederherstellung des Sinusrhythmus mit rhythmusregulierender Therapie einen prognostischen Vorteil im Sinne einer Reduktion der Mortalität und der thromboembolischen Ereignisse bei Patienten mit VHF hat.

In der AFFIRM-Studie (Wyse et al., 2002) konnte eine medikamentöse Stabilisierung des Sinusrhythmus im Sinne einer Rhythmuskontrolle im Vergleich zu einer Frequenzkontrolle die Gesamtmortalität und das Schlaganfallrisiko nicht beeinflussen. Post-hoc-Analysen der AFFIRM-Daten zeigen jedoch, dass die in die rhythmuskontrollierte Gruppe randomisierten Patienten häufige Wechsel zwischen Sinusrhythmus und VHF hatten, was allerdings nicht immer die erforderliche Durchführung einer oralen Antikoagulation zur Folge hatte. Hierdurch war die Zahl an Patienten mit effektiver Antikoagulation trotz bestehender Indikation aufgrund des mutmaßlich stabilen Sinusrhythmus in der Rhythmuskontrollgruppe zu niedrig, was eine erhöhte Mortalität zur Folge in dieser Gruppe gehabt haben kann. Diese Daten belegen die unbedingte Notwendigkeit der adäquaten Antikoagulationstherapie.

Laut der RACE-II-Studie ergibt sich in den beiden rhythmuskontrollierten bzw. frequenzkontrollierten Gruppen im Gegensatz zu AFFIRM kein Unterschied hinsichtlich der

Mortalität und Morbidität dieser jeweiligen Patienten (Van Gelder et al., 2002). Auch die Entwicklung oder Verschlechterung einer Herzinsuffizienz wurde weder durch die eine, noch durch die andere Therapieform signifikant beeinflusst (Roy et al., 2008).

Die ATHENA-Studie (Hohnloser et al., 2009) zeigte bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Mortalität und Krankenhauseinweisungen einen Vorteil im Hinblick auf die antiarrhythmische Therapie mit Dronedaron gegenüber dem Placebo. Daten aus einem großen schwedischen Register zeigen bei der rhythmuserhaltenden Therapie mittels Ablation in Bezug auf die Reduktion ischämischer Schlaganfälle einen prognostischen Vorteil gegenüber konservativ behandelten Patienten. Die Ablationsgruppe war begleitet von einer erniedrigten Mortalitätsrate. Dieser Vorteil der Ablationsbehandlung war sogar ausgeprägter als bei Patienten mit erhöhtem Schlaganfallrisiko (Friberg et al., 2016). Ebenfalls zeigen die in 2011 veröffentlichten Daten von Bunch et al., dass bei Patienten mit Ablationstherapie im Vergleich zu denen ohne Therapie ein langfristiger prognostischer Vorteil hinsichtlich der Schlaganfallprävalenz, Mortalität und Demenz existiert. Diese neueren Daten belegen, dass die rhythmuserhaltende Therapie gegenüber der Behandlung zur Frequenzkontrolle von Vorteil ist, sofern diese effektiv durchgeführt wird und die Indikation für die orale Antikoagulation beachtet wird.

1.2.3 Medikamentöse Therapie

1.2.3.1 Frequenzkontrolle akut und chronisch

Bei klinisch asymptomatischen Patienten oder bei permanentem VHF kann eine reine Frequenzkontrolle indiziert sein, wobei die Wahl des Medikaments abhängig von den Komorbiditäten ist. Bei Patienten mit begleitender myokardialer Ischämie sind kardioselektive Betablocker geeignet. Kalziumantagonisten sind aufgrund ihrer negativ-inotropen Eigenschaften bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ungeeignet. Stattdessen sind Digitalispräparate zur Frequenzkontrolle zu bevorzugen (Salgado et al., 2007). Lediglich bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von 40 % oder mehr, können Kalziumantagonisten eingesetzt werden. Wenn andere frequenzregulierende Medikamente auch in Kombination nicht ausreichen, kann das

Antiarrhythmikum Amiodaron auch zur Frequenzregulation erwogen werden (Kirchhof et al., 2016).

Es konnte in der RACE-II-Studie gezeigt werden, dass eine moderate Frequenzkontrolle (Herzfrequenz, HF: <110/min in Ruhe) einer strikten Frequenzkontrolle (<80/min in Ruhe) hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Morbidität nicht unterlegen ist (Van Gelder et al., 2010). Laut der AFFIRM-Studie neigen Patienten mit strikter Frequenzkontrolle dazu, eine chronotrope Inkompetenz zu entwickeln, so dass bei diesen Patienten eine gehäufte Notwendigkeit der Schrittmacherimplantation von bis zu 7,3 % des Patientenkollektivs besteht (Wyse et al., 2002).

Bei frequenzregulierender Therapie sollte bei Nichtansprechen der medikamentösen Therapie und bei persistierenden Beschwerden eine atrioventrikuläre (AV)-Knoten-Ablation mit Schrittmacherversorgung erwogen werden (Kirchhof et al., 2016, Bradley et al., 2007; Ozcan et al., 2001).

1.2.3.2 Rhythmuskontrolle akut und chronisch

Die Kardioversion stellt den Goldstandard zur akuten Rhythmuskontrolle dar, welche medikamentös oder elektrisch erfolgen kann. Diese kann nach 3-wöchiger effektiver oraler Antikoagulation oder nach Ausschluss kardialer Thromben mittels einer transösophagealen Echokardiographie (TEE) sowohl unter Heparin als auch unter einem NOAK durchgeführt werden (Kirchhof et al., 2016). Bei weniger als 48 Stunden bestehendem VHF kann auf eine TEE verzichtet werden (Kirchhof et al., 2016). Die elektrische Kardioversion wird in einer Kurznarkose unter Monitoring der Vitalparameter durchgeführt. Die biphasische synchronisierte Kardioversion ist heutzutage Standard, die anterior-posteriore Positionierung der Elektroden ist dabei am effektivsten (Aliot et al., 2011). Im Rahmen einer hämodynamischen Instabilität bei nicht permanentem VHF ist eine Rhythmuskontrolle durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion Mittel der Wahl (Klein et al., 2001).

Die medikamentöse Kardioversion ist weniger effektiv als die elektrische Kardioversion. Die am häufigsten angewendeten Substanzen sind Amiodaron (Antiarrhythmikum der Klasse III), Flecainid und Propafenon (Klasse-Ic-Antiarrhythmika). Amiodaron hat

gegenüber den Klasse-Ic-Antiarrhythmika den Nachteil eines verzögerten Wirkungseintritts. Amiodaron ist bei strukturell herzkranken Patienten zugelassen und für dieses Patientenkollektiv in der Akutphase ebenso mit einem hohen Empfehlungsgrad ausgestattet. Die Konversionsrate in Sinusrhythmus wird für Amiodaron zwischen 42 und 92 % angegeben, wobei der Konversionserfolg vom Beobachtungszeitraum der durchgeführten Studien abhängig ist (3-24 h) (Cotter et al., 1999; Kafkas et al., 2007; Kochiadakis et al., 1999). Zusätzlich zur Blockierung von Kaliumkanälen weist Amiodaron auch modulierende Eigenschaften am Betarezeptor auf (Nokin et al., 1983). Dies führt zu einer Senkung der Herzfrequenz. Den neuesten Wirkstoff zur medikamentösen Kardioversion von VHF stellt Vernakalant dar, welches relativ selektiv die Leitungsgeschwindigkeit im Vorhof verzögert und die Refraktärzeit verlängert („atrial repolarization-delaying agents“, ARDA). Vernakalant wirkt sowohl durch eine Blockade an Natrium- als auch an Kaliumkanälen (Fedida et al., 2005; Kowey et al., 2009; Roy et al., 2008).

Das Ziel einer langfristigen rhythmuserhaltenden Behandlung ist, zumindest aktuell, allein die Symptomverbesserung der Patienten (Kirchhof et al., 2016). Eine dauerhafte antiarrhythmische Therapie verdoppelt in etwa die Wahrscheinlichkeit, dass der Sinusrhythmus dauerhaft aufrecht erhalten bleibt (McNamara et al., 2001, Calkins et al. 2009).

Antiarrhythmika werden entsprechend ihrem Wirkungsmechanismus nach Vaughan und Williams in vier Klassen eingeteilt. Zur der Klasse I gehören Medikamente, die den Na⁺ Einstrom des Aktionspotentials in der Phase 0 blockieren und somit die Leitungsgeschwindigkeit senken. Zur der Klasse II gehören β -Blocker. Antiarrhythmika der Klasse III hemmen die K⁺ Ausstrom in der Repolarisation und verlängern somit der Refraktärzeit. Unter Klasse IV werden Non-Dihydropyridin Kalciumkanalblocker wie Verapamil und Diltiazem gelistet (Vaughan 1975). Aufgrund ihrer Effektivität in der Behandlung von VHF kommen zur Erhaltung des Sinusrhythmus in erster Linie Medikamente aus den Klassen I und III zum Einsatz (Camm et al., 2010). Tab. 3 enthält eine Übersicht der Antiarrhythmika.

Tab. 3: Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams (1975)

Klasse		Substanzen
Natriumkanalblocker	IA	Chinidin, Disopyramid
	IB	Lidocain, Mexilitin
	IC	Ajmalin, Flecainid, Propafenon
β -Rezeptorenblocker	II	Bisoprolol, Metoprolol, Atenolol
Kaliumkanalblocker	III	Amiodaron, Sotalol
Kalziumantagonisten	IV	Verapamil, Gallopamil, Diltiazem

Die spezifischen Antiarrhythmika der Klasse Ic sollten aufgrund ihrer proarrhythmischen Effekte nicht bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung, Koronarkrankheit oder einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion eingesetzt werden (Aliot et al., 2011).

Angesichts des größeren Nebenwirkungsprofils wird Amiodaron, welches die stärkste antiarrhythmische Wirkung aller zur Verfügung stehenden Medikamente hat (Freemantle et al., 2011), als Mittel der zweiten Wahl betrachtet. Bei stabiler KHK und Herzinsuffizienz NYHA I-II kann Dronedaron als Antiarrhythmikum eingesetzt werden. Bei struktureller Herzerkrankung und Herzinsuffizienz NYHA III-IV kann nur Amiodaron empfohlen werden (Kirchhof et al., 2016). Dronedaron kann bei diesem Patientenkollektiv aufgrund der in der ANDROMEDA-Studie (Kober et al., 2008) aufgezeigten erhöhten Mortalität nicht empfohlen werden.

Bezüglich der Überlegenheit der rhythmuserhaltenden Behandlung gegenüber der frequenzregulierenden Therapie läuft derzeit die EAST-AFNET4-Studie (Kirchhof et al. 2013), in der ausschließlich Patienten mit neu aufgetretenem VHF (weniger als ein Jahr) eingeschlossen sind. Hier werden Medikamente oder die Katheterablation zur Rhythmuskontrolle in einem frühen Stadium des VHF angewandt.

Die CABANA-Studie versucht die Überlegenheit der Katheterablation bezüglich der Mortalitätsreduktion gegenüber einer leitliniengerechten medikamentösen antiarrhythmischen oder frequenzkontrollierenden Therapie bei VHF-Patienten zu bestätigen. Diese Studie wird erwartungsgemäß im Juni 2018 beende

1.3 Ablationstherapie

Die Entdeckung, dass ektope Foci im Bereich der Pulmonalvenen als Auslöser von VHF fungieren, hat im Jahr 1998 die Tür für die interventionelle Katheterablation von VHF weit geöffnet (Calkins et al., 2012; Haissaguerre et al., 1998; Arentz et al., 2007).

Mehrere frühe Studien (AAFT (Wazni et al., 2005); APAF (Pappone et al., 2006); A4 (Jais et al., 2008); und Thermocool (Wilber et al., 2010)) haben bereits den Beweis erbracht, dass die Katheterablation zur Behandlung des VHF, der antiarrhythmischen Therapie hinsichtlich des Rhythmuserhaltes überlegen ist. Die Erfolgsraten der Katheterablation, gemessen an der Vorhofflimmerfreiheit innerhalb eines Jahres, lagen zwischen 69 % und 89 % gegenüber den Erfolgsraten der medikamentösen Therapie von 4 % bis 40 %. Auch die Metaanalyse der vorliegenden Studien (Cheng et al. 2014) zeigt eine deutlich bessere Effektivität der Katheterablation. Registerdaten, die bereits erwähnt wurden (Friberg et al., 2016; Bunch et al., 2011), zeigen einen prognostischen Vorteil hinsichtlich der Mortalität, des Schlaganfallrisikos und der Entwicklung von Demenz bei Patienten, die sich einer Ablation zur Behandlung des VHF unterzogen haben.

Der Stellenwert der Katheterablation ist auf der Grundlage neuer Daten der Fire and Ice Studie (Kuck et al., 2016) weiter gefestigt worden. Sie ist inzwischen die erfolgreichste Therapiealternative geworden und Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit symptomatischen Rezidiven unter einer Therapie mit Antiarrhythmika. Bei ausgewählten Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF kann die Katheterablation auch alternativ zu Antiarrhythmika als Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden (Kirchhof et al., 2016).

1.3.1 Punkt-für-Punkt Radiofrequenzablation

Hierbei handelt es sich um die am besten etablierte Standardmethode zur Isolation von Pulmonalvenen, die daher hier im Detail dargestellt werden soll. Es wird mittels hochfrequenter Radiofrequenzenergie das atriale Myokard antral um die Pulmonalvenenostien verödet, so dass das elektrische Signal als „Trigger“ für VHF aus den Pulmonalvenen nicht in den Vorhof geleitet werden kann (Lewalter et al., 2012; Haegeli

et al., 2010). Mittels eines zirkulären 10- oder 20-poligen Mapping-Katheters (Lasso-Katheter) wird die elektrische Isolation der Pulmonalvenen nach Ablation überprüft, wobei das Verschwinden von Pulmonalvenenpotentialen dokumentiert wird (siehe Abb. 4a).

Heutzutage werden die häufigsten Punkt-für-Punkt Radiofrequenzablationen von VHF mit Hilfe eines dreidimensionalen elektroanatomischen Mapping-Systemes durchgeführt, wobei auch vorher erfolgte CT- oder MRT-Bildgebungen integriert werden können (siehe Abb. 4b), (Eitel et al., 2013; Providencia et al., 2014).

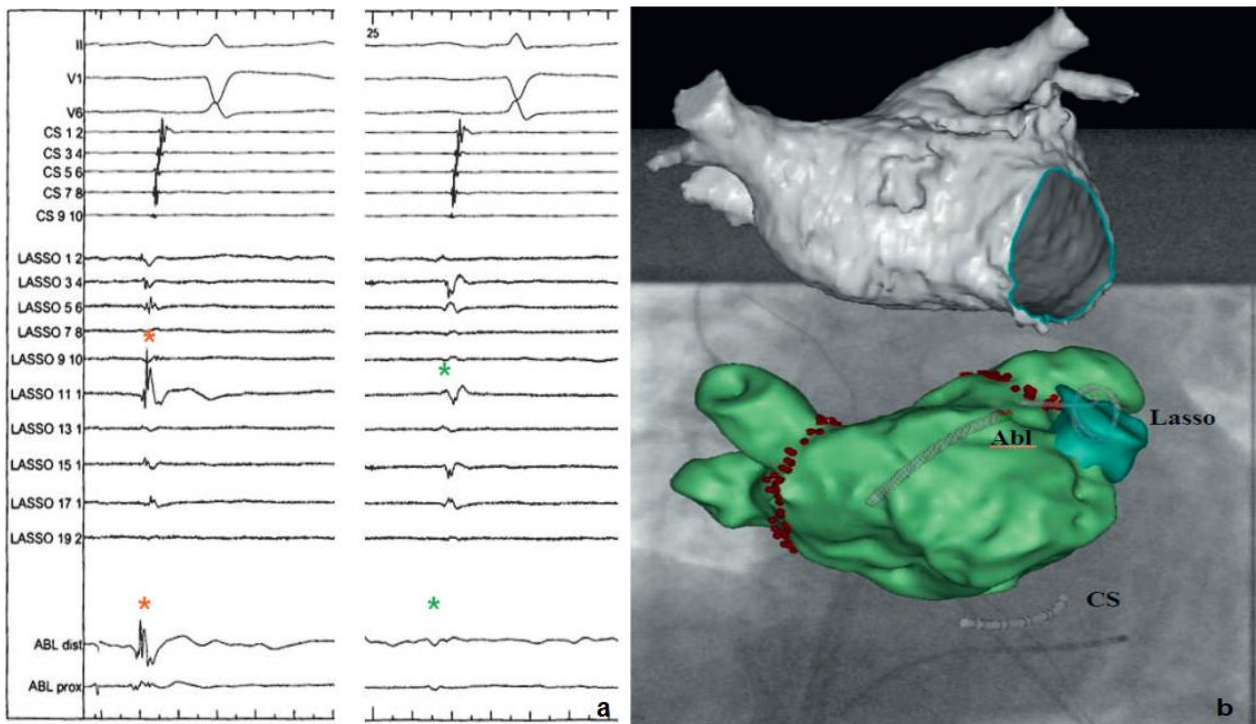


Abb. 4a: Intrakardiale Potentiale aus der Pulmonalvene werden mittels eines zirkulären 20-poligen Lasso-Mapping-Katheters (Lasso 1/2–19/20) abgeleitet. Links finden sich große scharfe Pulmonalvenenpotentiale (rotes Sternchen) auf dem Lasso-Katheter (Lasso 11/12) und auf dem Ablationskatheter (ABL) vor der Ablation. Rechts nach erfolgreicher Isolation der Pulmonalvene sind die scharfen lokalen Potentiale verschwunden (grünes Sternchen) (Haegeli et al., 2014).

Abb. 4b: Bildintegration eines vorher angefertigten dreidimensionalen rekonstruierten MRT-Bildes (hellgrau) und eines elektroanatomischen Mapping-Bildes (grün) in die Röntgendurchleuchtung in anterior-posteriorer Ansicht. Ablationskatheter (Abl) im linken Vorhof, zirkulärer Lasso-Katheter in der linken oberen Pulmonalvene (Lasso) und Katheter im Koronarsinus (CS) sind sichtbar (Haegeli et al., 2014).

1.3.2 Kryoballonablation

Die Erfolgsrate der Kryoballonablation bei paroxysmalem und persistierendem VHF wurde von Hartl in 2014 in einer prospektiv monozentrischen Studie überprüft. Hier konnte eine Freiheit von VHF oder assoziierten Symptomen im Gesamtkollektiv bei 76 % (n=261/342) erreicht werden. Bei Patienten mit paroxysmalem VHF lag die Erfolgsrate nach Kryoballonablation bei 81 % (n=140/172) signifikant höher als bei Patienten mit persistierendem VHF (71 %, n=121/170, p=0.04).

Die Kryoballon- und RF-Ablation wurden 2016 von Kuck et al. (2016) in der Fire and Ice Studie im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit paroxysmalem VHF prospektiv multizentrisch in der bisher größten Ablationsstudie verglichen. Insgesamt 762 Patienten mit symptomatischem paroxysmalen VHF sind randomisiert und mit einem der beiden Ablationsverfahren behandelt worden. Als primärer Endpunkt wurde ein Rezidiv vom VHF innerhalb der nächsten 12 Monate nach der Ablation festgelegt. Die Ereignisraten waren mit 34,6 % (Kryoballon) und 35,9 % (Radiofrequenzablation) nach einem Jahr vergleichbar. Die Kryoballonablation war damit im Vergleich zum Goldstandard der Hochfrequenzablation nicht unterlegen. Beide Methoden erwiesen sich als sehr sicher ohne Unterschiede in der Komplikationsrate (Kuck et al., 2016).

1.4 Die autonome Innervation des Herzens

Das kardiale autonome Nervensystem besteht aus Nerven des Plexus cardiacus mit zahlreichen intrakardialen Ganglien. Die häufigsten Lokalisationen der intrakardialen Ganglien sind um den rechten und linken Vorhof, am Sinusknoten, am Atrioventrikularknoten (AV-Knoten), an der Aortenwurzel, am Ursprung der Koronargefäße und an den Pulmonalvenen (Pauza et al., 2000, Singh et al., 1996). Sympathische und parasympathische Fasern werden in den intrakardialen Ganglien verschaltet (Kapa et al., 2010). Sympathische Effekte am Sinusknoten bewirken eine Zunahme der Herzfrequenz (positiv chronotrop), am AV-Knoten verbessern sie die Erregungsweiterleitung (positiv dromotrop), am Myokard steigern sie die Kontraktion (positiv inotrop) und erhöhen die Relaxationsfähigkeit (positiv lusitrop) (von Homeyer and Schwinn, 2011). Parasympathische Einflüsse wirken negativ chronotrop, dromotrop und inotrop (Montano et al., 1998).

Die Modulationen des autonomen Nervensystems (ANS) am Herzen spiegeln sich in der Herzfrequenzvariabilität (HRV) wieder (Task Force of the European Society of Cardiology, 1996), welche die Variation aufeinanderfolgender Herzschläge im Zeitverlauf misst (Akselrod et al., 1981). In den letzten 30 Jahren gab es Untersuchungen und Studien zur Analyse der HRV bei strukturellen Herzerkrankungen (Malliani et al., 1991, Bettoni and Zimmermann, 2002, Jons et al., 2010). So konnte gezeigt werden, dass eine verminderte parasympathische Aktivität und somit HRV nach einem Herzinfarkt mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Kleiger et al., 1987).

In der Pulmonalvenenisolationsprozedur wird das autonome Nervensystem affektiert. Histopathologisch konnten autonome Nervenschädigungen der PV-Ostien-Region nach intraoperativer endokardialer Ablation als Therapie für das VHF dokumentiert werden konnten (Schauerte et al., 2001). Eine Ablation des VHF mittels einer PVI-Prozedur führt zu einer reduzierten parasympathischen Aktivität innerhalb von 6 Monaten nach dem Eingriff (Pappone et al., 2004). So können potentiell die Herzfrequenzvariabilität (HRV) und die Herzfrequenz-turbulenz (HRT) als Surrogatparameter der autonomen kardialen Innervation dienen.

1.5 Herzfrequenz-turbulenz

1.5.1 Definition und HRT-Parameter

Die Herzfrequenz-turbulenz (HRT) beschreibt Barorezeptor-vermittelte Schwankungen der Sinuszykluslänge, die unmittelbar einer ventrikulären Extrasystole (VES) folgen (Schmidt et al., 1999). Bei gesunden Probanden kommt es zunächst nach einer kompensatorischen Pause zu einer Herzfrequenzbeschleunigung und einer darauffolgenden Herzfrequenzverlangsamung vor der Rückkehr auf die Herzfrequenz-Grundlinie. Die zwei Phasen der HRT, die frühe Herzfrequenzbeschleunigung und späte -verzögerung, werden als turbulence onset (TO) und turbulence slope (TS) bezeichnet (siehe Abb. 5) (Bauer et al., 2008). In der kompensatorischen Pause nach einer frühzeitig einfallenden VES kommt es zu einem kurzfristigen Blutdruckabfall durch eine Abnahme der linksventrikulären Füllung. Dieser Blutdruckabfall ist ein Trigger für eine reflektorische Antwort des autonomen Nervensystems. Vermittelt über Barorezeptoren im Carotis Sinus und der Aorta, die afferente Impulse über den Nervus glossopharyngeus und den Nervus vagus (parasymphathisches Nervensystem) zur Medulla oblongata leiten, wirkt dies inhibitorisch auf die efferente Parasympathikusaktivität, wodurch es zu einer Steigerung der Herzfrequenz kommt, um die hämodynamischen Fluktuationen auszugleichen (Billman et al., 1982).

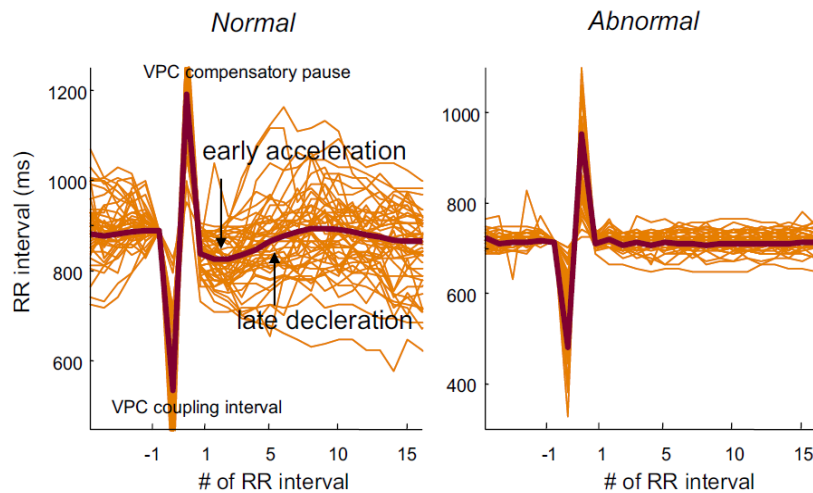


Abb. 5: Tachogram nach ventrikulären Extrasystolen (VES): Tachogram mit normaler (links) und abnormaler (rechts) Herzfrequenz Turbulenz (HRT). HRT besteht aus der transienten Beschleunigungsphase der Herzfrequenz (RR-Intervall verkürzt) unmittelbar nach der Kompensationspause, gefolgt von einer Verzögerungsphase (RR-Intervall-Verlängerung). Die orangen Linien zeigen einzelne VES-Tachogramme. Die braune Linie zeigt die über 24h aus allen einzelnen VES gemittelte HRT-Kurve (Bauer et al., 2008)

1.5.2 HRT als Risikoparameter für Mortalität nach Myokardinfarkt

Die HRT als Parameter der autonomen Dysregulation wurde initial im Rahmen der ischämischen Kardiomyopathie analysiert. Nach Myokardinfarkt (MI) ist das Risiko des Auftretens von malignen Arrhythmien deutlich erhöht und es liegt eine veränderte kardiale Autonomie im Sinne einer verminderten parasymphatischen Aktivität vor (Lown et al., 1976). Die HRT konnte in zwei prospektiven Studien (Barthel et al., 2003, Exner et al., 2007) sowie in mehreren retrospektiven Analysen (Schmidt et al., 1999; Ghuran et al., 2002; Hallstrom et al., 2005; Makikallio et al., 2005) als starker Risiko-Prädiktor für Mortalität nach MI identifiziert werden. Bei Gesunden wird die initiale Akzeleration des Sinusrhythmus nach einer VES als negative TO und die nachfolgende Dezeleration als positive TS gekennzeichnet. Alle diese Studien verwendeten die gleichen Grenzwerte für TO und TS (d.h. $TO \leq 0\%$ und $TS \geq 2,5$ ms / RR-Intervall), (Schmidt et al., 1999; Barthel et al., 2003). Eine pathologische HRT d.h. $TO \geq 0\%$ und $TS \leq 2,5$ ms / RR-Intervall war mit einem 4.4- bis 11,3-fach erhöhten Risiko für Mortalität innerhalb von 2

Jahren im Vergleich zu Patienten mit normaler HRT verbunden (Schmidt et al., 1999). Die HRT ist meist während der akuten Phase eines MI, wenn die Koronararterie noch okkludiert ist, reduziert. Jedoch verbessert sie sich sofort nach Rekanalisation des verschlossenen Herzkranzgefäßes (Ortak et al., 2005; Bonnemeier et al., 2003). Reduzierte HRT-Werte nach perkutaner Koronarintervention mit unvollständiger Reperfusion zeigen eine eingeschränkte Baroreflexfunktion an und sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Eine weitere Studie hat die HRT innerhalb von 24 h nach der frühen Revaskularisation (meist thrombolytische Therapie) gemessen und zeigte, dass eine pathologische HRT in der akuten Phase vom MI ein starker und unabhängiger Prädiktor für langfristige Mortalität ist (Sade et al., 2003). Somit kann eine frühzeitige Beurteilung der HRT aufgrund einer unvollständigen Reperfusion oder schweren mikrovaskulären Dysfunktion nach Koronarintervention ein Hinweis auf eine pathologische Reduktion der autonomen Reflexe sein.

1.5.3 Assoziation mit Vorhofrhythmusstörungen

Analog zu den vorher beschriebenen vegetativen Veränderungen unmittelbar nach ventrikulären Extrasystolen wurden ebenfalls Veränderungen der vagalen Antwort auf supraventrikuläre Extrasystolen in einer Studie vor dem Auftreten des VHF (Vikman et al., 2005) analysiert. Hierbei war im Zeitraum von einer Stunde vor dem Auftreten vom VHF TO deutlich weniger negativ als während der übrigen EKG-Aufzeichnung.

Sowohl bei Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen als auch bei Patienten mit idiopathischem VHF (d.h. Patienten ohne Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonie oder strukturellen Herzerkrankungen) wurden negative TO-Werte vor dem Auftreten von VHF seltener beobachtet. Im Gegensatz zum TO zeigten die TS-Werte keine signifikanten Veränderungen während der EKG-Aufzeichnungen (Vikman et al., 2005). Teilweise wurden Verlangsamungen der Herzfrequenz nach Extrasystolen beobachtet. Dies ließ sich durch eine temporäre Zunahme des vagalen Tonus erklären.

1.6 Herzfrequenzvariabilität

1.6.1 Hintergrund

Bereits im Jahre 1735 berichtete Hales über atemsynchrone Schwankungen der Herzfrequenz.

Erste klinische Relevanz der HRV wurde zuerst im Jahr 1965 erkannt, als Hon und Lee bemerkten, dass fetaler Stress Veränderungen der RR-Intervalle hervorruft, bevor erkennbare Änderungen in der Herzfrequenz selbst festgestellt wurden. Vor 43 Jahren wiesen Sayers (1973) und Hirsch et al. (1981) auf die Existenz von physiologischen Schwankungen der Herzschlagzykluslängen hin.

In den achtziger Jahren entwickelte Ewing et al. (1980) eine Reihe von Bedside-Tests zur Durchführung von Kurzzeit HRV-Messungen um eine autonome Neuropathie bei Diabetes-Patienten zu erkennen.

Die Assoziation des höheren Risikos der Postinfarktsterblichkeit mit reduzierter HRV wurde zuerst von Wolf et al. (1977) präsentiert. Die frequenzbezogene Analyse trug deutlich zum Verständnis des autonomen Hintergrunds der RR-Intervall-Schwankungen bei (Pomeranz et al., 1985; Pagani et al., 1986). Die klinische Bedeutung der HRV wurde erst am Ende der 80er Jahre gewürdigt, als bestätigt wurde, dass die HRV ein starker und unabhängiger Prädiktor für die Mortalität nach einem akuten Myokardinfarkt war (Kleiger et al., 1987; Bigger et al., 1992). Insbesondere durch die Arbeiten der Multicenter Post Infarction Research Group konnte 1987 bei 808 Postinfarkt-Patienten durch die HRV-Messung über 24 Stunden gezeigt werden, dass die Mortalität in der Gruppe mit einer HRV größer als 100 ms deutlich niedriger war, als im Vergleich zur Gruppe mit einer HRV von weniger als 50 ms. Somit konnte nachgewiesen werden, dass die HRV einen starken und unabhängigen Prädiktor der Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt darstellt (Malik et al., 1989; Bigger et al., 1992). Mit Verfügbarkeit moderner digitaler 24-Stunden-EKGs bietet der Parameter (HRV) das Potential für neue Einblicke in physiologische und pathologische Prozesse und somit die Möglichkeit zur besseren Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankungen.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurde eine signifikante Beziehung zwischen dem autonomen Nervensystem und der kardiovaskulären Mortalität, einschließlich plötzlichem Herztod festgestellt (Lown et al., 1976; Levy et al., 1994). Experimentelle

Hinweise für einen Zusammenhang zwischen einer Neigung zu tödlichen Herzrhythmusstörungen und Anzeichen von entweder erhöhter sympathischer Aktivität oder verringertem Vagotonus haben die Entwicklung quantitativer Marker der autonomen Aktivitäten gefördert (Camm et al., 1996). Das vegetative Nervensystem ist die Schnittstelle zwischen dem zentralen und dem kardiovaskulären Nervensystem. Das kardiovaskuläre Nervensystem besteht aus efferenten sympathischen und parasympathischen Fasern, welche den Sinusknoten innervieren. Die spontane Depolarisation des Sinusknotens bzw. die Herzfrequenz wird durch die sympathischen und parasympathischen Einflüsse moduliert. Die Dominanz des Sympathikus bei körperlicher Aktivität bzw. Stresssituation führt zu einer Beschleunigung der Herzfrequenz. Der Parasympathikus überwiegt bei körperlicher Ruhe bzw. Entspannung. Dieser Aspekt führt zu einem Absinken der Herzfrequenz (Löllgen 1999). Insgesamt wird eine hohe HRV als physiologisch angesehen. Eine erniedrigte HRV stellt einen Prädiktor für erhöhte Mortalität oder Arrhythmieereignisse dar.

1.6.2 Aktuelle Definition

Die Herzfrequenz des gesunden Herzens ist nicht absolut regelmäßig. Diese Schwankungen der Herzfrequenz von Schlag zu Schlag bezeichnet man als Herzfrequenzvariabilität – englisch: heart rate variability (HRV). Somit ist die Herzfrequenzvariabilität eine Messgröße der vegetativen kardialen Aktivität oder der autonomen Herzfunktion (Löllgen 1999).

Zur Detektion der HRV wird das Intervall zwischen zwei konsekutiven Herzschlägen (RR-Intervall) im Elektrokardiogramm (EKG) gemessen und als RR-Intervall bezeichnet (Camm et al., 1996). Anstatt RR-Intervall wird auch der Begriff NN-Intervall verwendet, der von dem Begriff „Normal-to-normal-interval“ abgeleitet wurde.

1.6.3 Parameter der HRV-Messung

Die Variationen der HRV können durch eine Reihe von Methoden bestimmt werden (Camm et al., 1996), wobei zeitbezogene von frequenzbezogenen Analysen unterschieden werden. Die zeitbezogene Messung (time domain measurement) stellt ein einfaches und stabiles Auswerteverfahren dar. Dabei werden die Intervalle der Herzaktionen (normal-to-normal intervals, abgekürzt NN) über die Zeit gemessen und der daraus errechnete Parameter ermittelt. Im Folgenden werden die in der Auswertungspraxis häufigen verwendeten Parameter erläutert. Die Standardabweichung der NN-Intervalle wird mit SDNN (standard deviation of the NN interval) abgekürzt. NN50 beschreibt die Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen, pNN50 entsprechend den prozentualen Anteil der NN50 an allen NN-Intervallen. RMSSD ist die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (Camm et al., 1996). Bei der frequenzbezogenen Analyse werden aus den Frequenzen der Variabilität der Herzschlagfolge in Hertz (1 Hertz entspricht einer Schwingung pro Sekunde) verschiedene Parameter ermittelt. Eine Umwandlung zeitbezogener in frequenzbezogener Daten erfolgt meist mittels schneller Fourier-Analyse (fast Fourier transformation – FFT) (Weber et al., 2010).

1.6.4 Assoziation mit Arrhythmien

1998 veröffentlichten La Rovere und Bigger eine Studie namens ATRAMI (Autonomic tone and reflexes after myocardial infarction). Diese zeigte, dass eine Erniedrigung der HRV nach Myokardinfarkt zu einem erhöhten Risiko des plötzlichen Herztods führt. (Bigger et al., 1989; La Rovere et al., 2001). Höchstwahrscheinlich ist dies der Ausdruck einer erniedrigten vagalen Aktivität. So werden auch maligne Arrhythmien, die nach oder während eines kardialen ischämischen Ereignisses auftreten, mit einem erhöhten sympathischen Tonus in Zusammenhang gebracht, und es wird einem erhöhten vagalen Tonus eine eher protektive Wirkung zugesprochen (La Rovere et al., 2001; Schwartz et al., 1992).

Zur Überprüfung der Herzfrequenzveränderungen vor dem Auftreten von VHF wurde 2005 von Vikaman et al. eine Studie durchgeführt. Hier zeigten sowohl die frequenz- als auch die zeitbezogenen Messungen keine Veränderungen der HRV-Parameter in der Stunde vor dem Auftreten von VHF im Vergleich zu der übrigen EKG-Aufzeichnung. Allerdings war die RR-Intervall-Dynamik nach einer atrialen Extrasystole kurz vor dem Auftritt von VHF-Episoden im Vergleich mit der Dynamik während der restlichen Stunden reduziert. Im Gegenteil zur ATRAMI-Studie deutet dies darauf hin, dass vor dem Auftreten von VHF die autonome vagale Hemmung als Reaktion auf eine vorzeitige atriale Extrasystole abwesend ist oder sogar eine transiente Zunahme der vagalen Antwort auftritt (Vikman et al., 2005).

1.6.5 Hintergrund prädiktiver Parameter für Vorhofflimmerrezidive

Eine Vorhersage der Rezidivwahrscheinlichkeit nach erfolgreicher Pulmonalvenenisolation gestaltet sich aktuell schwierig, da belastbare Prädiktoren fehlen.

Klinische Risikofaktoren für eine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit sind das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS), Adipositas und Herzinsuffizienz. Daher wird neben einer medikamentösen und/oder interventionellen Therapie eine Gewichtsreduktion bei Adipositas, eine Herzinsuffizienztherapie sowie eine Therapie einer obstruktiven Schlafapnoe ausdrücklich empfohlen (Kirchhof et al., 2016).

Siu et al. (2003) haben nachgewiesen, dass Statine einen positiven antiarrhythmischen Effekt zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus haben. Der Effekt konnte ebenfalls durch die antiinflammatorische Wirkung erklärt werden.

Viele Studien untersuchten die proportionale Beziehung zwischen VHF und Inflammation. Conway et al. (2004) berichteten, dass Patienten mit persistierendem VHF im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalem VHF ein erhöhtes CRP haben. Dieser Zusammenhang zwischen VHF und Inflammation erklärt Psychari et al. (2005) mit einer Entzündungsreaktion, die während der Umstrukturierung (Remodeling) der Vorhöfe bei VHF angestoßen wird. Inflammationsmarker könnten somit als Prädiktoren für Vorhofflimmerrezidive fungieren, ihre Rolle ist aber nicht prospektiv geklärt.

Des Weiteren wurden zur Bestimmung des Rezidivrisikos beim VHF Oberflächen-EKG Parameter untersucht. Hier konnte in verschiedenen Studien ein Zusammenhang zwischen P-Wellendauer und Rezidivneigung des VHF festgestellt werden (Turhan et al., 2003, 2006). Perzanowski et al. (2005) zeigten, dass eine Zunahme der P-Wellendauer ein prädiktiver Wert für ein Rezidiv des VHF nach rhythmuserhaltender Behandlung sein könnte. Sie untersuchten 45 Patienten und fanden dabei heraus, dass Patienten mit einer P-Wellen-Dauer von >80 ms ein höheres Rezidivrisiko aufwiesen.

Die oben genannten Prädiktoren sind nach den dargestellten Studien allesamt unbefriedigend und haben einen schwachen Vorhersagewert in der Früherkennung von VHF.

2. Zielsetzung

Die Beziehung zwischen VHF und dem autonomen Nervensystem ist ein Feld intensiver Forschung. Ein Drittel der Patienten, die bei der Ablation von VHF einen vagalen Reflex als Surrogatparameter für die Modulation/Ablation autonomer Ganglienkomplexe zeigen, weisen eine Erfolgsrate von 99 % auf im Vergleich zu Patienten ohne vagalen Reflex, die eine Erfolgsquote von 85 % aufweisen (Pappone et al., 2004). Trotz weiterer Untersuchungen zur Rolle der autonomen Ganglien werden die Resultate kontrovers diskutiert, und es hat sich kein Behandlungskonzept etablieren können (Scherlag et al., 2005; Katritsis et al., 2008).

Vor dem Hintergrund der oben ausgeführten Studienlage wird folgende Hypothese überprüft: Die Durchführung einer PVI mittels Kryoballonablation führt zur zusätzlichen Ablation bzw. Modulation von den eng benachbarten autonomen kardialen Ganglien, auch wenn dies nicht periinterventionell durch vagale Reaktionen bei jedem Patienten klinisch objektivierbar ist. Dadurch wird im Verlauf nach Ablation ein im LZ-EKG messbarer Einfluss auf den Baroreflex ausgeübt. Dieser korreliert mit der Effektivität der Ablationsläsion und dem klinischen Erfolg der Ablationstherapie im Langzeitverlauf.

Deshalb ist es das Ziel dieser Studie herauszufinden, ob HRT oder HRV als Parameter der Baroreflexfunktion einen prädiktiven Wert in der Vorhersage der Rezidivgefahr für VHF nach primär erfolgreicher Kryoablation besitzen.

3. Materialien und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der konsekutive Patienten eingeschlossen wurden, die paroxysmales oder persistierendes VHF aufgewiesen haben. Aus der Datenbank zum Langzeitverlauf aller Patienten nach Kryoballon-Pulmonalvenenablation an der Universitätsklinik Bonn wurden im Zeitraum zwischen 2009 und 2015 insgesamt 30 Patienten zufällig ausgesucht, welche im Verlauf vorhofflimmerfrei blieben (Nicht-Rezidivgruppe) und 30 für Alter und Geschlecht gematchte Patienten, welche im Verlauf ein Vorhofflimmerrezidiv (Rezidivgruppe) aufwiesen. Bei allen Patienten wurde postinterventionell im mittleren Intervall von 20 +/- 16 Monaten zur Überprüfung des Ablationserfolgs ein LZ-EKG durchgeführt. Es wurden nur Patienten in die Auswertung eingeschlossen, welche zum Registrierungszeitpunkt einen Sinusrhythmus aufwiesen. Da unter VHF die HRV und HRT nicht messbar sind, stellt das Vorliegen eines Sinusrhythmus die Voraussetzung zur Analyse von HRT und HRV dar. Es wurden in den beiden Gruppen nur Patienten mit mindestens 5 auswertbaren VES im LZ-EKG eingeschlossen. Bei der Mehrzahl der Patienten (52 von 60 Patienten) wurden zur Berechnung der Herzfrequenz-turbulenz 10 VES analysiert.

3.2 Durchführung der Kryoablationsprozedur

Der Kryoballonkatheter zur antralen Isolation der Pulmonalvenen (PV) bestand aus einem doppelwandigen Ballon, in den N₂O gepumpt wurde. Zwei unterschiedliche Ballongrößen (23 und 28 mm) waren erhältlich. Es wurde in dieser Studie nur die 28 mm Kryo-Ballongröße benutzt. Über eine 12-French-Schleuse wurde das Vorhofseptum punktiert und nach der Punktion wurde ein Führungsdraht in die linke obere PV eingelegt und über den Führungsdraht wurde eine deflektierbare Schleuse (Cryoflex[®]) in den linken Vorhof eingebracht. Anschließend wurde der Ballonkatheter (Medtronic, Arctic Front[®]) durch die Schleuse über den Führungsdraht an das zu behandelnde PV-Ostium vorgeschoben. Der deflektierbare Katheter enthielt ein zentrales Lumen für die Aufnahme des Führungsdrahtes sowie zur Injektion des Kontrastmittels. Zur Überprü-

fung des Gewebekontaktes erfolgte nach Positionierung des inflatierten Ballons in einer PV eine Kontrastmittelgabe vom distalen Katheterende (siehe Abb. 6). Ein guter Wandkontakt konnte angenommen werden, wenn kein Kontrastmittel im linken Vorhof abließ. Daraufhin wurde in den Ballonkatheter das N₂O eingeleitet. Durch Verdunstung des N₂O kam es zur Abkühlung auf etwa -80 °C im Balloninneren. Dies führte zur zirkulären Vereisungsläsion am Ostium der Pulmonalvenen (Fürnkranz et al., 2010). Mittels einer Temperatursonde im Ösophagus wurde kontinuierlich die Ösophagustemperatur kontrolliert. Bei einer Temperatur <15°C wurde die Ablation vorzeitig abgebrochen. Während der Ablation der rechtsseitigen PV erfolgte eine kontinuierliche Stimulation des Nervus phrenikus über einen in die Vena cava superior vorgebrachten Stimulationskatheter. Im Falle einer eingeschränkten oder paretischen Zwerchfelltätigkeit wurde die Ablation ebenfalls umgehend vorzeitig beendet. Postinterventionell wurde nach einer 20minütigen Wartezeit der Ablationserfolg mittels eines 8poligen Lasso-katheters (Medtronic Achieve®) kontrolliert und im Falle einer fehlenden vollständigen Isolation die Ablation in dieser entsprechenden PV wiederholt. (siehe Abb. 7).

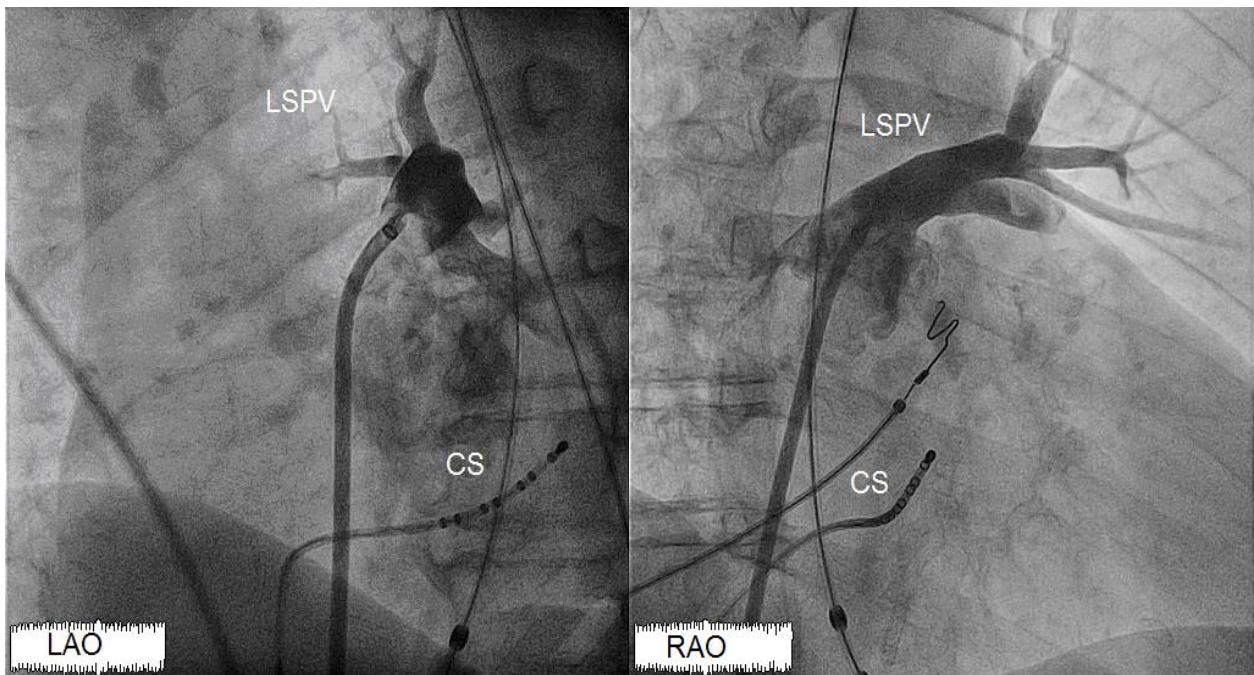


Abb. 6: Angiographie der linken oberen Pulmonalvene (LSPV) in LAO 60° (links) und RAO 30° (rechts), 8-poliger Katheter im Koronarsinus

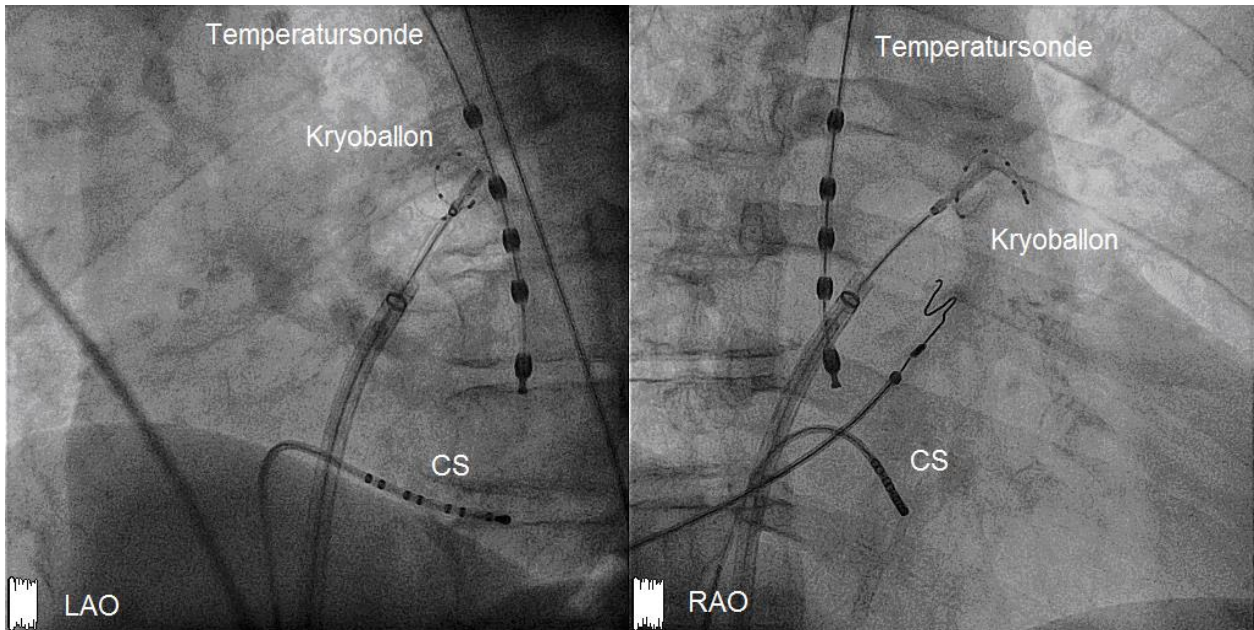


Abb. 7: Kryoballonpositionierung während der Ablation in LSPV LAO 60° (links) und RAO 30° (rechts) mit einliegendem Achieve zirkumferentiellen Katheter und intra-ösophageal platzierter Temperatursonde

3.3 HRT Berechnung

Die Langzeit-Messung erfolgte mittels tragbarem zwei-Kanal Langzeit-EKG Rekorder (Elamedical SyneTEC) über 24 h.

Das LZ-EKG wurde mit Hilfe des Synescop®-Programms analysiert und im Hinblick auf spontane VES untersucht, Turbulence Onset wurde wie folgt berechnet:

$$TO = (RR_1 + RR_2) - (RR_{-1} + RR_{-2}) / (RR_{-1} + RR_{-2}) \times 100 (\%)$$

Wobei RR_{-1} und RR_{-2} die 2 RR-Intervalle unmittelbar vor der ventrikulären Extrasystole und RR_1 und RR_2 die 2 RR-Intervalle unmittelbar nach der kompensatorischen Pause darstellten (Siehe Abb. 8). Negative Werte des Turbulence Onsets ($TO < 0 \%$) entsprachen eine Dezeleration der Herzfrequenz in Folge einer VES, während positive Werte ($TO > 0 \%$) auf eine Akzeleration hinwiesen.

Turbulenz Slope wurde als die maximale positive Regressionssteigung definiert und über jede 5 aufeinanderfolgenden Sinus RR-Intervalle innerhalb der ersten 20 Sinus RR-Intervalle nach der VES berechnet und somit in 16 Blöcke mit je fünf konsekutiven Zykluslängen unterteilt (siehe Abb. 8).

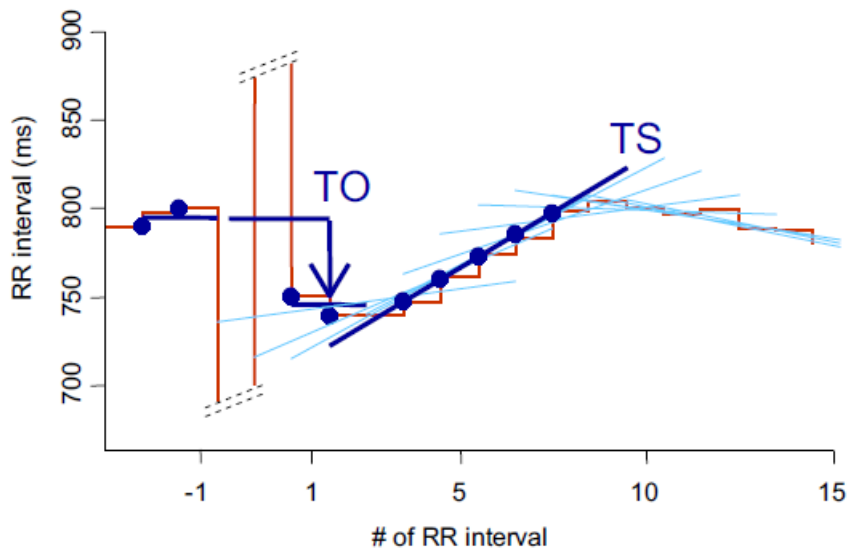


Abb. 8: Berechnung der Herzfrequenz-turbulenz-Parameter (HRT) turbulence onset (TO) und turbulence slope (TS) (Bauer et al., 2008)

Blockweise wurde nun eine Regressionsgerade inklusive der Steigung berechnet. Dabei wurde die größte Steigung einer Regressionsgeraden als TS definiert. Die Einheit von TS ist ms/RR-Intervall. Werte $> 2,5$ ms/RR-Intervall wurden als normwertig angesehen. Um Fehler bei der Langzeit-EKG-Analyse zu beseitigen und interpolierte VES auszuschließen wurde die HRT-Berechnung auf VES mit einer Vorzeitigkeit von 20 % und einer kompensatorischen Pause von mindestens 120 % des Mittelwerts der 5 letzten Sinus-Intervalle vor der VES beschränkt (Bauer et al., 2008). VES mit sehr kurzer (z.B. < 300 ms), sehr langer (z.B. > 2000 ms) kompensatorischer Pause oder mit starker Abweichung der RR-Intervallen nach einer kompensatorischen Pause von mehr als 200 ms bzw. 20 % vom vorhergehenden durchschnittlichen RR-Intervall wurden ausgeschlossen (Bauer et al., 2008).

3.4 HRV-Messungen

Es wurden sechs verschiedene Parameter der HRV bestimmt (siehe Tabelle 4), (Camm et al., 1996). Die Auswertung der HRV erfolgte automatisiert mit der Synescop[®]-Software. Die HRV Parameter wurden in dieser Studie getrennt für die Gesamtzeit über 24 Stunden, wie auch separat für die Nacht- und Tageszeit dargestellt.

Tab. 4: Zeitbezogene HRV-Parameter

Parameter	Einheit	Beschreibung
SDNN	ms	Standardabweichung der RR-Intervalle
SDANN	ms	Standardabweichung der Durchschnitts-RR-Intervalle in allen 5 Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung
SDNN Index	ms	Mittelwert der Standardabweichung der RR-Intervalle in allen 5 Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
NN50	-	Zahl der Differenzen benachbarter RR-Intervalle mit mehr als 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall
PNN50	%	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall (Quotient aus NN50 und der Gesamtzahl der NN-Intervalle)

Eine der wichtigsten Variablen der HRV ist die SDNN. Sie reflektiert alle zyklischen Komponenten, die für die Veränderungen im Zeitraum der Aufzeichnung verantwortlich sind. Da die totale Veränderung der HRV mit der Länge der Aufzeichnung zunimmt (Saul JP et al., 1988), wurden SDNN-Messungen aus Aufzeichnungen von unterschiedlicher Dauer nicht miteinander verglichen. Wegen der Abhängigkeit von der Länge der Aufzeichnung besitzt die SDNN bei willkürlich ausgesuchten LZ-EKGs keine gute Qualität. Eine Standardisierung der Aufzeichnungsdauer war somit unumgänglich. Alle

diese Messungen der Kurzzeit-Schwankung weisen auf die hochfrequenten Variationen der Herzfrequenz auf. Damit sind sie hoch korreliert. Auch bei den statistischen Parametern NN50 und pNN50 werden, ähnlich wie bei der RMSSD, die langfristigen Effekte vernachlässigt (Camm et al., 1996).

3.5 Statistik

Quantitative Variablen wie Alter, LA-Größe, Ejektionsfraktion und Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scores wurden als Mittelwerte +/- Standardabweichung angegeben und mittels Student's T-Test analysiert. Kategoriale, dichotome Variablen wurden mittels Fischer's Exact Test verglichen. Die Daten wurden im Excel-Programm analysiert und errechnet. Ein Ergebnis mit einem p Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Baseline-Charakteristika

Die Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 5 zusammengefasst. Zu diesen Variablen zählen im Einzelnen das Geschlecht, das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie, einer positiven Familienanamnese bezüglich KHK, einer stattgehabten kardialen Bypassoperation (CABG), der Behandlung mit Antiarrhythmika und Antikoagulation, Alter, LA-Größe, Ejektionsfraktion sowie der Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scores.

Die Mehrzahl der Patienten waren männlichen Geschlechts (n=42; 70 %), das durchschnittliche Alter betrug 67,6 Jahre. Als kardiale Risikofaktoren ließen sich bei sechs (10 %) Patienten ein Diabetes mellitus (DM), bei 39 (65 %) Patienten ein arterieller Hypertonus nachweisen.

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der beiden Gruppen hinsichtlich demographischer Daten, kardiovaskulärer Risikofaktoren oder der kardialen Erkrankungen. Die Ejektionsfraktion war im Mittel nicht signifikant höher bei der Nicht-Rezidivgruppe als bei der Rezidivgruppe (61 % vs. 57 %; p=0,05). Die meisten

Patienten (74 % in der Nicht-Rezidivgruppe vs. 87 % in der Rezidivgruppe) wurden aufgrund des VHF mit Betablockern oder anderen Antiarrhythmika behandelt. 8 Patienten (26 %) von der Nicht-Rezidivgruppe bzw. 4 Patienten (13 %) von der Rezidivgruppe erhielten weder β -Blocker noch ein Antiarrhythmikum als Rezidivprophylaxe. In der Gruppe der Rezidivpatienten fand sich eine signifikant höhere Einnahme spezifischer Antiarrhythmika (Klasse 1C) (Nicht-Rezidiv (10 %) vs. Rezidiv (33 %), $p=0,03$). Hinsichtlich des CHA₂DS₂-VASc-Scores lag kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor. Es wurde auch beobachtet, dass die OAK häufiger bei Patienten mit Rezidivfreiheit abgesetzt wurden.

Tab. 5: Medizinische und demographische Baseline-Charakteristika

	Nicht- Rezidivgruppe (n = 30)	Rezidivgruppe (n = 30)	p-Wert
Alter (Jahre)	67,6 +/- 10,7	67,7 +/- 11	0,97
Weiblich	7	11	0,27
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
DM	3	3	1,00
Arterielle Hypertonie	20	19	1,00
KHK	6	5	0,74
EF (%)	61,32 % +/- 0,07	56,98 % +/- 0,09	0,05
Medikation			
Marcumar	4	10	0,07
NOAC	6	10	0,06
ASS	10	8	0,58
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	2,36 +/- 1,5	2,6 +/- 1,3	0,54
Vorhofgröße (ml)	70,7 +/- 26	82,2 +/- 34	0,26
Indikation PVI			
Parox. VHF	24 (80 %)	13 (43 %)	0,007
Persis. VHF	6 (20 %)	17 (47 %)	0,007
Analysierbare VES pro Pat. (n)	10	9	

Bei den meisten Patienten wurde als Rezidivprophylaxe eine antiarrhythmische Therapie mittels eines Betablockers oder eines spezifischen Antiarrhythmikums etabliert. In der Gruppe der Rezidive findet sich eine höhere aber nicht statistisch signifikante Einnahme von β -Blockern ($p=0,25$) und eine signifikante höhere Einnahme spezifischer Antiarrhythmika Klasse 1C (1CAA) ($p=0,03$) gegenüber der Nicht-Rezidivgruppe (siehe Abb. 9).

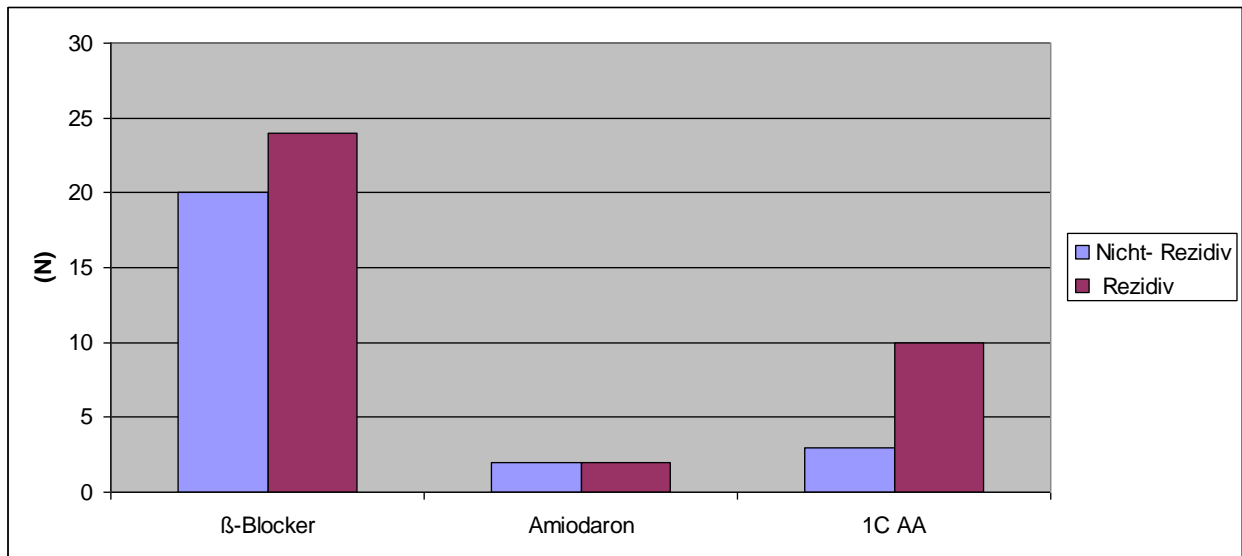


Abb. 9: Kardiotrope Medikation; Bis auf die Therapie mit einem Antiarrhythmikum der Klasse 1C, welches in der Rezidivgruppe signifikant erhöht ist, zeigen die restliche Daten keine statistische Signifikanz

4.2 HRT

Bei der Auswertung der HRT-Parameter lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor. Mittelwerte der untersuchten Parameter (TO und TS) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Rezidiv.

Zu Beurteilung der Mittelwerte für Herzfrequenz-turbulenz-Parameter zwischen den beiden Gruppen dienen die Abbildungen 10 und 11.

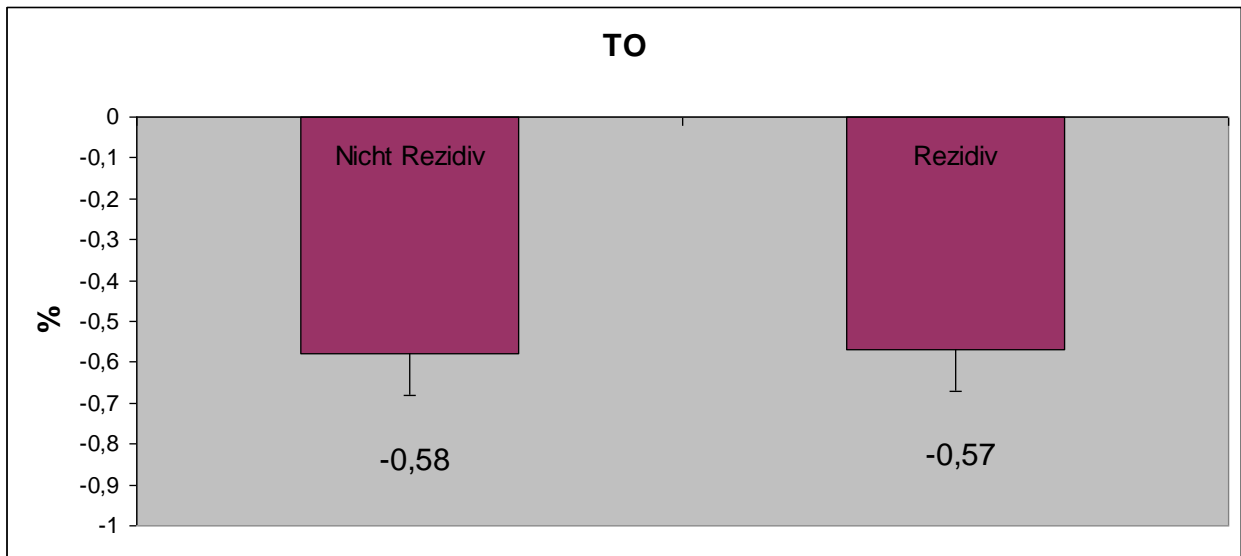


Abb. 10: Die Abbildung zeigt Mittelwerte für die TO ohne signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen ($p=0,97$)

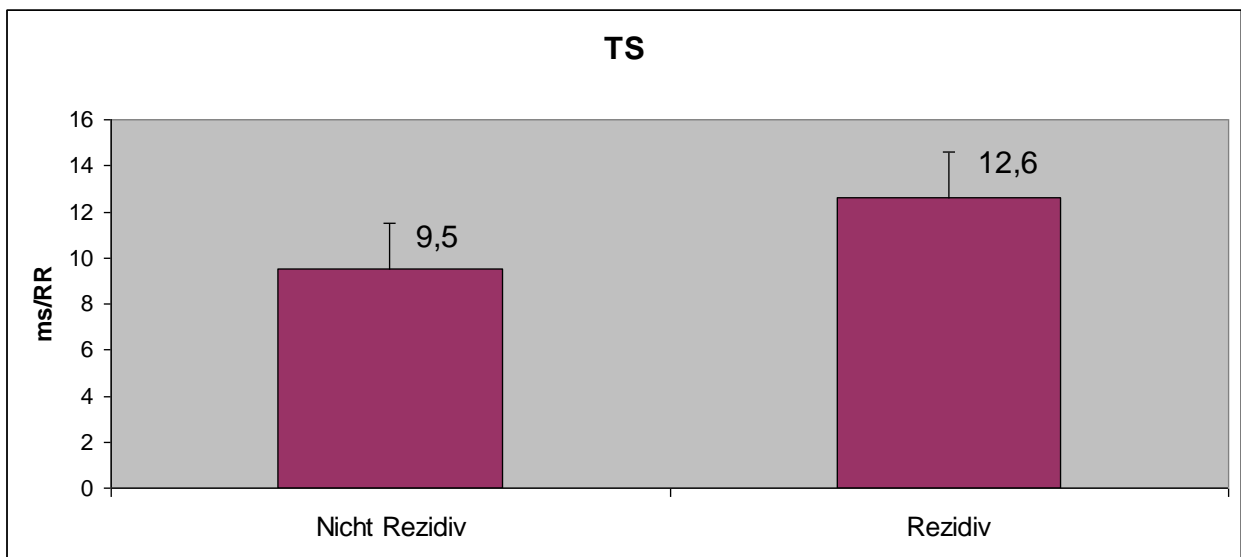


Abb. 11: Die Abbildung zeigt Mittelwerte für die TS von Patienten ohne bzw. mit Rezidiv

Die Darstellung verdeutlicht, dass Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv gegenüber Patienten ohne Rezidiv einen leicht erhöhten TS-Wert haben, jedoch ist er nicht statistisch signifikant ($p=0,06$).

In der Abbildung 12 und 13 stellen wir die Herzfrequenz-turbulenz der beiden Gruppen als Tachogramm dar.

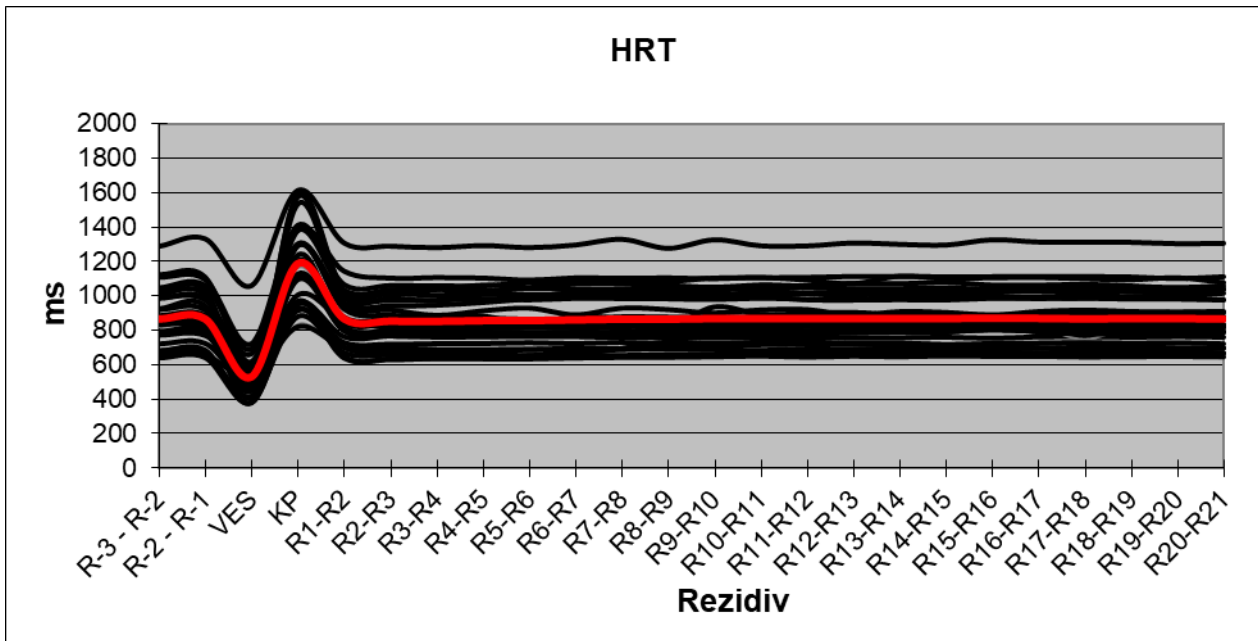


Abb.: 12: HRT-Tachogramm der Rezidivgruppe

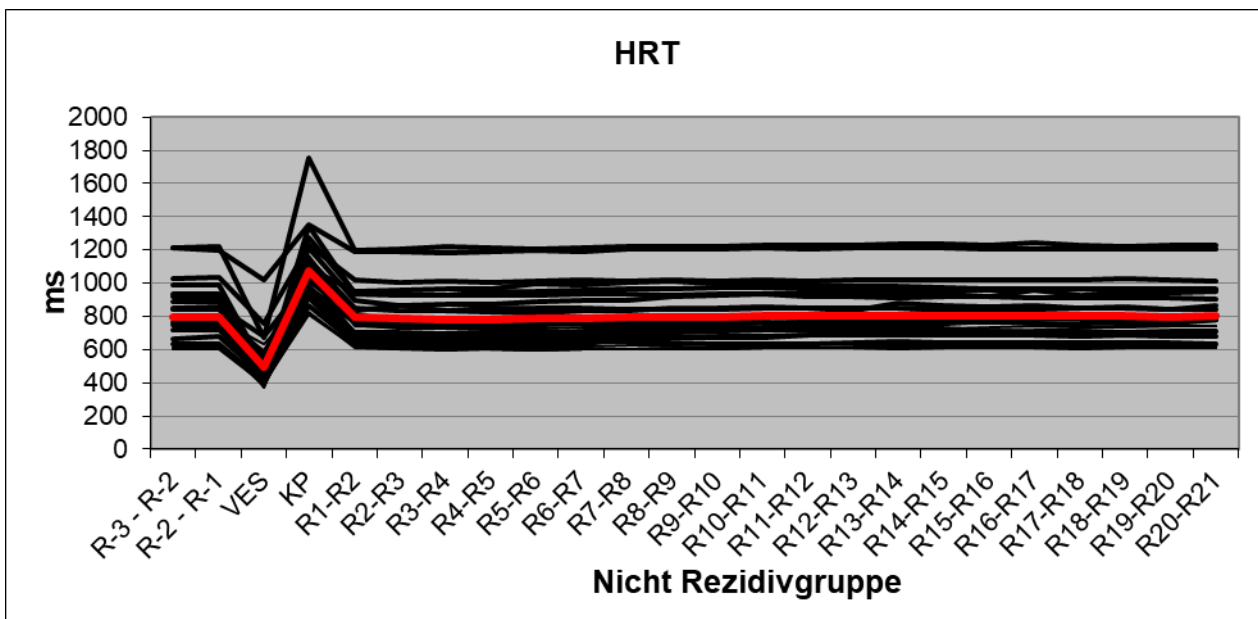


Abb.13: HRT-Tachogramm der Nicht-Rezidivgruppe

Die x-Achse gibt die RR-Intervalle, die y-Achse beschreibt die Länge der RR-Intervalle in ms. In beiden Abbildungen zeigen sich HRT-Tachogramme nach ventrikulären Extrasystolen. Es zeigt sich eine Akzelerationsphase unmittelbar nach der kompensatorischen Pause, gefolgt anschließend von einer langsamen Dezelerationsphase. Die

schwarzen Kurven zeigen die aus allen ausgewerteten VES pro Patient gemittelte HRT-Tachogramme und die rote Kurve zeigt den mittleren Wert der 30 Patienten.

4.3 HRV

Hier stellen wir, wie in der Tabelle 6 gezeigt, die aus den LZ-EKG-Daten ausgewerteten Zeit-bezogenen HRV-Parameter der beiden Gruppen dar.

Die Untersuchung der HRV-Baselinedaten aus den LZ-EKGs zeigte lediglich für nächtliche PNN50 Werte signifikant höhere Werte in der Rezidivgruppe (4,64 % in der Nicht-Rezidivgruppe vs. 11,32 % in der Rezidivgruppe; $p=0,04$). Für die übrigen Parameter bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tab. 6: HRV-Daten. HF: Herzfrequenz, Werte in Mittelwert und Mittelwert \pm Standardabweichung (SD)

	Nicht Rezidivgruppe (n = 30)	Rezidivgruppe (n = 30)	p-Wert
HF 24h (Schläge/Minute)	69,3 \pm 9,8	66,5 \pm 9,6	0,28
HF Tag (Schläge/Minute)	72,67 \pm 10,4	70,25 \pm 11,4	0,4
HF Nacht (Schläge/Minute)	64,93 \pm 9,5	61,47 \pm 8,3	0,14
SVES /24h (n)	1526 \pm 3709	1476,2 \pm 4996	0,97
VES/24h (n)	838,7 \pm 2420	851,5 \pm 2460	0,98
SDNN (ms)	107,8	110,3	0,74
SDANN (ms)	94,2	95,9	0,82
PNN50 %	5,2 %	8,8 %	0,1
RMSSD (ms)	31,7	35,6	0,47
SDNN (ms) Tag	95,6	96,3	0,93
SDANN (ms) Tag	81,4	83,1	0,80
PNN50 Tag %	6,28 %	8,11 %	0,42
RMSSD (ms) Tag	32	34,6	0,66
SDNN (ms) Nacht	76,9	74,2	0,65
SDANN (ms) Nacht	60,6	55,8	0,38
PNN50 Nacht %	4,6 %	11,3 %	0,042
RMSSD (ms) Nacht	30,6	35,4	0,43

Bei den HRV-Parametern zeigte sich, dass sich die Nicht-Rezidiv- und Rezidivgruppe hinsichtlich der vier gemessenen HRV-Parametern (SDNN, SDANN, RMSSD und PNN50 Tag) nicht signifikant voneinander unterschieden. Lediglich der Parameter PNN50 Nacht lag über dem Signifikanzniveau, so dass sich der PNN50 nachts als statistisch signifikant erhöhter Wert in der Rezidivgruppe erwies. Das bedeutet, dass die physiologische Herzfrequenzschwankung in der Nicht-Rezidivgruppe nach PVI bei VHF gedämpft war. Dieser pathologische Wert war nur nachts in der vagalen Phase messbar.

5. Diskussion

Verschiedene Studien zeigen, dass Veränderungen der autonomen kardialen Modulation bei struktureller Herzerkrankung mit einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod assoziiert sind (Schmidt et al., 2001, Francis et al., 2005, Bauer et al., 2006). Eine Störung der vegetativen Baroreflexe als Surrogat für das kränkere atriale Myokard könnte eine Rezidivneigung für VHF nach Pulmonalvenenisolation vorher-sagen. Der gestörte Baroreflex könnte somit potentiell nicht nur als Prädiktor ventriku-lärer Arrhythmien, sondern auch supraventrikulärer Arrhythmien und des VHF dienen. Diverse Studien (Lombardie et al., 2001; Bertgalial et al., 2003) haben gezeigt, dass die Aktivierung von sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus in der Lage ist, atriale Refraktärzeiten entsprechend zu verkürzen und somit atriale Arrhythmien auszulösen. Mit der vorliegenden Arbeit sollte so die Frage beantwortet werden, ob die mittels Langzeit-EKG gewonnenen Parameter Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenz-turbulenz als Surrogatparameter der autonomen kardialen Innervation einen prädiktiven Wert für ein Rezidiv von VHF nach erfolgter Kryoballon Pulmonalvenenisolation haben. Ziel dieser retrospektiven Studie war es herauszufinden, ob die Kryoablation einen Einfluss auf die autonome kardiale Modulation und die Barorezeptorenfunktion, z.B. durch Modifikation bzw. Ablation der Aktivität kardialer Ganglien oder Verbesserung der kardialen Hämodynamik durch Etablierung eines Sinusrhythmus hat. Vickova et al. (2005) haben den Einfluss von der zirkumferentiellen Pulmonalvenen-isolation auf die HRV bei einem kleinen Patientenkollektiv (22 Patienten) mit paroxys-malem VHF überprüft. Die Ergebnisse zeigen eine erhöhte Herzfrequenz, Reduktion der Aktivität in beiden Teilen des autonomen Nervensystems mit mehr Abnahme der vagalen Aktivität, so dass sich die sympathovagale Balance in Richtung Sympathikus verschiebt. Da kein Rezidiv in dieser Studie überprüft wurde, ist es bisher unklar, inwiefern diese Veränderungen ein Rezidiv nach Ablation vorhersagen können. Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die ausgewerteten Parameter SDNN, SDANN, RMSSD, TS und TO in der Rezidivgruppe zwar höher als bei der Gruppe ohne Rezidiv sind. Jedoch weichen diese Parameter von einander nicht signifikant ab. Beobachtet wurde lediglich bei Messung der HRV, dass pNN50 nachts eine signifikante Korrelation mit dem Wiederauftreten des VHF aufweist (nicht Rezidiv 4,64 % vs. Rezidiv

11,32 %, $P=0,042$). Bekannt ist dass eine Abnahme der Schwingungsfähigkeit des vegetativen Nervensystems mit einer Reduktion des Vagotonus einhergeht. Daher ist ein reduzierter pNN50 Wert ein Ausdruck für eine gestörte Herzfrequenzvariabilität, der für eine gesteigerte sympathogene und verminderte vagale kardiale Modulation steht. Hier stellte sich die Frage, ob ein besonderer Mechanismus vorliegt, der die Einschränkung des pNN50 vor allem in der Nacht bei den Patienten ohne Rezidiv erklären könnte.

Bekanntermaßen dominiert am Tag der Sympathikus und in der Nacht der Vagus. Somit ist die Abweichung des Ergebnisses nachts größtenteils von der vagalen Veränderung abhängig (Chess et al. 1975). Es könnte sein, dass bei den Patienten ohne Rezidiv mittels der Kryoablation mehr parasymphatische Fasern modifiziert werden. Dadurch kann es zu einer Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung Sympathikus gekommen sein und dies eine Erklärung für den niedrigen gemessenen pNN50-Wert während der nächtlichen vagalen Phase bei den Patienten ohne Rezidiv sein.

Denkbar ist auch, dass nachts andere Einflüsse auf die autonome Balance einwirken z.B. obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS), so dass Patienten mit einem OSAS eine besondere Rezidivneigung des VHF zeigen und von dem Missverhältnis des autonomen Tonus im Sinne eines erhöhten Sympathikotonus und einem verminderten vagalen Tonus betroffen sind. Dies manifestiert sich nachts in der Schlafphase und kann zu einem erhöhten pNN50-Wert führen. Jedoch wurde in diesem Patientenkollektiv nicht nach einem OSAS untersucht. Terry Young et. al. (1996) haben zusätzlich herausgefunden, dass nicht nur Patienten mit einem starken Schlafapnoesyndrom von dem Dysbalance der vegetativen Balance betroffen sind, sondern auch Menschen, die eine ausgeprägte Schnarchsymptomatik ohne signifikant erhöhte Apnoe- oder Hypopnoeanzahl aufweisen. Eventuell beeinflussen diese Faktoren in unserer Studie den pNN50 Wert innerhalb der beiden Gruppen nachts.

Eine bessere Hämodynamik und im Verlauf eine bessere Ejektionsfraktion durch Etablierung eines normofrequenten Sinusrhythmus nach erfolgter Pulmonalvenenisolation könnte eine positive Auswirkung auf HRV-Dynamik und daher einen positiven Einfluss auf die gemessenen Parameter der HRV und HRT bei den Patienten ohne Rezidiv haben. Wenn es angenommen wird, dass durch die Ablation in der Nicht-Rezidivgruppe mehr parasymphatische Ganglien modifiziert wurden und dadurch eine

Verminderung des Vagotonus erzeugt wurde, sollte sich eine bessere Hämodynamik bei diesem Patientenkollektiv gegen den negativen Einfluss einer Pulmonalvenenisolation auf die HRV-Alterationen und vagale Aktivität auswirken, so dass es dadurch zu einem Ausgleich kommt und somit keine Unterschiede verzeichnet werden.

Bei den Patienten mit einer strukturellen Herzerkrankung ist die HRV verringert und es zeigt sich eine Tendenz des autonomen Tonus in Richtung Sympathikus mit gleichzeitigem Abfall des Vagotonus. Ebenfalls konnte diese Verschiebung auch bei der Barorezeptorsensitivität (BRS) beschrieben werden (La Rovere et al., 1997). Zahlreiche Medikamente können die HRV und HRT beeinflussen. Betablocker erhöhen beispielsweise die HRV. Hierzu haben Lin Ly et al. (2004) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die eine reduzierte HRT und HRV aufweisen, den Einfluss der β -Blocker Therapie auf das autonome Nervensystem untersucht. Es wurden hier vor und nach einer β -Blocker Therapie die Herzfrequenzvariabilität und die Herzfrequenzvariabilitätsparameter von LZ-EKG-Aufzeichnungen abgeleitet und verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass der TS und alle HRV Parameter nach einer 3 monatigen Behandlung mit Atenolol ansteigen. Gleichzeitig konnten keine Änderungen des TO Werts nachgewiesen werden. So konnten durch β -Blocker Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die pathologischen HRT und HRV Parameter wieder normalisiert werden.

Es gibt ebenfalls Daten über die Antiarrhythmika Flecainid und Propafenon, nicht aber über Amiodaron. Es wurde in einer Studie (Lombardi et al., 1992) berichtet, dass Propafenon die HRV reduziert. In einer größeren Studie (Bigger et al., 1994) wurde bestätigt, dass Flecainid die HRV-Parameter in Post-MI-Patienten verringert, aber es fand keine Korrelation zwischen den Veränderungen der HRV und der Mortalität während des Follow-ups statt. Jedoch ist es nicht bekannt, ob diese Änderungen der HRV eine direkte prognostische Bedeutung haben.

Die meisten Patienten dieser Studie wurden zum Zeitpunkt der Langzeit-EKG Aufzeichnung mit β -Blocker, einem Antiarrhythmikum oder beidem behandelt. Die Anzahl der Patienten, die mit einem Antiarrhythmikum Klasse 1C behandelt wurden, war in der Rezidivgruppe erhöht (nicht Rezidiv 10 % vs. Rezidiv 33 %, $p=0,03$). Ebenfalls war die Anzahl der Patienten, die mit einem β -Blocker behandelt wurden in der Rezidivgruppe tendenziell erhöht, jedoch ohne statistische Signifikanz (nicht Rezidiv 66

% vs. Rezidiv 80 %, $p=0,25$). Die Patienten unter Amiodaron Therapie waren in beiden Gruppen gleich verteilt. Es kann daher nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Messungen der Baroreflexfunktion mittels HRT und HRV nach einer Kryoablation durch β -Blocker oder Antiarrhythmika beeinflusst worden sind. Dies würde allerdings für einen positiven Einfluss auf die Parameter der HRV und HRT unter einer Beta-Blockergabe bzw. negativen Einfluss einer antiarrhythmischen Therapie bei solchen Patienten sprechen, ohne dies das klinische (Rezidiv-) Outcome verbessert hätte.

Weitere Faktoren, die einen Einfluss auf die Baroreflexe und deren gemessene Parameter (HRT und HRV) nach der Pulmonalvenenisolation haben könnten, sind Vorhofgröße und LV-Funktion. In der vorliegenden Studie war die Vorhofgröße in beiden Gruppen identisch.

Es ist bekannt, dass eine Reduktion der LV-Funktion mit erhöhtem Risiko für den plötzlichen Herztod und Verringerung der HRV und HRT assoziiert ist. Hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit grenzwertiger statistischer Signifikanz, zu Gunsten der nicht Rezidivgruppe (nicht Rezidiv 61,3 % vs. Rezidiv 56 %, $p=0,05$). So hätte dieser Faktor die HRV und HRT Parameter bei den Patienten mit Rezidiv negativ beeinflussen können. Trotz schlechterer EF bei Patienten mit Rezidiv zeigen die gemessenen Werte der HRV und HRT jedoch keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass bei Patienten nach Kryoballon Pulmonalvenenisolation HRV und HRT im Verlauf in keinem erhobenen Parameter einen relevanten signifikanten Unterschied aufweisen und somit keine Bedeutung in der Vorhersage eines Rezidivs des VHF haben. Diese retrospektive Studie zeigt somit als erste Untersuchung, dass die regelhafte Messung dieser Parameter daher nicht sinnvoll ist, um Rezidive von VHF nach PVI vorherzusagen und eine Risikogruppe zu identifizieren.

6. Zusammenfassung

Die Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenzvariabilität sind starke unabhängige Prädiktoren für die erhöhte Mortalität bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung. Diese beiden Parameter spiegeln die Baroreflex-vermittelte Sinusknoten Antwort sowohl nach VES als auch während der zeitbezogenen Herzfrequenzschwankungen wieder. Man kann mittels HRV und HRT den Status der kardialen vegetativen Autonomie analysieren. Unklar war bisher, ob durch eine Kryoablation zur Behandlung von VHF, die Ablation von autonomen Ganglien oder eine Verbesserung der kardialen Hämodynamik nach Etablierung von Sinusrhythmus, Einfluss auf das Baroreflexsystem genommen werden kann. Des Weiteren war nicht klar, ob o.g. Parameter in diesem Kollektiv valide gemessen werden können, um das Rezidivrisiko des VHF nach primär erfolgreicher Kryoablation vorhersagen zu können.

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurden 60 Patienten (18 Frauen / 42 Männer) mit einem mittlerem Alter von 67,6 Jahren in der vorliegenden Studie retrospektiv analysiert, davon 37 mit initial paroxysmale und 23 mit persistierendem VHF. Bei allen Patienten wurde als Therapie des VHF eine Kryoballon Pulmonalvenenisolation durchgeführt. 30 Patienten mit bekanntem Rezidiv wurden 30 gematchten Patienten ohne Rezidiv gegenübergestellt und hinsichtlich Parametern der HRV und HRT statistisch analysiert.

Die im Langzeit-EKG gewonnenen Parameter wurden postinterventionell im mittleren Intervall von ca. 20 Monaten analysiert.

Zusammengefasst zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass bei Patienten nach Kryoballon Pulmonalvenenisolation alle relevanten Parameter von HRV und HRT valide erhoben werden können, aber im Verlauf keinen signifikanten Unterschied aufweisen und somit keine Bedeutung in der Vorhersage eines Rezidivs von VHF nach PVI haben. Diese retrospektive Studie belegt somit als erste Untersuchung, dass die regelhafte Messung dieser Parameter daher nicht sinnvoll ist, um Rezidive von VHF vorhersagen und eine Risikogruppe identifizieren zu können.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz von Vorhofflimmern in Nordamerika nach Miyasaka et al. 2006	10
Abbildung 2: Vorhofflimmern durch Trigger. Lokalisation von ektopen Foci Haissaguerre et al. 1998	14
Abbildung 3: Verlauf von Vorhofflimmern	16
Abbildung 4a: Intrakardiale Potentiale aus der Pulmonalvene	25
Abbildung 4b: Bildintegration eines dreidimensional rekonstruiertes MRT-Bildes Und eines elektroanatomisch Mapping-Bildes	25
Abbildung 5: VES Tachogramm mit normaler und abnormaler heart rate turbulence (HRT)	29
Abbildung 6: Angiographie der linken oberen Pulmonalvene	38
Abbildung 7: Kryoballonlage während Ablation	39
Abbildung 8: Herzfrequenz-turbulenz-Parameter (HRT) TS und TO	40
Abbildung 9: Kardiotrope Medikation der beiden Gruppen	45
Abbildung 10: Mittelwerte für die TO	46
Abbildung 11: Mittelwerte für die TS	46
Abbildung 12: HRT-Tachogramm der Rezidivgruppe	47

Abbildung 13: HRT-Tachogramm der nicht Rezidivgruppe

47

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: EHRA-Klassifizierung von Symptomen bei Vorhofflimmern	17
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ VASc-Score	18
Tabelle 3: Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams	23
Tabelle 4: Zeitbezogene HRV-Parameter	41
Tabelle 5: Medizinische und demographische Baseline-Charakteristika	44
Tabelle 6: HRV-Daten	49

9. Literaturverzeichnis

Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen R, Allen. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Photoplethysmography and its application in clinical physiological. Science* 2007; 213: 220-222

Aliot E, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, Gulizia M, Heidbuchel H, Kautzner J, Mont L, Morgan J, Ng A, Szumowski L, Themistoclakis S, Van Gelder IC, Willems S, Kirchhof P. Redefining the role of rhythmcontrol therapy in atrial fibrillation: EAST, the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 255-256

Aliot E, Capucci A, Crijns HJ, Goette A, Tamargo J. Twenty-five years in the making: flecainide is safe and effective for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 161-173

Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepas KA, Pencina MJ, Moser CB, Sinner MF, Sotoodehnia N, Fontes JD, Janssens AC, Kronmal RA, Magnani JW, Witteman JC, Chamberlain AM, Lubitz SA, Schnabel RB, Agarwal SK, McManus DD. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF Consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: 102-112

Arentz T, Haegeli LM, Sanders P, Weber R, Neumann FJ. Highdensity mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 31-38

Armour J.A, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and Microscopic Anatomy of the Human Intrinsic Cardiac Nervous System. *Anat Rec* 1997; 247: 289-298

Arora R, Ulphani JS, Villuendas R, Ng J, Harvey L, Thordson S, Inderyas F, Lu Y, Gordon D, Denes P, Greene R, Crawford S, Decker R, Morris A, Goldberger J, Kadish

AH. Neural substrate for atrial fibrillation: implications for targeted parasympathetic blockade in the posterior left atrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: 134-144

Barthel P, Schneider R, Bauer A, Ulm K, Schmitt C, Albert Schömig A, Schmidt G. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221-1226

Bauer A, Malik M, Schmidt G, Barthel P, Bonnemeier H, Cygankiewicz I, Guzik P, Lombardi F, Müller A, Oto A, Schneider R, Watanabe M, Wichterle D, Zareba W. Heart Rate Turbulence: Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1353-1365

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a racially and geographically diverse Population-based cohort: The framingham heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844

Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 105: 2753-2759

Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 164-171

Bigger JT, La RM, Steinman RC, Fleiss JL, Rottman JN, Rolnitzky LM, Schwartz PJ. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989; 4: 1511-1518

Bigger JT, Rolnitzky LM, Steinman RC, Fleiss JL. Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 733-740

Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982; 66: 874-880

Bonnemeier H, Wiegand UK, Friedlbinder J, Schulenburg S, Hartmann F, Bode F, Katus HA, Richardt G. Reflex cardiac activity in ischemia and reperfusion: heart rate turbulence in patients undergoing direct percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 958-964

Bradley DJ, Shen WK. Overview of management of atrial fibrillation in symptomatic elderly patients: pharmacologic therapy versus AV node ablation. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 284-287

Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, May HT, Bair TL, Osborn JS, Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Lappe DL, Day JD. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 839-845

Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim YH, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao HM, Wilber D. HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up. *Europace* 2012; 14: 528-606

Calkins H, Reynolds MR, Spector P, Sondhi M, Xu Y, Martin A, Williams CJ, Sledge I. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 349-361

Camm AJ, Capucci A, Hohnloser SH, Torp-Pedersen C, Van Gelder IC, Mangal B, Beatch G. A randomized active-controlled study comparing the efficacy and safety of vernakalant to amiodarone in recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 313-321

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12: 1360-1420

Camm AJ, Marek Malik M, London, Bigger JT, Breithardt G, Münster, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Hamilton, Kennedy HL, Kleiger RE, Schmidt G. Heart rate variability Standards of measurement. physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-381

Cheng X, Li X, He Y, Liu X, Wang G, Cheng L, Hu J. Catheter ablation versus anti arrhythmic drug therapy for the management of atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 41: 267-272

Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975; 228: 775-780

Chierchia GB, De Asmundis C, Müller-Burri SA, Sarkozy A, Capulzini L, Paparell G, Chierchia S, Roos M, Brugada P. Early recovery of pulmonary vein conduction after cryoballoon ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 445-449

Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EL, Gillum RF, Kim YH, McAnulty JH Jr, Zheng ZJ, Forouzanfar MH, Naghavi M, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJ. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837-847

Chun KR, Bordignon S, Urban V, Perrotta L, Dugo D, Fürnkranz A, Nowak B, Schmidt B. Left atrial appendage closure followed by 6 weeks of antithrombotic therapy: a prospective single-center experience. *Heart Rhythm* 2013; 10: 1792-1799

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf s, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigtran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151

Cotter G, Blatt A, Kaluski E, Metzkor-Cotter E, Koren M, Litinski I, Simantov R, Moshkovitz Y. Conversion of recent onset paroxysmal atrial fibrillation to normal sinus rhythm: the effect of no treatment and high-dose amiodarone. A randomized placebo-controlled study. *Eur Heart J* 1999; 20: 1833-1842

Daoud EG, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Man KC, Strickberger SA, Morady F. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans. *Circulation* 1996; 94: 1600-1606

Dorian P, Cvitkovic SS, Kerr CR, Crystal E, Gillis AM, Guerra PG, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Wyse DG. A novel. Simple scale for assessing the symptom severity of atrial fibrillation at the bedside: The CCS-SAF Scale. *Can J Cardiol* 2006; 22: 383-386

Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: The Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation Scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 218-224

Eitel C, Koch J, Sommer P, John S, Kircher S, Bollmann A, Arya A, Piorkowski C, Hindricks G. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 1587-1593

Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-498

Exner DV, Kavanagh KM, Slawnych MP, Mitchell LB, Ramadan D, Aggarwal SG, Noullett C, Van Schaik A, Mitchell RT, Shibata MA, Gulamhussein S, McMeekin J, Tymchak W, Schnell G, Gillis AM, Sheldon RS, Fick GH, Duff HJ. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2275-2284

Fedida D, Orth PM, Chen JY, Lin S, Plouvier B, Jung G, Ezrin AM, Beatch GN. The mechanism of atrial antiarrhythmic action of RDS1235. *J Cardiovasc Elektrophsiol* 2005; 16: 1227-1238

Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 102-109

Freemantle N, Lafuente-Lafuente C, Mitchell S, Eckert L, Reynolds M. Mixed treatment comparison of dronedarone, amiodarone, sotalol, flecainide, and propafenone, for the management of atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 329-345

Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J* 2016; 37: 2478-2487

Fürnkranz A, Chun J, Schmidt B, Ouyang F, Kuck KH. Kryoballon Pulmonalvenen-isolation zur Behandlung von paroxysmalem Vorhofflimmern. *Au J Cardiol* 2010; 17: 154-156

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for Management of Patients with atrial fibrillation-executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1979-2030

Ghuran A, Reid F, La Rovere MT, Schmidt G, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ, Malik M. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest: The

Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 184-190

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992

Haegeli LM, Duru F, Lockwood EE, Lüscher TF, Sterns LD, Novak PG, Leather RA. Feasibility and safety of outpatient radiofrequency catheter ablation procedures for atrial fibrillation. *Postgrad Med J* 2010; 86: 395-398

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666

Hales S. *Statistical Essays*. In: Innys W, Manby R, Woodward T, Peele J, eds. London: 1735

Hallstrom AP, Stein PK, Schneider R, Hodges M, Schmidt G, Ulm K. Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *Int J Cardiol* 2005; 100: 37-45

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146: 857-867

Hindricks G, Pokushalov E, Urban L, Taborsky M, Kuck KH, Lebedev D, Rieger G, Pürerfellner H. Performance of a new leadless implantable cardiac monitor in detecting and quantifying atrial fibrillation: Results of the XPECT trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 141-147

Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981; 241: 620-629

Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 360: 668-678

Hohnloser SH, Klingenhöben T, Zabel M, Li YG. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2594-2601

Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, Mullin CM, Sick P. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non inferiority trial. *Lancet* 2009; 374: 534-542

Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87: 814-826

Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019-1026

Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravnaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243

Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, Landis T, Sztajzel R. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2004; 35: 1647-1651

Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. *Circulation* 2008; 118: 2498-2505

Jokinen V, Tapanainen JM, Seppanen T, Huikuri HV. Temporal changes and prognostic significance of measures of heart rate dynamics after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *Am J Cardiol* 2003; 92: 907-912

Jons C, Raatikainen P, Gang UJ, Huikuri HV, Joergensen RM, Johannesen A, Dixen U, Messier M, McNitt S, Thomsen PE. Autonomic dysfunction and new onset atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: a CARISMA substudy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 983-990

Kafkas NV, Patsilidakos SP, Mertzanos GA, Papageorgiou KI, Chaveles JI, Dagadaki OK, Kelesidis KM. Conversion efficacy of intravenous ibutilide compared with intravenous amiodarone in patients with recent onset atrial fibrillation and atrial flutter. *Int J Cardiol* 2007; 118: 321-325

Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. 2010. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev* 2010; 18: 275-284

Katrakis D, Giazitzoglou E, Sougiannis D, Goumas N, Paxinos G, Camm AJ. Anatomic approach for ganglionic plexi ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008; 102: 330-334

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. 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

Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA Consensus Conference. *Research perspectives in AF. Eur Heart J* 2009; 30: 2969-2977

Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, Crijns HJ, Kuck KH, Vardas P, Wegscheider K. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013; 166: 442-448

Kirchhof P, Goette A, Gulba D, Hindricks G, Hohnloser SH. Kommentar zu den Leitlinien der ESC zum Vorhofflimmern. *Kardiologie* 2012; 6: 12-27

Kirchhof P, Stefano Benussi S, Kotecha D, Ahlsson, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Putte BV, Vardas P. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–2962

Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 256-262

Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, Davidoff R, Erbel R, Halperin JL, Orsinelli DA, Porter TR, Stoddard MF. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-1420

Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2678-2687

Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis FI, Chlouverakis GI, Vardas PE. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 966-971

Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 121-137

Kowey PR, Dorian P, Mitchell LB, Pratt CM, Roy D, Schwartz PJ, Sadowski J, Sobczyk D, Bochenek A, Toft E. Vernakalant hydrochloride for the rapid conversion of atrial fibrillation after cardiac surgery: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2: 652-659

Kuck KH, Brugada J, Fürnkranz A, Metzner A, Ouyang F, Chun KRJ, Elvan A, Arentz T, Bestehorn K, Pocock SJ, Albenque JP, Tondo C. The FIRE AND ICE Investigators. Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2016; 374: 2235-2245

La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT Jr, Camm AJ, Schwartz PJ. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias: Implications for Clinical Trials. *Circulation* 2001; 103: 2072-2077

La Rovere MT, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2602-2613

Levy MN. Experimental basis and clinical implications. In: Schwartz PJ, eds. Vagal control of the heart. Armonk - New York: Future, 1994: 173-205

Lewalter T, Dobreanu D, Proclemer A, Marinskis G, Pison L, Blomstrom Lundqvist C. Atrial fibrillation ablation techniques. *Europace* 2012; 4: 1515-1517

Lin LY, Hwang JJ, Lai LP, Chan HL, Du CC, Tseng YZ, Lin JL. Restoration of heart rate turbulence by titrated beta-blocker therapy in patients with advanced congestive heart failure: positive correlation with enhanced vagal modulation of heart rate. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 752-756

Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Dt Ärztebl* 1999; 96: 2029-2032

Lombardi F, Torzillo D, Sandrone G, Dalla Vecchia L, Finocchiaro ML, Bernasconi R, Cappiello E. Beta-blocking effect of propafenone based on spectral analysis of heart rate variability. *Am J Cardiol* 1992; 70: 1028-1034

Lown B, Verner RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-1170

Maier B, Thimme W, Schoeller R, Fried A, Behrens S, Theres H. Improved therapy and outcome for patients with acute myocardial infarction-data of the Berlin Myocardial Infarction Registry from 1999 to 2004. *Int J Cardiol* 2008; 130: 211-219

Makikallio TH, Barthel P, Schneider R, Makikallio TH, Barthel P, Schneider R. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26: 762-769

Malik M, Farrell T, Cripps T, Camm AJ. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989; 10: 1060-1074

Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 482-492

McNamara RL, Bass EB, Miller MR, Segal JB, Goodman SN, Kim NL, Robinson KA, Powe NR. Management of new onset atrial fibrillation. *Med* 2008; 168: 581-586

Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006; 114: 119-125

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70

Montano N, Cogliati C, Porta A, Pagani M, Malliani A, Narkiewicz K, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation* 1998; 14: 1394-1399

Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W. Cardiac resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-434

Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, Olsson SB, Andresen D, Davies DW, Cobbe S, Breithardt G, Le Heuzey JY, Prins MH, Levy S, Crijns HJ. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2422-2434

Nokin P, Clinet M, Schoenfeld P. Cardiac beta-adrenoceptor modulation by amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 2473-2477

Olsson SB, Carlson J, Holm M. Atrioventricular nodal function in atrial fibrillation: what is the optimum ventricular rate. In: Murgatroyd FD, Camm AJ, eds. *Nonpharmacological management of atrial fibrillation*. Armonk - New York: Futura, 1996: 55-64

Ortak J, Weitz G, Wiegand UK, Bode F, Eberhardt F, Katus HA, Richardt G, Schunkert H, Bonnemeier H. Changes in heart rate, heart rate variability, and heart rate turbulence during evolving reperfused myocardial infarction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 227-232

Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD. Cardiovascular manifestations of hyperthyroidism before and after antithyroid therapy: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 71-81

Ozaydin M, Turker Y, Varol E, Alaca S, Erdogan D, Yilmaz N, Dogan A. Factors associated with the development of atrial fibrillation in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010; 26: 547-552

Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-1051

Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-193

Pappone C, Augello G, Sala S, Gugliotta F, Vicedomini G, Gulletta S, Paglino G, Mazzone P, Sora N, Greiss I, Santagostino A, LiVolsi L, Pappone N, Radinovic A,

Manguso F, Santinelli V. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2340-2347

Pappone C, Santinelli V, Manguso F, Vicedomini G, Gugliotta F, Augello G, Mazzone P, Tortoriello V, Landoni G, Zangrillo A, Lang C, Tomita T, Mesas C, Mastella E, Alfieri O. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 327-334

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891

Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec* 2000; 259: 353-382

Piorkowski C, Sih H, Sommer P, Miller SP, Gaspar T, Teplitsky L, Hindricks G. First in human validation of impedance-based catheter tip-to-tissue contact assessment in the left atrium. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20: 1366-1373

Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985; 248: 151-153

Providencia R, Albenque JP, Combes S, Bouzeman A, Casteigt B, Combes N, Narayanan K, Marijon E, Boveda S. Safety and efficacy of dabigatran versus warfarin in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014; 100: 324-335

Roy D, Pratt Cm, Trop-Pedersen C, Wyse DG, Toft E, Juul-Moller S, Nielsen T, Rasmussen SL, Stiell IG, Coutu B, Ip JH, Pritchett EL, Camm AJ. Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2008; 117:1518-1525

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse G, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart Failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677

Sade E, Aytemir K, Oto A, Nazli N, Ozmen F, Ozkutlu H, Tokgözoglu L, Aksöyek S, Ovünc K, Kabakci G, Ozer N, Kes S. Assessment of heart rate turbulence in the acute phase of myocardial infarction for long-term prognosis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 544-550

Salgado HC, Simoes GM, Santana Filho VJ, Dias da Silva VJ, Salgado MC, Fazan R Jr. Negative inotropic and lusitropic effects of intravenous amiodarone in conscious rats, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 870-875

Saul JP, Albrechts P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long-term heart rate variability: methods, I/f scaling and implications. *Comput Cardiol* 1988; 14: 419-422

Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17-32

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

Scherlag BJ, Yamanashi W, Patel U, Lazzara R, Jackman WM. Autonomically induced conversion of pulmonary vein focal firing into atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1878-1886

Schmidt G, Malik M, Barthel P, Schneider R, Ulm K, Rolnitzky L, Camm AJ, Bigger JT Jr, Schömig A. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396

Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, Pencina MJ, Massaro JM, D'Agostino RB, Newton-Cheh C, Yamamoto JF, Magnani JW, Tadros TM, Kannel WB, Wang TJ, Ellinor PT, Wolf PA, MD, Vasan RS, Benjamin EJ. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739-745

Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, Newton-Cheh C, Lubitz SA, Magnani JW, Ellinor PT, Seshadri S, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Fifty-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the community. *Lancet* 2015; 386: 154-162

Schwartz PJ, La RM, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: 177-191

Sehgal V, Bajwa SJ. European Heart and Rhythm Association guidelines on new oral anticoagulants: A bold step forward. *J Pharmacol Pharmacother* 2014; 5: 167-169

Sestito A, Valsecchi S, Infusino F, Sgueglia GA, Bellocchi F, Zecchi P, Crea F, Lanza GA. Differences in heart rate turbulence between patients with coronary artery disease and patients with ventricular arrhythmias but structurally normal hearts. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1114-1118

Singh S, Johnson PI, Lee RE, Orfei E, Lonchyna VA, Sullivan HJ, Montoya A, Tran H, Wehrmacher WH, Wurster RD. Topography of cardiac ganglia in the adult human heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 943-953

Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000; 83: 721-725

Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds MR, Lakkireddy DR, Wimmer AP, Bhandari A, Burk C. Development and Validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in Patients With Atrial Fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 15-25

Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart* 2001; 86: 516-521

Van Gelder IC, Haegeli LM, Brandes A, Heidbuchel H, Aliot E, Kautzner J, Szumowski L, Lluis Mont L, Morgan J, Willems S, Themistoclakis S, Gulizia M, Elvan A, Smit MD, Kirchhof P. Rationale and current perspective for early rhythm control therapy in atrial fibrillation. *Europace* 2011; 13: 1517-1525

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, Kingma JH, Kamp O, Kingma T, Said SA, Darmanata JI, Timmermans AJ, Tijssen JG, Crijns HJ. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840

Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, Tuininga YS, Tijssen JG, Alings AM, Hillege HL, Bergsma-Kadijk JA, Cornel JH, Kamp O, Tukkie R, Bosker HA, Van Veldhuisen DJ, Van den Berg MP. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373

Vaughan Williams EM. Classification of antidysrhythmic drugs. *Pharmacol Ther B*. 1975; 1: 115-138

Vickova E, Stejskal P, Fiala M, Jakubec A, Rehova I, Pavlik F, Botek M, Gaddur E. Catheter ablation for atrial fibrillation and spectral analysis of heart rate variability. *Gymn* 2005; 35: 87-92

Vikman S, Lindgren K, Mäkikallio TH, Yli-Mäyry S, Airaksinen KEJ, Huikuri HV. Heart Rate Turbulence After Atrial Premature Beats Before Spontaneous Onset of Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 278-284

Von Homeyer P, Schwinn DA. Pharmacogenomics of beta-adrenergic receptor physiology and response to beta-blockade. *Anesth Analg* 2011; 113: 1305-1318

Watanabe I, Masaki R, Min N, Oshikawa N, Okubo K, Sugimura H, Kojima T, Saito S, Ozawa Y, Kanmatsuse K. Cooled-tip ablation results in increased radiofrequency power delivery and lesion size in the canine heart: importance of catheter-tip temperature monitoring for prevention of popping and impedance rise. *J Interv Card Electrophysiol* 2002; 6: 9-16

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, Gunther J, Gutleben K, Pisano E, Potenza D, Fanelli R, Raviele A, Themistoclakis S, Rossillo A, Bonso A, Natale A. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drugs as first-line treatment of symptomatic atrial fibrillation: a randomized trial. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640

Weber CS, Thayer JF, Rudat M, Wirtz PH, Zimmermann-Viehoff F, Thomas A, Perschel FH, Arck PC, Deter HC. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *Eur J Appl Physiol* 2010; 109: 201-211

Weipert KF, Erkapic D, schmitt J. Frequenz- und Rhythmuskontrolle bei Vorhofflimmern. *Herz* 2015; 40: 16-24

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-340

Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978; 2: 52-53

Wolowacz SE, Samuel M, Brennan VK, Jasso-Mosqueda JG, Van Gelder IC. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace* 2011; 13: 1375-1385

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, Kellen JC, Greene HL, Mickel MC, Dalquist JE, Corley SD. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833

Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996; 19: 202-205

Zuanetti G, Latini R, Neilson JMM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 604-612

10. Danksagung

Diese Dissertation entstand in der Medizinischen Klinik II für Innere Medizin, Kardiologie und Pneumologie an der Universitätsklinik Bonn am Lehrstuhl von Herrn Professor Dr. med. Georg Nickenig

Ich möchte mich recht herzlich bei Herrn Professor Dr. J. W. Schrickel für die Überlassung des Themas, die Korrektur und die kontinuierliche Betreuung dieser Arbeit bedanken. Ich habe mich bei ihm als Doktorvater sehr gut aufgehoben gefühlt. Herr Professor Dr. J. W. Schrickel stand mir jederzeit bei Fragen und Anliegen mit seiner Expertise zur Seite.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. F. Stöckigt für seine Hilfe, Unterstützung bei der Datenerhebung und Umsetzung der Auswertungen. Seine fachliche und persönliche Betreuung waren eine sehr wertvolle Unterstützung.

Ein großer Dank gilt Herrn Dr. P. Wirtz, Chefarzt der kardiologischen Abteilung im Kreiskrankenhaus Mechernich für die hervorragende Unterstützung.

Ich danke meiner Ehefrau für die großartige Unterstützung und den seelischen Beistand.

11. Lebenslauf