

Aus der Medizinischen Klinik II  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

---

**Induktionsmechanismen von paroxysmalem Vorhofflimmern:  
Charakterisierung von Onset- Szenarien und  
die Rolle des autonomen Tonus**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von  
Franziska Kurtz  
aus Magdeburg

Lübeck 2009

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hendrik Bonnemeier
2. Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. med. Ernst Kraatz

Tag der mündlichen Prüfung: 10.03.2010  
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.03.2010

gez. Prof. Dr. med. Werner Solbach  
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Klassifikation und Epidemiologie des Vorhofflimmerns .....	1
1.2 Klinische Bedeutung.....	2
<b>1.3 Überblick des bisherigen Kenntnisstandes der pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns.....</b>	<b>4</b>
1.3.1 Das elektrophysiologische Substrat.....	4
1.3.2 Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns.....	5
1.3.2.1 Vorzeitig einfallende Vorhofimpulse (atriale Extrasystolen) .....	5
1.3.2.2 Der Einfluss des autonomen Tonus .....	6
1.4 Die Herzfrequenzvariabilität .....	7
1.5 Zielsetzung der Studie .....	8
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>11</b>
2.1 Material .....	11
2.2 Methoden.....	11
2.2.1 Vorhofarrhythmiediagnostik .....	11
2.2.1.1 Langzeit- EKG und computergestütztes Analysesystem Pathfinder 700.....	11
2.2.1.2 Erkennungsmerkmale der Vorhofarrhythmie und Charakterisierung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns .....	12
2.2.2 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse .....	17
2.2.2.1 Messmethodik.....	17
2.2.2.2 Messparameter.....	19
2.2.2.2.1 Der Zeitbereich (time domain).....	20
2.2.2.2.2 Der Frequenzbereich (frequency domain) .....	24
2.2.2.2.3 Die nichtlinearen Methoden .....	27
2.3 Statistik.....	29
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>31</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	31
3.2 Vorhofarrhythmiediagnostik .....	32
3.2.1 Allgemeine Verteilung der Induktionsmechanismen (Onset Szenarien) .....	33
3.2.2 Patientenbezogene Verteilung der Induktionsmechanismen (Onset Szenarien) .....	34
3.2.2.1 Patienten mit einer Episode Vorhofflimmern .....	35
3.2.2.2 Patienten mit mehr als einer Episode Vorhofflimmern .....	36
3.2.3 Einfluss des Geschlechts auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns .....	39
3.2.4 Einfluss des Lebensalters auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns.....	43
3.2.5 Vergleich der Induktionsmechanismen der Patienten anhand ihrer klinischen Charakterisierung.....	48
3.2.5.1 Vergleich der Induktionsmechanismen von stationär und ambulant kardiologischen Patienten.....	49
3.2.5.2 Vergleich der Induktionsmechanismen von stationär kardiologischen Patienten und stationären Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken .....	51
3.3 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse .....	54
3.3.1 Der Zeitbereich (time domain) .....	58

3.3.1.1 Das RR- Intervall (ms) .....	58
3.3.1.2 Die mittlere Herzfrequenz (1/min).....	59
3.3.1.3 SDNN (ms) .....	60
3.3.1.4 SDANN (ms) .....	61
3.3.1.5 SDNN index (ms).....	62
3.3.1.6 RMSSD (ms).....	63
3.3.1.7 pNN50 (%) .....	64
3.3.1.8 HRV triangular index .....	65
3.3.1.9 Poincare Plot- SD1 .....	66
3.3.1.10 Poincare Plot- SD2 .....	67
3.3.2 Der Frequenzbereich (frequency domain); FFT Modell.....	68
3.3.3 Die nichtlinearen Methoden .....	73
3.3.3.1 Approximierte Entropie .....	73
3.3.3.2 DFA ( $\alpha$ ) .....	74
<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>75</b>
<b>4.1 Vorhoffarrhythmiediagnostik .....</b>	<b>75</b>
4.1.1 Induktionsmechanismen (Verteilung der Onset Szenarien) .....	75
4.1.2 Einfluss des Geschlechts auf die Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern .....	76
4.1.3 Einfluss des Lebensalters auf die Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern .....	77
4.1.4 Vergleich der Induktionsmechanismen der Patienten anhand ihrer klinischen Charakterisierung.....	78
<b>4.2 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse .....</b>	<b>80</b>
4.2.1 Übersicht der Studien an paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden mit dem Einfluss des autonomen Tonus .....	80
4.2.2 Der Einfluss des autonomen Tonus auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns .....	83
<b>4.3 Kritik an der Methode.....</b>	<b>92</b>
<b>4.4 Fazit und Ausblick.....</b>	<b>92</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>94</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>96</b>
<b>7 ANHANG.....</b>	<b>109</b>
<b>7.1 Tabellen der HRV- Parameter .....</b>	<b>109</b>
7.1.1 Der Zeitbereich.....	109
7.1.2 Der Frequenzbereich .....	111
7.1.3 Nichtlineare Methoden .....	112
<b>8 DANKSAGUNG .....</b>	<b>113</b>
<b>9 LEBENS LAUF .....</b>	<b>114</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ApEn	Approximierte Entropie
bzw.	beziehungsweise
d.h.	das heißt
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Fast Fourier Transformation
h	Stunde
HF	Englisch: High frequency Power= hoher Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums der Frequenzanalyse
HRV	Herzfrequenzvariabilität
LF	Englisch: Low frequency power= niedriger Frequenzbereich des Leistungsdichtespektrums der Frequenzanalyse
LF/HF Ratio	Quotient aus HF und LF
m	Männer
min	Minute
ms	Millisekunde
n	Anzahl
ns	nicht signifikant
n.u.	Englisch: normalized units = normalisierte Einheiten
pNN50	Prozentsatz sukzessiver RR- Intervalldifferenzen mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall
PPSD1	Standardabweichung der orthogonalen Punktabstände zur Längsachse des Poincare Plots
PPSD2	Standardabweichung der orthogonalen Punktabstände zur Breitenachse des Poincare Plots
QRS-Komplex	Erregungsausbreitungskomplex der Herzkammern im Elektrokardiogramm eines Herzschlages
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der sukzessiven RR- Intervall- Differenzen
RR- Intervall	Zeitlicher Abstand zwischen zwei QRS- Komplexen, das heißt zwischen zwei Herzschlägen
sampEN	Englisch: sample Entropy= Entropie
sec	Sekunde
SD	Standardabweichung
SDANN	Standardabweichung des durchschnittlichen RR- Intervalls aller 5 Minuten Abschnitte der EKG Aufzeichnung
SDNN	Standardabweichung aller RR- Intervalle
SDNN index	Mittelwert der Standardabweichung aller RR- Intervalle für alle 5 Minuten Abschnitte der gesamten Aufzeichnung
SVES	Supraventrikuläre Extrasystole
pAF	Englisch: paroxysmal atrial fibrillation= paroxysmales Vorhofflimmern
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern
w	Frauen

# 1 Einleitung und Zielsetzung

## ***1.1 Klassifikation und Epidemiologie des Vorhofflimmerns***

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 0,4- 1% der Gesamtbevölkerung die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. (Go, Hylek et al. 2001; Fuster, Ryden et al. 2006) Es wird geschätzt, dass circa 4,5 Millionen Menschen in Europa und 600.000- 800.000 Menschen der deutschen Bevölkerung an dieser supraventrikulären Arrhythmie leiden. (Fuster, Ryden et al. 2006) Die hochfrequente (350- 600/min), unkoordinierte, mechanisch nicht effektive Vorhofaktion wird je nach Leitfähigkeit des AV- Knotens mehr oder weniger tachykard, stets jedoch arrhythmisch auf die Herzkammern übergeleitet. Kennzeichnend sind multiple, kontinuierliche Kreiserregungen in beiden Vorhöfen. Die heute gebräuchlichste Klassifikation des Vorhofflimmerns nach Gallagher und Camm richtet sich nach der Dauer der Rhythmusstörung. (Gallagher und Camm 1997) Das "erstes Vorhofflimmern" ist jene Vorhofflimmerepisode von der keine Angaben über den zeitlichen Verlauf gemacht werden kann. Paroxysmales Vorhofflimmern ist charakterisiert durch wiederkehrende Episoden im Wechsel mit Sinusrhythmus. Die Dauer und die Häufigkeit dieser Episoden variiert von gelegentlich kurzen Vorhofflimmerepisoden zu einem Zustand bei dem kurze Episoden von Sinusrhythmus die sonst beständige Vorhofflimmerepisode unterbrechen. Der spontane Abbruch einer Vorhofflimmerepisode kennzeichnet die paroxysmale Form. Das persistierende Vorhofflimmern dauert länger als 48 Stunden und lässt sich nur durch pharmakologische oder elektrische Kardioversion terminieren. Permanentes Vorhofflimmern kann nicht mehr in den Sinusrhythmus überführt werden. Übergänge zwischen den drei Formen des Vorhofflimmerns sind möglich.

Die heutigen Daten zur Epidemiologie stützen sich vor allem auf die Framingham Studie aus den USA. In dieser wird ein Anstieg der Prävalenz und Inzidenz mit zunehmendem Alter beschrieben. So liegt die Prävalenz der unter 50 Jährigen unter 1% und der über 80 Jährigen über 10%. Die Inzidenz steigt von 0,3% bei den unter 34 Jährigen auf 8,8% bei den über 80 Jährigen. (Kannel, Abbott et al. 1982; Kannel, Wolf et al. 1998) Der altersabhängige Anstieg der Prävalenz wurde in der Rotterdam Studie, einer europäischen epidemiologischen Studie, bestätigt. In dieser Patientenpopulation steigt die Prävalenz von 0,7% in der Altersgruppe

der 55- 59 Jährigen auf 17,8% in der Altersgruppe der über 85 Jährigen. (Heeringa, van der Kuip et al. 2006) Ein weiterer Aspekt ist der geschlechtsspezifische Unterschied. Männer leiden etwa 1,5- mal häufiger an Vorhofflimmern als Frauen. (Benjamin, Levy et al. 1994; Furberg, Psaty et al. 1994) Das Lebenszeit Risiko, im Alter von 55 Jahren Vorhofflimmern zu entwickeln, liegt bei Männern bei 23,8% und bei Frauen bei 22,2%. (Heeringa, van der Kuip et al. 2006) Neben dem Alter und dem männlichen Geschlecht begünstigen vor allem kardiovaskuläre aber auch nicht kardiale Grunderkrankungen das Auftreten von Vorhofflimmern. Etwa 90% der Patienten, die an der Vorhofarrhythmie leiden, zeigen Begleiterkrankungen. (Furberg, Psaty et al. 1994; Nieuwlaat, Capucci et al. 2005) Das Vorliegen einer Herzinsuffizienz und das Vorhandensein eines rheumatischen Herzklappenvitiums sind die bedeutendsten Risikofaktoren. (Kannel, Abbott et al. 1982) Die Wahrscheinlichkeit, an Vorhofflimmern zu erkranken, erhöht sich bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz um den Faktor fünf. Eine rheumatische Herzklappenerkrankung bedeutet ein 1,8 faches Risiko. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren sind ein arterieller Hypertonus (1,5 facher Anstieg) und ein stattgehabter Myokardinfarkt (1,4 facher Anstieg). (Benjamin, Levy et al. 1994; Kannel, Wolf et al. 1998) Zu den nichtkardialen Begleiterkrankungen zählen der Diabetes mellitus (1,4 faches Risiko), chronische Lungenerkrankungen, Alkoholkonsum (so genanntes „holiday heart syndrom“), Infektionen und die Hyperthyreose. (Ettinger, Wu et al. 1978; Furberg, Psaty et al. 1994; Kannel, Wolf et al. 1998; Frost, Vestergaard et al. 2004) In 30% der Fälle kommt es im postoperativen Verlauf nach herzchirurgischen Eingriffen zum Vorhofflimmern. (Almassi, Schowalter et al. 1997) Auch andere tachykarde und bradykarde Herzrhythmusstörungen, wie das Sick- Sinus- Syndrom und das Präexzitationssyndrom, können mit dem Vorhofflimmern assoziiert sein. Liegen keine Grunderkrankungen vor, spricht man von dem „Lone atrial Fibrillation“, der idiopathischen Form des Vorhofflimmerns. Die Prävalenz hierfür liegt bei etwa 10%. (Brand, Abbott et al. 1985; Nieuwlaat, Capucci et al. 2005)

### **1.2 Klinische Bedeutung**

Patienten mit Vorhofflimmern haben im Vergleich zu ihren Gleichaltrigen eine erheblich eingeschränkte Lebensqualität. (Fuster, Ryden et al. 2006) Sie leiden

unter Herzrasen, Palpitationen, Schwindel, Schwäche, Dyspnoe, Unruhe, Angstgefühl und Synkopen. Die Beschwerden resultieren aus dem unregelmäßigen Herzschlag und dem um etwa 20% reduzierten Herzzeitvolumen als Folge der fehlenden Vorhof- Kammer- Synchronisation und zum Teil tachykarden Kammerfrequenzen. Die Klinik des Vorhofflimmerns ist individuell verschieden, kann aber bei demselben Patienten sowohl symptomlos als auch mit erheblichen Beschwerden verlaufen. In klinischen Studien sind bei Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern etwa zweidrittel aller Episoden asymptomatisch. (Page, Wilkinson et al. 1994; Patten, Maas et al. 2006)

Die Folgen des Vorhofflimmerns sind beachtlich. Vorhofflimmern ist assoziiert mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Es vermindert nicht nur die Pumpleistung des Herzens und kann zur akuten Linksherzinsuffizienz führen, sondern verursacht im Wesentlichen Thrombembolien, welche die Prognose dieser Rhythmusstörung determinieren. Durch den Verlust der Vorhofkontraktion kommt es zu Veränderungen des Strömungsprofils und der Fließgeschwindigkeiten mit erhöhter Neigung zur Thrombenbildung. Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, haben ein fast fünffach erhöhtes Risiko für Thrombembolien. Auch nach Adjustierung nach anderen Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse bleibt ein individuelles Schlaganfallrisiko je nach Alter von 3- 8%. (Wolf, Abbott et al. 1991) Neben symptomatischen ischämisch zerebrovaskulären Ereignissen können mit einer Prävalenz von 15- 26% zusätzlich stumm abgelaufene Hirninfarkte computertomographisch nachgewiesen werden. (Ezekowitz, James et al. 1995) Des Weiteren verdoppelt sich bereits nach Auftreten der ersten Vorhofflimmerepisode das Risiko für koronare Ereignisse und steigt auf ein Sechsfaches im Hinblick auf eine Herzinsuffizienz. (Ruigomez, Johansson et al. 2008) Die Mortalitätsrate der Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, verdoppelt sich unabhängig von den kardiovaskulären Grunderkrankungen. (Benjamin, Wolf et al. 1998) Die Schlaganfälle, die durch Vorhofflimmern hervorgerufen werden, sind doppelt so häufig tödlich wie Schlaganfälle anderer Ursache. (Jorgensen, Nakayama et al. 1996)

### **1.3 Überblick des bisherigen Kenntnisstandes der pathophysiologischen Mechanismen des Vorhofflimmerns**

Die Pathophysiologie des Vorhofflimmerns ist noch nicht vollständig erklärt. Um das Verständnis der Entstehung von Vorhofflimmern zu verbessern, untersuchen einige Studien die Auslösemechanismen und das elektrophysiologische Substrat zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns. Des Weiteren konnten für familiär gehäuft auftretendes Vorhofflimmern Gendefekte auf dem Chromosom 10 ausfindig gemacht werden. (Brugada, Tapscott et al. 1997; Sinner, Pfeufer et al. 2006) Im Folgenden wird der bisherige Kenntnisstand dargelegt.

#### **1.3.1 Das elektrophysiologische Substrat**

Das wesentliche Prinzip für die Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ist die von Moe aufgestellte „multiple- wavelet“ Hypothese. (Moe und Abildskov 1959) Diese besagt, dass multiple, sich selbst aufrechterhaltene Erregungskreise den Vorhof durchlaufen. Diese können kollidieren, sich teilen oder durch Blockierungen sich gegenseitig auslöschen. Eine Erregungsfront kann sich nur dann fortsetzen wenn sie auf erregbares Gewebe stößt. Daher haben die Wellenlängen der Erregungsfronten Einfluss auf das Fortbestehen des Vorhofflimmerns. Eine Wellenlänge ist das Produkt aus der Leitungsgeschwindigkeit und der Refraktärzeit. Vorausgesetzt die Wellenlängen der verschiedenen Erregungsfronten sind klein genug, können diese nebeneinander existieren und das Vorhofflimmern aufrechterhalten. Eine Verminderung der atrialen Leitungsgeschwindigkeit und verkürzte Refraktärzeiten begünstigen Vorhofflimmern. Eine niedrige Anzahl von diesen Kreiserregungen korreliert mit der Wahrscheinlichkeit ihrer Auslöschung, eine höhere mit dem Weiterbestehen des „Reentry Kreises“. Ein normal großes Herz hat die kritische Größe hinsichtlich der möglichen Anzahl gleichzeitig kreisender Wellen. Im dilatierten Vorhof ist die Wahrscheinlichkeit der Erhaltung des „Reentry Kreises“ wesentlich höher. Die Assoziation zwischen kardiovaskulären Grunderkrankungen, der Vorhofgröße und dem Vorhofflimmern ist in der Framingham Studie und der „Cardiovascular Health Study“ beobachtet worden. (Kannel, Abbott et al. 1983; Furberg, Psaty et al. 1994) Ein weiterer Mechanismus zur Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns stellt das atriale Remodeling dar. Wijffels et al. (Wijffels, Kirchhof et al. 1995) zeigte in seinen Tierexperimenten dass künstlich hergestelltes Vorhofflimmern sich selbst

erhält („AF begets AF“). Hierfür sind elektrische und strukturelle Veränderungen verantwortlich. Diese Anpassungsvorgänge des Myokards begünstigen das Fortbestehen des Vorhofflimmerns. Grundlage des elektrischen Remodeling ist die durch hochfrequente Depolarisierung der Myozyten bedingte Calciumüberladung der Zellen. Diese Calciumüberladung wird durch verminderten Calciumeinstrom in die Zelle begrenzt. (Van Wagoner, Pond et al. 1999) Es kommt zur Verkürzung der Aktionspotenzialdauer und der Refraktärzeit. Das Auftreten des Vorhofflimmerns ist damit erleichtert. Die Abnahme des Calciumeinstroms ist auf einen verringerten Phosphorylierungsgrad der Kanalproteine durch eine erhöhte Aktivität von Proteinphosphatasen zurückzuführen. (Christ, Boknik et al. 2004) Des Weiteren kommt es durch den verminderten Calciumeinstrom zum Verlust der atrialen Kontraktionskraft. (Schotten, Duytschaever et al. 2003) Der Vorhof kann durch die geschwächte Muskulatur dem intraatrialen Druck nicht mehr standhalten. Es kommt zur Dilatation. Die zunehmende Größe der Vorhöfe zieht strukturelle Veränderungen nach sich. Es kommt zu zellulärer Hypertrophie, beschleunigtem Zelltod und Fibrosierung. (Allessie, Ausma et al. 2002) Die elektrische Leitfähigkeit ist gestört. Die Vulnerabilität des Vorhofmyokards und die Stabilität der Kreiserregungen sind erhöht. Neben dem Vorhofflimmern selbst können auch strukturelle Herzerkrankungen die beschriebenen Veränderungen verursachen. Eine Reversibilität der Remodelingprozesse ist in verschiedenen Studien beschrieben. (Hobbs, Fynn et al. 2000; Raitt, Kusumoto et al. 2004)

### **1.3.2 Auslösemechanismen des Vorhofflimmerns**

Repetitiv auftretende Trigger können Vorhofflimmern auslösen. Das beschriebene elektrophysiologische Substrat ist für die Aufrechterhaltung der ausgelösten Herzrhythmusstörungen notwendig. Atriale Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardien, Vorhofdehnung und vagale beziehungsweise sympathische Stimulation initiieren Vorhofflimmern. Im Folgenden wird der Einfluss der atrialen Extrasystolen und des autonomen Nervensystems näher beschrieben.

#### **1.3.2.1 Vorzeitig einfallende Vorhofimpulse (atriale Extrasystolen)**

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von vorzeitig einfallenden atrialen Erregungsimpulsen direkt vor den Vorhofflimmerepisoden signifikant zunimmt. (Haissaguerre, Jais et al. 1998; Waktare, Hnatkova et al.

2001; Jensen, Haarbo et al. 2004; Hoffmann, Sulke et al. 2006; Vincenti, Brambilla et al. 2006) Atriale Extrasystolen, die in die vulnerable Phase des Vorhofmyokards, der relativen Refraktärzeit, einfallen, können Vorhofflimmern initiieren. (Hnatkova, Waktare et al. 1998) Hierbei ist deren Kopplungsintervall von Bedeutung. Das Kopplungsintervall der atrialen Extrasystolen, die Vorhofflimmern auslösen, ist signifikant kürzer als das der nicht triggernden Extrasystolen. (Jensen, Haarbo et al. 2004; Vincenti, Brambilla et al. 2006) So genannte ektope Foci aus den Pulmonalvenenmündungen stellen den häufigsten Ursprungsort dieser Potenziale dar. Das grundlegende Substrat für die hochfrequenten, repetitiven Depolarisationen sind linksatriale Muskelfasern, die in die Pulmonalvenen hineinreichen. Haissaguerre et al. gelang es durch Mapping Untersuchungen an Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern in 94% der Fälle den fokalen Ursprung der atrialen Schläge an den Pulmonalvenen zu lokalisieren. In 6% der Fälle entstammten sie anderen Orten im rechten und linken Vorhof. (Haissaguerre, Jais et al. 1998) Für die repetitiv ektopischen Entladungen konnten in 64% der Fälle Einzelherde und in 36% der Fälle bis zu vier verschiedene Herde ausfindig gemacht werden. In einigen Studien gelang es durch Katheterablation der triggernden Herde die Initiierung von Vorhofflimmern zu verhindern. (Chen, Hsieh et al. 1999; Haissaguerre, Jais et al. 2000) Nachfolgende Studien beschreiben die Katheterablation anderer ektopter Zentren im rechten Vorhof, am His-Bündel, am Koronarsinus, der Crista terminales, der Marshall Vene und der Vena cava superior und inferior. (Lin, Tai et al. 2003; Higa, Tai et al. 2006) Die Inzidenz des durch die extra- pulmonalen ektope Zentren initiierten Vorhofflimmerns wird mit 10- 20% angegeben. (Higa, Tai et al. 2006).

### **1.3.2.2 Der Einfluss des autonomen Tonus**

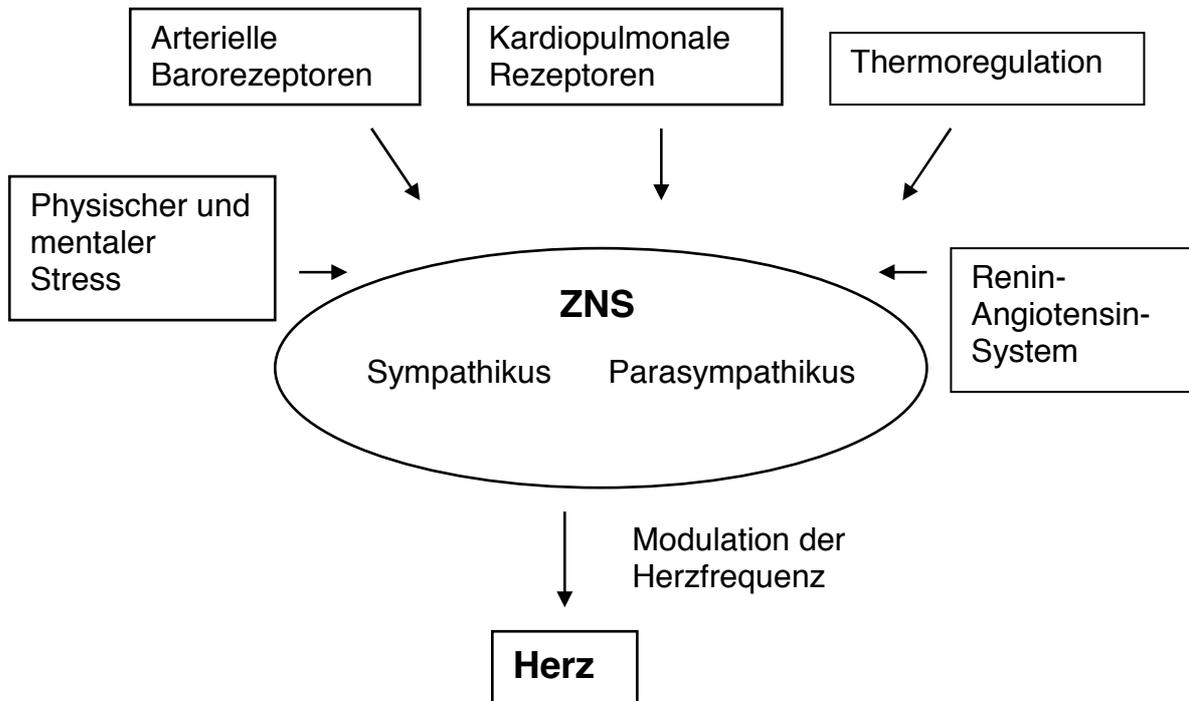
Die Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ist schon seit mehreren Jahren untersucht worden. Die beiden Gegenspieler des autonomen Nervensystems, der Parasympathikus und Sympathikus, können jeweils Auslösefaktoren des Vorhofflimmerns sein. Philippe Coumel beschrieb als erster den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Induktion des Vorhofflimmerns und unterschied zwischen vagal und sympathisch induziertem Vorhofflimmern. (Coumel 1994; Coumel 1996) Nachfolgende Studien erbrachten unterschiedliche, zum Teil divergente Ergebnisse. Neben Studien, die einen dominierenden vagalen

kardialen Tonus (Herweg, Dalal et al. 1998; Vincenti, Brambilla et al. 2006) beziehungsweise sympathischen Tonus (Coccagna, Capucci et al. 1997; Dimmer, Tavernier et al. 1998) für die Induktion des Vorhofflimmerns verantwortlich machen, existieren weitere Studien, die komplexe Veränderungen beider Gegenspieler vor dem Vorhofflimmerbeginn ausfindig gemacht haben (Hogue, Domitrovich et al. 1998; Fioranelli, Piccoli et al. 1999; Vikman, Makikallio et al. 1999; Bettoni und Zimmermann 2002; Shin, Yoo et al. 2006; Tuzcu, Nas et al. 2006). Der Mechanismus des autonomen Tonus konnte noch nicht entschlüsselt werden. Um Informationen über den Einfluss des autonomen Tonus auf die Induktion des Vorhofflimmerns zu erlangen, ist es notwendig den autonomen Tonus während des normalen Rhythmus- dem Sinusrhythmus- zu analysieren. Dieses ist mit der Messung der Herzfrequenzvariabilität möglich.

### **1.4 Die Herzfrequenzvariabilität**

Der Herzschlag des Menschen wird durch kardiale Schrittmacherzentren, vor allem dem Sinusknoten, reguliert. Trotz der Automatizität des Herzens hat das vegetative Nervensystem über sympathische und parasympathische Nervenendigungen Einfluss auf die Herzfrequenz. (Berger, Saul et al. 1989) Die kleinen Variationen von Schlag zu Schlag, die so genannte Herzfrequenzvariabilität, werden durch verschiedene zentrale (vasomotorische und respiratorische Zentren des Hirnstamms) und periphere Einflüsse (Schwankungen des arteriellen Blutdrucks und der Respiration) moduliert. Dadurch entstehen rhythmische Fluktuationen der efferenten Nervenentladungen, die sich in Kurzzeit- und Langzeitvariabilitäten der Herzfrequenz manifestieren. (Ziemssen, Süss et al. 2002) Die Kurzzeitvariabilität reflektiert, die durch den Parasympathikus hervorgerufenen, schnellen Änderungen der Herzfrequenz innerhalb weniger Herzschläge. Der Einfluss des Sympathikus spiegelt sich in der Langzeitvariabilität wieder. Diese wird aber auch vom Parasympathikus beeinflusst. Das Verhältnis der Einflussstärken der beiden Gegenspieler ist umstritten. Eine Analyse der Herzfrequenzvariabilität gibt Aufschluss über die Funktion des kardiovaskulären autonomen Nervensystems. Dabei vermittelt das parasympathische System überwiegend reflektorische Veränderungen der Herzfrequenz auf entsprechende afferente Signale der arteriellen Barorezeptoren und des respiratorischen Systems, während das sympathische System vor allem

für Veränderungen der Herzfrequenz auf physischen und mentalen Stress hin verantwortlich ist. (Ziemssen, Süss et al. 2002) Die Einflussfaktoren der Regulation der Herzfrequenz sind in Abbildung 1 dargestellt.



**Abbildung 1.** Darstellung der Regulation der Herzfrequenz

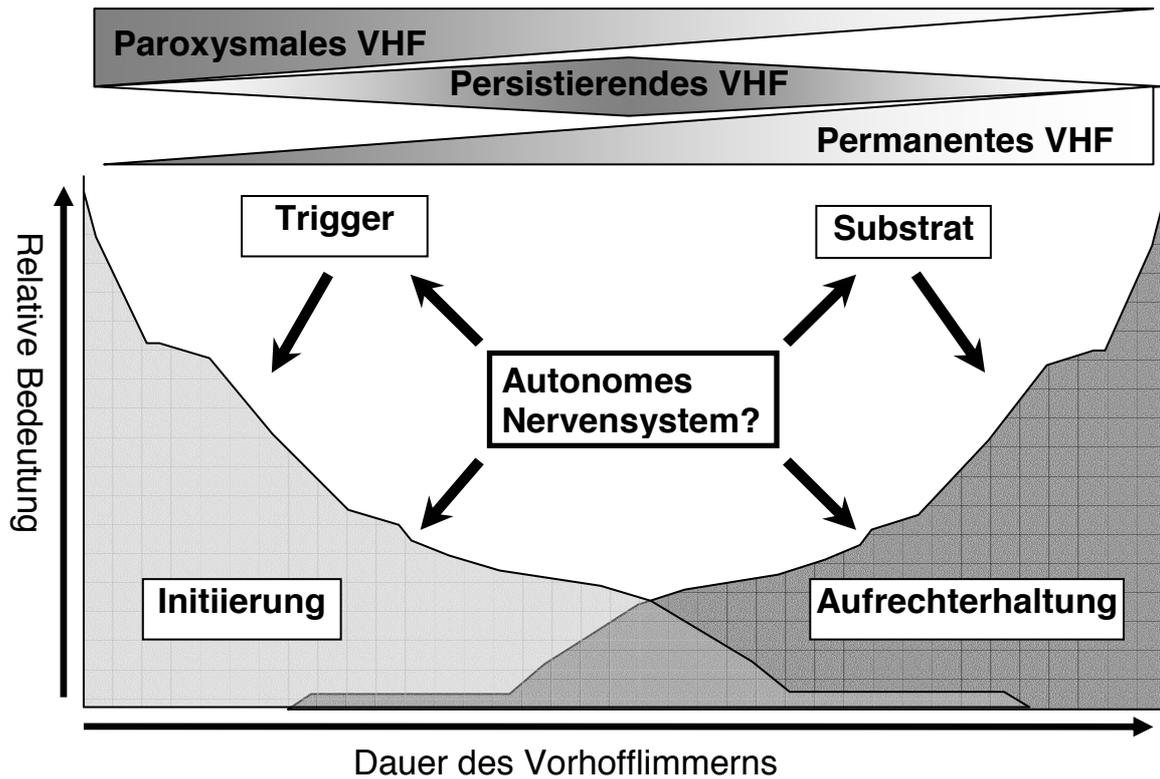
Die Herzfrequenzvariabilität lässt sich computergestützt über die Ermittlung der kleinen Zeitunterschiede zwischen den einzelnen Herzschlägen bestimmen. Hierzu wird der zeitliche Abstand zwischen zwei QRS Komplexen im Elektrokardiogramm, den so genannten RR- Intervallen, gemessen. Verschiedene Messmethoden der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ermöglichen Informationen über den Einfluss des autonomen Tonus auf das Herz zu erlangen.

### **1.5 Zielsetzung der Studie**

Vorhofflimmern stellt die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung dar und ist durch eine erhebliche Morbidität und Mortalität belastet. In den nächsten Jahren muss durch die zunehmend älter werdende Bevölkerungsstruktur mit einem Anstieg der Prävalenz gerechnet werden. Die bisherigen Behandlungsergebnisse der verschiedenen Therapiemethoden sind letztlich noch unbefriedigend. Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Grundlagen des paroxysmalen Vorhofflimmerns könnte Grundlagen für neue Therapiemaßnahmen schaffen und

vor allem die Lebensqualität der Patienten verbessern. Die Zunahme der vorzeitig einfallenden Schläge vor dem Vorhofflimmerbeginn ist vielseitig untersucht. In jüngerer Zeit wird der Einfluss des autonomen Tonus als Induktor des paroxysmalen Vorhofflimmerns diskutiert. Es gibt bereits einige Studien, die gezeigt haben, dass der autonome Tonus bei der Initiierung von Vorhofflimmern eine wichtige Rolle spielt. Nach wie vor fehlen jedoch Kenntnisse über den genauen Mechanismus dieser Trigger.

Darüber hinaus besteht noch Unklarheit über die Stellung des autonomen Nervensystems bei der Initiierung und Aufrechterhaltung der Herzrhythmusstörung. Die Zusammenhänge der Initiierung und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns in Abhängigkeit der Trigger bzw. des Substrates ist schemenhaft in Abbildung 2 dargestellt. Die Einordnung des autonomen Nervensystems ist bislang noch nicht gelungen. So könnte der autonome Tonus vielfältige Einflüsse sowohl auf die Initiierung als auch auf die Aufrechterhaltung und die Trigger bzw. das Substrat haben und damit eine besondere Stellung einnehmen. Ziel dieser Studie ist es, neue Erkenntnisse über die Auslösemechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns und die Rolle des autonomen Tonus bei der Entstehung dieser Rhythmusstörung zu erlangen. Die in der vorliegenden Studie verwendete Analyse der Herzfrequenzvariabilität ist eine geeignete nichtinvasive Methode um den Einfluss des autonomen Tonus vor dem Auftreten des paroxysmalen Vorhofflimmerns darzustellen.



**Abbildung 2.** Darstellung der Zusammenhänge der Initiierung beziehungsweise Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns und der relativen Bedeutung der Einflussfaktoren, sowie des Verlaufes der Rhythmusstörung. Abbildung modifiziert nach Zipes D. et al. (Zipes und Jalife 2004)

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Material**

In der vorliegenden Studie wurden 363 24-Stunden-Langzeit-Elektrokardiogramme (EKG) von Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern untersucht. Diese EKG-Aufzeichnungen wurden einem Pool von 20.546 24-Stunden-Langzeit-EKG-Aufzeichnungen, die im Zeitraum von 1998 bis 2005 an der Universität zu Lübeck aufgezeichnet wurden, entnommen. Das Patientenkollektiv besteht aus 363 Patienten ohne Herzschrittmacher- oder Cardioverter/Defibrillator (ICD)-Indikation.

### **2.2 Methoden**

Der Studienablauf erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns untersucht und die einzelnen Onset Szenarien, d.h. die verschiedenen Induktionsmechanismen charakterisiert. Hierzu wurden die vorliegenden Langzeit-EKG-Aufzeichnungen mithilfe eines speziellen Langzeit-EKG-Analysesystems, dem Pathfinder 700 (Reynolds Medical, Herford U.K.), visuell ausgewertet und die einzelnen Vorhofflimmerepisoden identifiziert. Die Szenarien vor den einzelnen Episoden wurden gemäß neun vordefinierten Triggermöglichkeiten eingeteilt (Abbildungen 3-11).

Im zweiten Schritt wurde bei den Vorhofflimmerepisoden mit plötzlichem Vorhofflimmerbeginn ohne erkennbaren Auslöser (engl. Sudden onset) eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse durchgeführt, um zusätzliche Informationen über den Einfluss des autonomen Tonus zu erlangen. Die hierzu notwendigen RR-Intervalllängen wurden mit dem Analyseprogramm Pathfinder 700 erhoben. Die einzelnen HRV Parameter wurden mit zwei speziellen Programmen zur HRV Analyse berechnet.

#### **2.2.1 Vorhoffarrhythmiediagnostik**

##### **2.2.1.1 Langzeit-EKG und computergestütztes Analysesystem Pathfinder 700**

Das Langzeit EKG ist eine nichtinvasive diagnostische Methode und gilt als Routineverfahren. Es dient in der Kardiologie vor allem zur Erfassung von

Herzrhythmusstörungen. Die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Langzeit-EKG- Aufzeichnungen sind mit dem 3- Kanal Bandrecorder Tracker 3 und Sherpa 3 (Del Mar Reynolds Medical, Herfort, U.K.) registriert und auf Standardmagnetbandkassetten (TDK CO90 und 60) gespeichert worden. Mithilfe des in dieser Studie verwendeten Langzeit- EKG Analysesystem Pathfinder 700 (Reynolds Medical LTD.; Herfort, U.K.) wurden die auf den Magnetbandkassetten gespeicherten Analogsignale der elektrischen Herzaktion digitalisiert und ausgewertet. So konnten die einzelnen paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden identifiziert und der vorausgehende Sinusrhythmusabschnitt analysiert werden.

### **2.2.1.2 Erkennungsmerkmale der Vorhofarrhythmie und Charakterisierung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns**

Das Vorhofflimmern ist gemäß der Internationalen Guidelines definiert als eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die durch unkoordinierte atriale Kontraktion mit konsequenter Reduktion der atrialen mechanischen Aktivität einhergeht. Im EKG ist diese als Ersetzen der gleich bleibenden P- Wellen durch schnell oszillierende oder Flimmer- Wellen, die sich in der Größe, Gestalt und Frequenz unterscheiden. Bei intakter atrioventrikulärer Überleitung ist diese mit einer unregelmäßigen, häufig schnellen Ventrikel Antwort verbunden. (Fuster, Ryden et al. 2006) Elektrokardiographische Erkennungsmerkmale der vorliegenden Studien sind über eine Minute anhaltende Herzschläge mit irregulärem RR- Intervallen und dem QRS Komplex vorausgehende Flimmerwellen.

Aus den 363 vorliegenden Langzeit- EKG- Aufzeichnungen konnten insgesamt 712 paroxysmale Vorhofflimmerepisoden, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen werden. Einschlusskriterien sind eine Mindestdauer der Vorhofarrhythmie von einer Minute und eine Mindestdauer des vorausgehenden Sinusrhythmus von 20 Schlägen. Diejenigen EKG Aufzeichnungen, die mehr als eine solcher Vorhofflimmerepisode zeigten, wurden gesondert betrachtet. Es wurden maximal drei Vorhofflimmerepisoden je Langzeit EKG ausgewertet. Waren mehr als drei Episoden vorhanden, wurden diejenigen Episoden mit längster Dauer und größtem Abstand zu der vorausgehenden und folgenden Episode gewählt. Die paroxysmalen Vorhofflimmer- Szenarien vor den jeweiligen Episoden wurden gemäß den neun vordefinierten Triggermöglichkeiten eingeteilt. Sie waren folgenden drei Gruppen zuzuordnen: die Extrasystolen assoziierten Induktionsmechanismen, die Herzfrequenzänderungen und der plötzlicher

Vorhofflimmerbeginn. Hierzu wurde der den Vorhofflimmerepisoden vorausgehende Sinusrhythmusabschnitt ausgewertet. Ausschlaggebend waren die letzten 20 Sinusrhythmusschläge. Die einzelnen Induktionsmechanismen werden im Folgenden dargestellt.

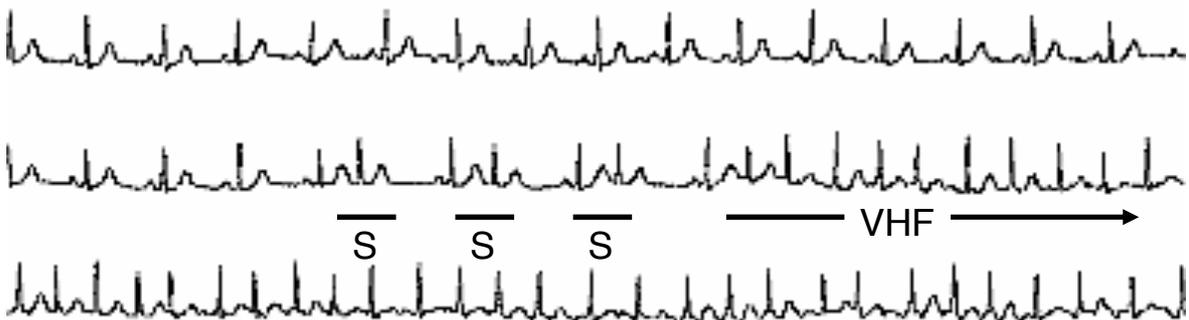
### Extrasystolen assoziierte Induktionsmechanismen

- SVES: eine einzelne supraventrikuläre Extrasystole innerhalb der letzten 20 Sinusschläge vor dem Vorhofflimmerbeginn



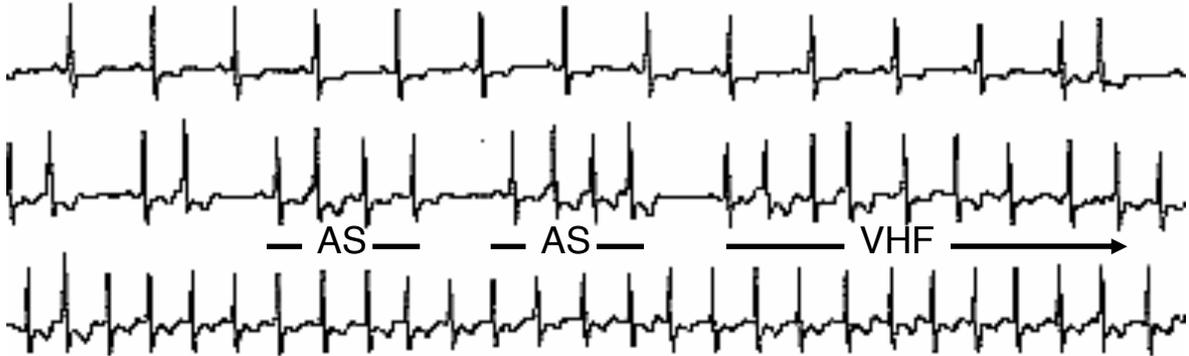
**Abbildung 3.** Darstellung einer einzelnen supraventrikulären Extrasystole (S= SVES) vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern)

- gehäuft vorkommende SVES: mindestens drei einzelne supraventrikuläre Extrasystolen vor dem Vorhofflimmerbeginn



**Abbildung 4.** Darstellung gehäuft vorkommender supraventrikulärer Extrasystolen (S= SVES) vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern)

- atriale Salven: mindestens drei aufeinander folgende supraventrikuläre Extrasystolen



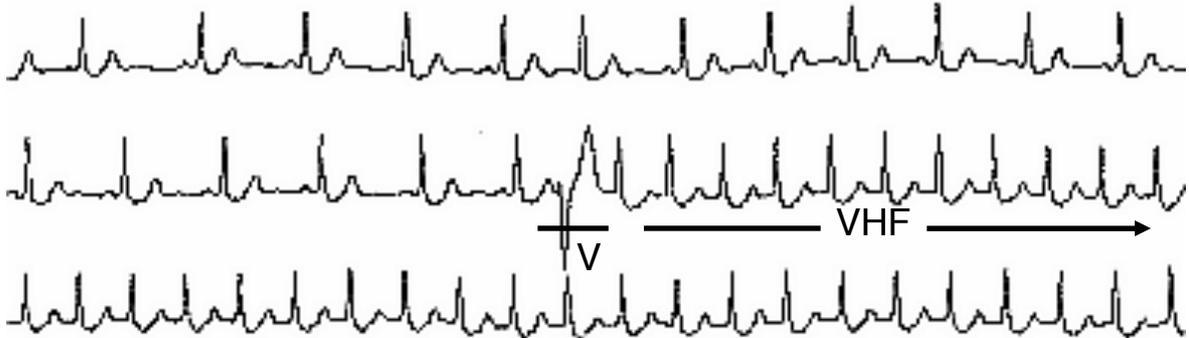
**Abbildung 5.** Darstellung zweier atrialer Salven (AS= atriale Salve) vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern)

- Kurz-Lang-Kurz-Sequenz: Sequenz der RR- Intervalle  $<80\%$ ,  $>120\%$ ,  $<80\%$  des Mittelwertes der zehn vorangehenden RR Intervalle



**Abbildung 6.** Darstellung einer Kurz-Lang-Kurz-Sequenz vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern; K= Kurz=  $<80\%$  des Mittelwertes der 10 vorangehenden RR Intervalle; L= Lang=  $>120\%$  des Mittelwertes der 10 vorangehenden RR Intervalle)

- VES: einzelne ventrikuläre Extrasystole innerhalb der letzten 20 Sinusschläge vor dem Vorhofflimmerbeginn



**Abbildung 7.** Darstellung einer ventrikulären Extrasystole (V= VES) vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern)

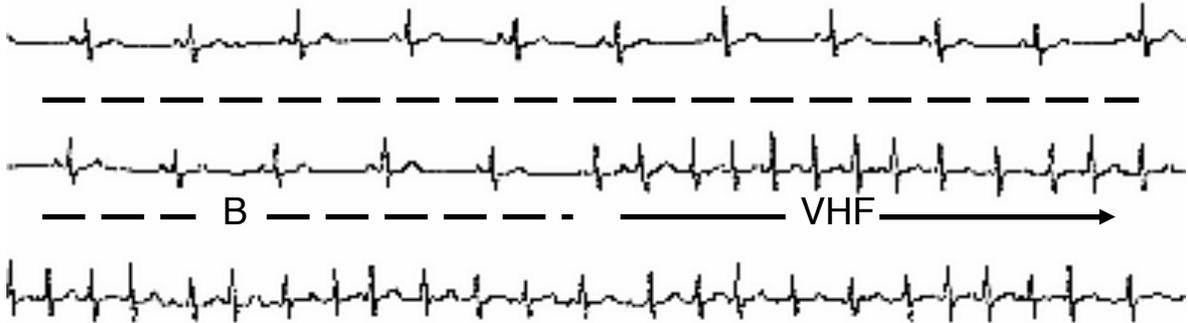
### Induktionsmechanismen mit Herzfrequenzänderungen

- Plötzlicher Frequenzabfall: >15% Abfall der Herzfrequenz innerhalb der letzten vier Schläge vor dem Beginn des Vorhofflimmerns



**Abbildung 8.** Darstellung eines plötzlichen Frequenzabfalls vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern). Die Abnahme der Herzfrequenz ist anhand der länger werdenden Abstände der gestrichelten Linie erkennbar.

- Bradykardie: mittlere Herzfrequenz  $<60$  Schläge/min innerhalb der letzten 20 Sinusschläge vor dem Vorhofflimmerbeginn



**Abbildung 9.** Darstellung einer Sinusbradykardie (B= Bradykardie=  $<60$  Schläge/Minute) vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern)

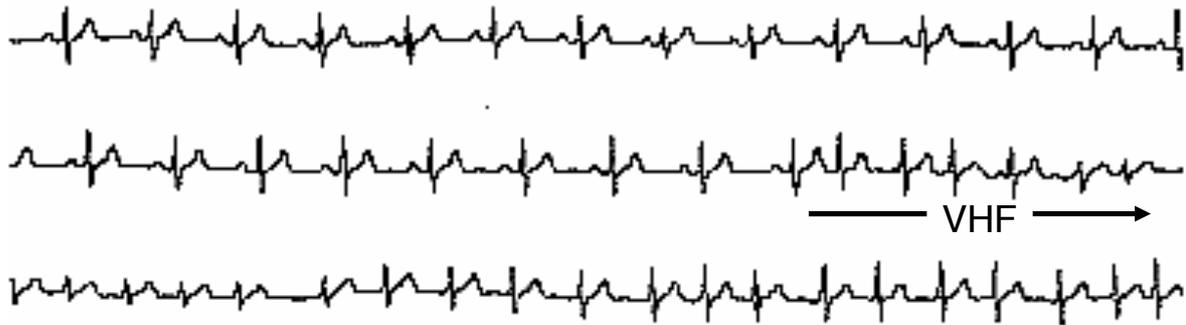
- Tachykardie: mittlere Herzfrequenz  $>100$  Schläge/min innerhalb der letzten 20 Sinusschläge vor dem Vorhofflimmerbeginn



**Abbildung 10.** Darstellung einer Sinustachykardie (T= Tachykardie=  $>100$  Schläge/Minute) vor dem Vorhofflimmerbeginn (VHF= Vorhofflimmern)

### Induktionsmechanismus ohne Herzfrequenz oder Rhythmusänderung

- plötzlicher Vorhofflimmerbeginn (Sudden onset): keine Herzfrequenzänderung oder SVES/VES innerhalb der letzten 20 Schläge Sinusrhythmus



**Abbildung 11.** Darstellung eines plötzlichen Vorhofflimmerbeginns ohne vorausgehende Herzfrequenz- oder Rhythmusänderungen (VHF= Vorhofflimmern)

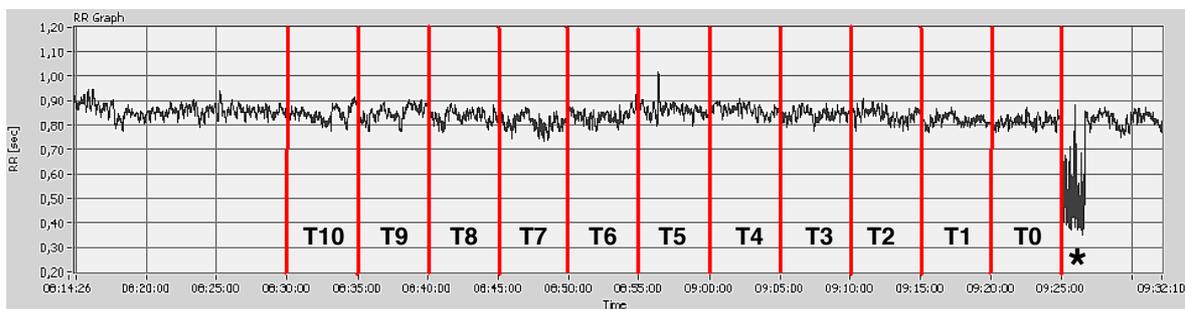
Neben der Registrierung der Onset Szenarien wurden die Zeitpunkte des Auftretens des Vorhofflimmerns und die Vorhofflimmerdauer festgehalten.

## 2.2.2 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

### 2.2.2.1 Messmethodik

Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse wurde mit einer speziellen Software, dem BAT- Programm (BAT version 3.1, Matthias Rouw, Patrick Scheuten) und der HRV Analysis Software v1.1SP1 (The Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland) durchgeführt. Die hierzu notwendigen RR- Intervalllängen der Langzeit- EKG- Abschnitte wurden mit dem bereits erwähnten Analyseprogramm Pathfinder 700 erfasst, auf einer handelsüblichen DVD RAM (Panasonic LM-DB 269) gespeichert und computergestützt ausgewertet. Alle EKG Abschnitte der Episoden, die in der Vorhofarrhythmiediagnostik als Sudden onset Episoden charakterisiert sind, d.h. einen plötzlichen Vorhofflimmerbeginn ohne sichtbare Herzfrequenz- oder Rhythmusänderung im vorangehenden Sinusrhythmus- Abschnitt zeigten, wurden nochmals visuell mit Hilfe des BAT- Programms überprüft. Anhand der Tachogramme, beispielhaft dargestellt in Abbildung 12, konnten die Vorhofflimmerepisoden identifiziert und der vorausgehende Sinusrhythmusabschnitt betrachtet werden. Mithilfe der

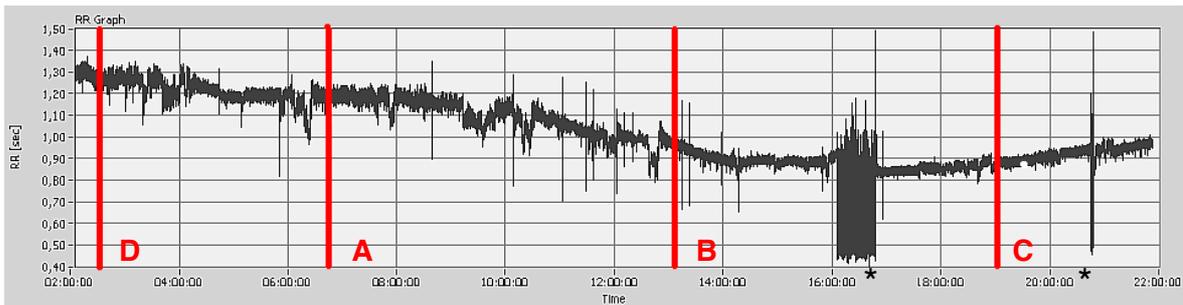
Herzfrequenzvariabilitätsanalyse sollen zusätzliche Informationen über mögliche Mechanismen der Initiierung des Vorhofflimmerereignisses gewonnen werden. Um Änderungen des autonomen Tonus vor dem Vorhofflimmerereignis zu erfassen wurden 5 Minuten- Abschnitte des vorausgehenden Sinusrhythmus analysiert. Die hierzu notwendigen RR- Intervalllängen wurden computergestützt mit dem Pathfinder 700 je 5 Minuten Abschnitt erfasst und der HRV- Analyse unterzogen. Es wurden maximal 55 Minuten Sinusrhythmus, d.h. 11 mal 5 Minuten Abschnitte, die der jeweiligen Vorhofflimmerepisode vorausgingen ausgewertet.



**Abbildung 12.** Darstellung eines Tachogramms mit paroxysmaler Vorhofflimmerepisode von 1 Minute und 35 sec Länge (\*= Vorhofflimmern), der vorausgehende Sinusrhythmusabschnitt ist in 11x 5 Minuten Abschnitte, gekennzeichnet als T0-T10, geteilt; x- Achse= Zeit in Stunden, y- Achse= RR Intervall in Sekunden; Abbildung modifiziert aus BAT- Programm

Um den Verlauf der HRV Parameter vor dem Vorhofflimmerereignis beurteilen zu können, wurden nur die Episoden analysiert, deren Sinusrhythmusabschnitt vor Vorhofflimmerbeginn mindestens zehn Minuten andauerte. Daher wurden diejenigen Vorhofflimmerepisoden, die im schnellen Wechsel mit kurzen Sinusrhythmusabschnitten auftraten aus der Analyse ausgeschlossen.

Zum Vergleich der HRV- Analyse Ergebnisse der Zeitpunkte T0- T10 vor einem Vorhofflimmerereignis zu Sinusrhythmusabschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden, wurden vier Vergleichsgruppen gebildet. Hierzu wurde das 24 Stunden aufgezeichnete EKG, wie in Abbildung 13 dargestellt, in vier Abschnitte gegliedert: A 6- 11 Uhr; B 12- 17 Uhr; C 18- 23 Uhr; D 24- 5 Uhr. Die HRV Analyse wurde bei einem 5 Minuten Sinusrhythmusabschnitt dieser Zeiträume durchgeführt. Die jeweiligen Abschnitte A- D sollten möglichst weit von einer vorausgehenden oder nachfolgenden Vorhofflimmerepisode entfernt liegen.

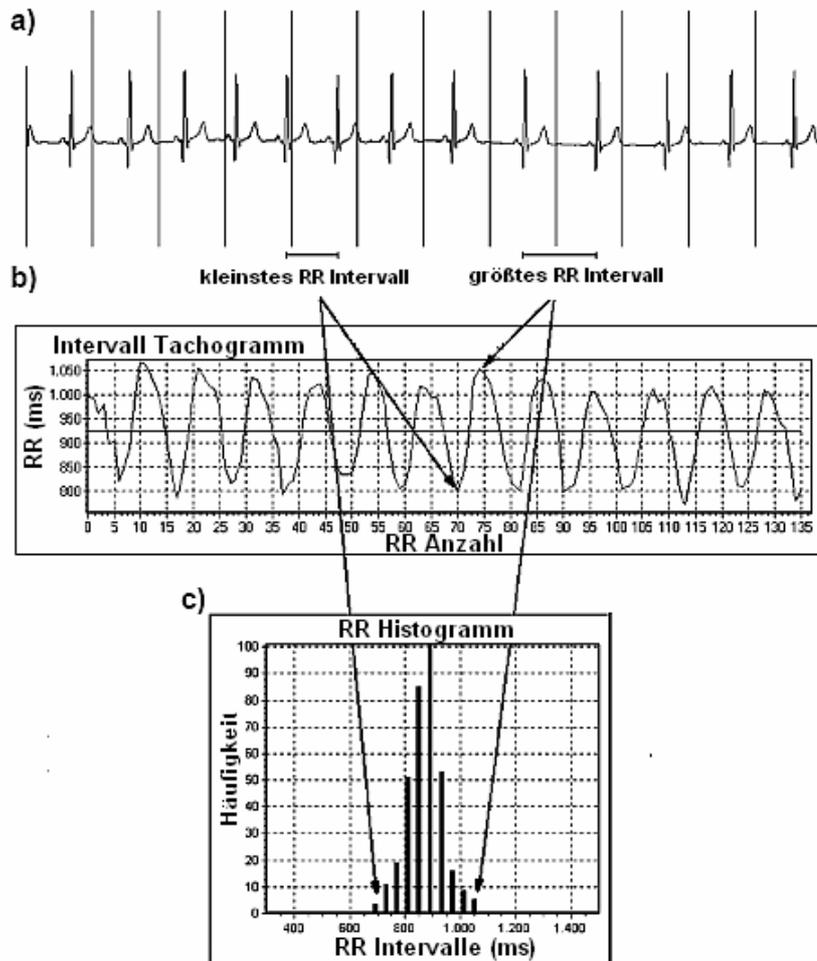


**Abbildung 13.** Darstellung eines Tachogramms mit 2 paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden (\*= Vorhofflimmern) und 4 mit rot gekennzeichneten Sinusrhythmusabschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode (A- D); x- Achse= Zeit in Stunden, y- Achse= RR Intervall in Sekunden; Abbildung modifiziert aus BAT- Programm

Die im Folgenden erklärten HRV- Parameter SDNN; SDANN; RMSSD; SDNN index; HRV triangular index; Alpha und Entropy wurden mit dem BAT- Programm berechnet. Die HRV Analysis Software v1.1SP1 bestimmte die mittlere Herzfrequenz; pNN50; PPSD1 und PPSD2; FFT LF, HF und den LF/HF Quotienten. Die RR- Intervalllängen wurden dem digitalisierten EKG entnommen.

### 2.2.2.2 Messparameter

Die kontinuierlichen Langzeit- EKG- Aufzeichnungen ermöglichen mithilfe computergestützter Analyse Programme die Herzfrequenzvariabilität zu erfassen. Hierdurch können Informationen über die Aktivität des autonomen Tonus gewonnen werden. Die speziellen Herzfrequenzvariabilitäts- Analyse Programme digitalisieren die aufgezeichneten EKG Signale und erfassen die einzelnen R-Zacken um die RR- Intervalllängen zu berechnen (Abbildung 14 a)). Diese RR- Intervalllängen werden computergestützt über der Intervallzahl oder der Zeitachse als so genanntes Tachogramm dargestellt (Abbildung 14 b)).



**Abbildung 14.** Darstellung der Verarbeitung der EKG-Analogsignale bei der HRV-Analyse.

a) EKG-Analogsignale: Erfassung der RR-Intervalllängen b) Tachogramm: die aufeinanderfolgenden RR-Intervalllängen werden im Verlauf abgebildet c) RR-Histogramm = Darstellung der Verteilung unterschiedlich langer RR-Intervalllängen. Abbildung modifiziert nach Ziemssen et al. (Ziemssen, Süss et al. 2002)

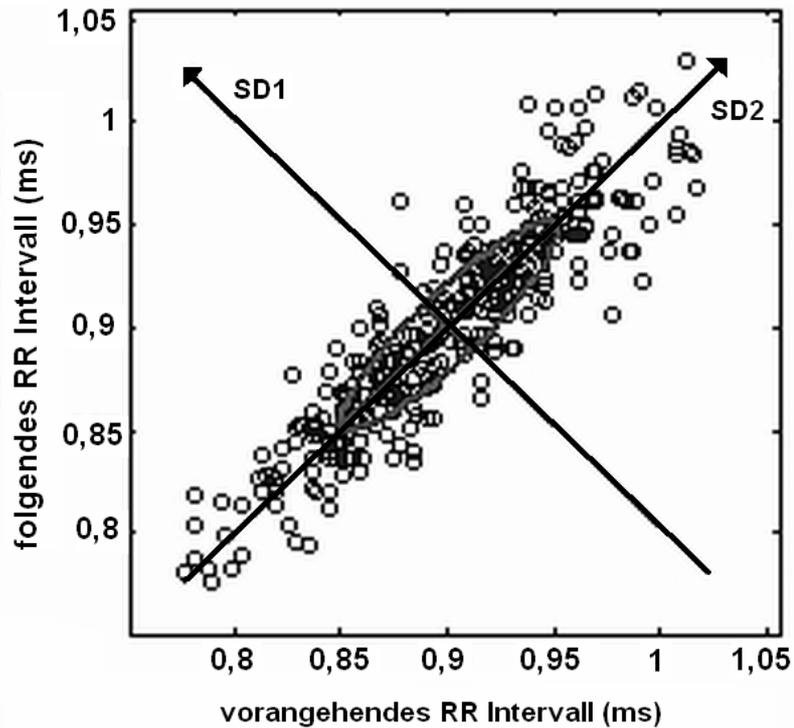
Mithilfe verschiedener mathematischer Verfahren wurden die Daten analysiert. Hierbei unterscheidet man zwischen der Analyse im Zeitbereich (time domain) und der Analyse im Frequenzbereich (frequency domain). Darüber hinaus existieren neuere, so genannte „nichtlineare Methoden“, die die Herzfrequenzvariabilität darstellen. Die Definition der berechneten HRV-Parameter entsprechen den Richtlinien der „Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing electrophysiology“. (TaskForceofESCandNASPE 1996)

#### 2.2.2.2.1 Der Zeitbereich (time domain)

Die HRV-Analyse im Zeitbereich basiert auf den sukzessiven RR-Intervalllängen und deren Differenzen zueinander. Die Häufigkeit unterschiedlich langer RR-

Intervalle kann in einem Histogramm, dargestellt in Abbildung 14 c), abgebildet werden. Mithilfe deskriptiver statistischer Berechnungen lassen sich zwei Gruppen von Parametern bestimmen. Neben der mittleren Herzfrequenz und dem RR-Intervall an sich unterscheidet man Parameter, die auf den statistischen Berechnungen der RR- Intervalle selbst basieren (SDNN, SDANN, SDNN index; siehe Tabelle 1) und Parameter, die die Verteilung der Differenzen benachbarter RR- Intervalle beschreiben (RMSSD, pNN50; siehe Tabelle 1). Der am einfachsten zu bestimmende Parameter, der SDNN, berechnet sich aus der Standardabweichung der über einen bestimmten Zeitraum ermittelten RR-Intervalle. Er reflektiert sowohl den Einfluss des Sympathikus als auch des Parasympathikus auf die Herzfrequenz und erfasst als Allpassfilter respiratorische, thermoregulatorische und Barorezeptoren vermittelte Komponenten der HRV. (Myers, Martin et al. 1986). Aufgrund der Beeinflussung durch mittlere Herzfrequenzschwankungen und die Aufzeichnungslänge des EKG´ s lässt er nur eine grobe Aussage über die Gesamtvariabilität zu. Der SDANN Parameter ist die Standardabweichung des Mittelwertes der RR- Intervalle in allen 5 Minuten Abschnitten der gesamten Aufzeichnung. Er erfasst die durch physische Aktivität wie Lagewechsel oder körperliche Anstrengung hervorgerufenen niederfrequenten Schwankungen der HRV. (Myers, Martin et al. 1986) Die Parameter SDNN index, RMSSD und pNN50 sind Hochpassfilter und geben einen Hinweis auf die vagale Aktivität. (TaskForceofESCandNASPE 1996) Der SDNN index ist der Mittelwert der Standardabweichung aller RR- Intervalle für alle 5 Minuten Abschnitte der Aufzeichnung. Die Parameter RMSSD und pNN50 berechnen sich aus den Differenzen sukzessiver RR Intervalle. RMSSD steht für die Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der sukzessiven RR- Intervall- Differenzen. Der Parameter pNN50 ist der Prozentsatz der RR- Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung vom vorausgehenden Intervall. Er ist seiner ursprünglichen Form dem NN50, der Anzahl der Differenzen sukzessiver RR- Intervalle mit mindestens 50 msec Abweichung, abgeleitet. Ewing et al. beschrieb die RR- Intervalldifferenz Detektion als valide und empfindliche Methode die parasympathische Herztätigkeit zu überwachen. (Ewing, Neilson et al. 1984) Zwischen den Parametern RMSSD und pNN50 besteht eine große Korrelation, wobei der pNN50 störanfälliger ist. (TaskForceofESCandNASPE 1996) Mithilfe geometrischer Berechnungen kann ein weiterer Parameter, der HRV triangular index bestimmt werden. Die

Gesamtzahl aller RR- Intervalle wird durch die Höhe des Histogramms aller RR- Intervalle dividiert. Der Vorteil des HRV triangular index, der den Grad der Variabilität der Herzfrequenz darstellt, liegt bei der relativen Unempfindlichkeit der Analyse gegenüber Artefakten der RR- Intervallreihen. (Malik, Xia et al. 1993) Eine weitere Möglichkeit der Berechnung der HRV- Parameter besteht aus dem auch in dieser Studie verwendeten Poincare Plot (Lorenzplot), einer nicht linearen Methode die ermittelten RR- Intervalle darzustellen. Es handelt sich um eine zweidimensionale graphische Darstellung einer Punktwolke, beispielhaft dargestellt in Abbildung 15, die alle RR- Intervalle eines Zeitraumes als Funktion der vorangegangenen RR- Intervalle darstellt. Die qualitative Auswertung besteht in der Typisierung der Streuform (beispielsweise Fächer-, Torpedo- oder Kometenform), die quantitative in der Berechnung des Ausmaßes der Streuung. In der vorliegenden Studie wurde die quantitative Analyse verwendet. Hierbei werden die Standardabweichungen der orthogonalen Punktabstände zu der Längen- und Breitenachse (SD1, SD2) berechnet. Sie quantifizieren die spontanen und langfristigen HRV- Fluktuationen. (Tulppo, Makikallio et al. 1996) Die Standardabweichung der Längenachse, die SD1, korreliert in Ruhe in hohem Masse mit der Aktivität des Parasympathikus. (Kamen, Krum et al. 1996; Tulppo, Makikallio et al. 1996) Die Standardabweichung zur Breitenachse, die SD2, repräsentiert die Gesamtaktivität aller an der Steuerung des Herzschlages beteiligten Komponenten. (Tulppo, Makikallio et al. 1996)



**Abbildung 15.** Poincaré Plot mit den HRV Parametern SD1 und SD2 (Bsp. SD1= 15,7ms; SD2= 71,2ms): Graphische Darstellung einer Punktwolke, die alle RR- Intervalle eines 5 Minuten Abschnittes als Funktion der vorangegangenen RR Intervalle darstellt. Die Standardabweichung der Punktabstände zur Längen- (SD1) und Breitenachse (SD2) quantifizieren die spontanen und langfristigen HRV Fluktuationen, Abbildung modifiziert aus dem Ergebnisbericht der HRV Analysis Software v1.1SP1 (The Biomedical Signal Analysis Group, Department of Applied Physics, University of Kuopio, Finland)

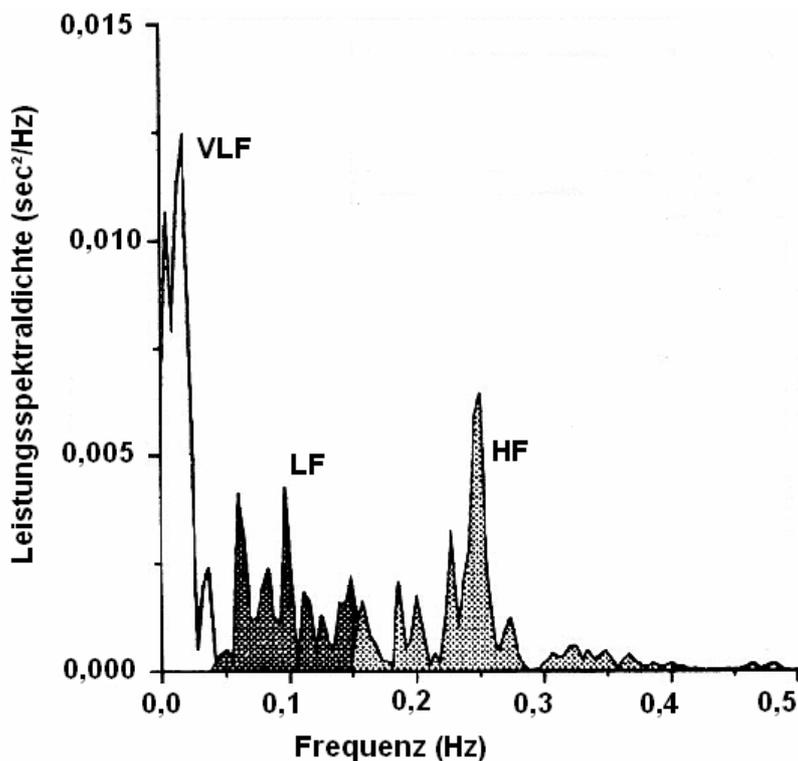
**Tabelle 1.** Parameter der HRV Analyse des Zeitbereichs

<b>HRV Parameter</b>	<b>Einheiten</b>	<b>Beschreibung</b>
RR Intervall	ms	Zeitlicher Abstand zwischen zwei Herzschlägen (R- Zacken im EKG)
SDNN	ms	Standardabweichung aller RR- Intervalle
SDANN	ms	Standardabweichung des durchschnittlichen RR- Intervalls aller 5 Minuten Abschnitte der EKG Aufzeichnung
SDNN index	ms	Mittelwert der Standardabweichung aller RR- Intervalle für alle 5 Minuten Abschnitte der gesamten Aufzeichnung
RMSSD	ms	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der sukzessiven RR- Intervall-Differenzen
pNN50	%	Prozentsatz sukzessiver RR- Intervalldifferenzen mit mindestens 50ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall
HRV triangular index	Geometrische Berechnung	Gesamtzahl aller RR- Intervalle dividiert durch die Höhe des Histogramms aller RR- Intervalle
Poincare Plot	ms	Zweidimensionale graphische Darstellung einer Punktwolke, die alle RR- Intervalle eines Zeitraumes als Funktion der vorangehenden RR- Intervall darstellt SD1: Standardabweichung der orthogonalen Punktabstände zur Längsachse SD2: Standardabweichung der orthogonalen Punktabstände zur Breitenachse

#### 2.2.2.2.2 Der Frequenzbereich (frequency domain)

Die Herzfrequenzvariabilität besteht aus einer Vielzahl zusammengesetzter, sich wiederholender Einzelfrequenzen. Mithilfe einer Spektralanalyse kann die Gesamt- Herzfrequenzvariabilität in die einzelnen periodisch auftretenden Schwingungen der Herzfrequenz zerlegt werden. Die frequenzbezogene Analyse wandelt mithilfe mathematisch- physikalischer Verfahren die zeitbezogenen Daten in frequenzbezogene Daten um. Hierzu wird die Leistungs- Spektral Dichte (PSD,

engl. power spectral density) berechnet und in die einzelnen Frequenzbereiche zerlegt. Es existieren zwei verschiedene Vorgehensweisen: die parametrische Methode, ein autoregressives Verfahren und die nicht-parametrische Methode, die Fast Fourier Transformation. Die nicht-parametrische Analyse, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde, ist die meist gebrauchte Methode. In den meisten Fällen ergeben beide Verfahren vergleichbare Ergebnisse. (TaskForceofESCandNASPE 1996) In der physiologischen Leistungsspektraldichte, dargestellt in Abbildung 16, haben die periodischen Fluktuationen der Herzfrequenz ein typisches dreigipfliges Aussehen. Bei Kurzeitmessungen (2 bis 5 Minuten) werden drei Hauptkomponenten betrachtet: VLF, sehr niedrige (0 bis 0,04 Hz); LF, niedrige (0,04 bis 0,15 Hz) und HF, hohe Frequenzanteile (0,15- 0,4 Hz).



**Abbildung 16.** Schematische Darstellung der physiologischen Leistungsspektraldichte der Herzfrequenz, Abbildung modifiziert nach Task Force of ESC and NASPE (TaskForceofESCandNASPE 1996)

Die Messwerte können in absoluten Messwerten und in normalisierten Einheiten (nu), d.h. prozentualen Anteilen berechnet werden. Die Darstellung der LF und HF Komponente in normalisierten Einheiten hebt das kontrollierte und ausgeglichene Verhalten der beiden Gegenspieler des autonomen Nervensystems hervor.

(TaskForceofESCandNASPE 1996) Des Weiteren neigt die Normalisierung der Werte dazu den Effekt der Änderungen des gesamten Spektrums auf die Werte der HF und LF Bestandteile herabzusetzen. (TaskForceofESCandNASPE 1996) Um die Verteilung der Komponenten des gesamten Spektrums im Ganzen zu beschreiben, sollten die normalisierten Einheiten gemeinsam mit den absoluten Einheiten bewertet werden. (TaskForceofESCandNASPE 1996) Die beiden Hauptspektren sind der Niedrig- und Hochfrequenzbereich (LF und HF) und deren Verhältnis zueinander (LF/HF Ratio). Diese sind auch Bestandteil der vorliegenden Studie. Sie sollen die Einflüsse des Sympathikus und Parasympathikus auf die Herzfrequenz differenzieren. Die Vagusaktivität als Hauptkomponente des HF Bereichs konnte anhand klinischer und experimenteller Beobachtungen mit elektrischer Vagusnervstimulation, pharmakologischer Rezeptorblockade und Vagotonie entschlüsselt werden. (Akselrod, Gordon et al. 1981; Pomeranz, Macaulay et al. 1985; Malliani, Pagani et al. 1991) Der neurovegetative Einfluss auf den LF- Spektralbereich wird in verschiedenen Studien kontrovers gedeutet. Obgleich einige Studien neben der sympathischen Aktivität einen parasympathischen Einfluss auf diesen Spektralbereich sehen (Akselrod, Gordon et al. 1981; Kleiger, Bigger et al. 1991), spiegelt LF, vornehmlich in normalisierten Einheiten (nu), den sympathischen Einfluss auf die HRV wieder. (Pagani, Lombardi et al. 1986; Malliani, Pagani et al. 1991; Kamath und Fallen 1993) Die LF/HF Ratio gilt als Maß für die sympathovagale Balance. (Akselrod, Gordon et al. 1981; Appel, Berger et al. 1989; Malliani, Pagani et al. 1991) Eine Zunahme der LF/HF Ratio deutet auf ein Überwiegen des Sympathikotonus, eine Abnahme auf einen überwiegenden vagalen Tonus hin.

**Tabelle 2.** Parameter der HRV Analyse des Frequenzbereichs

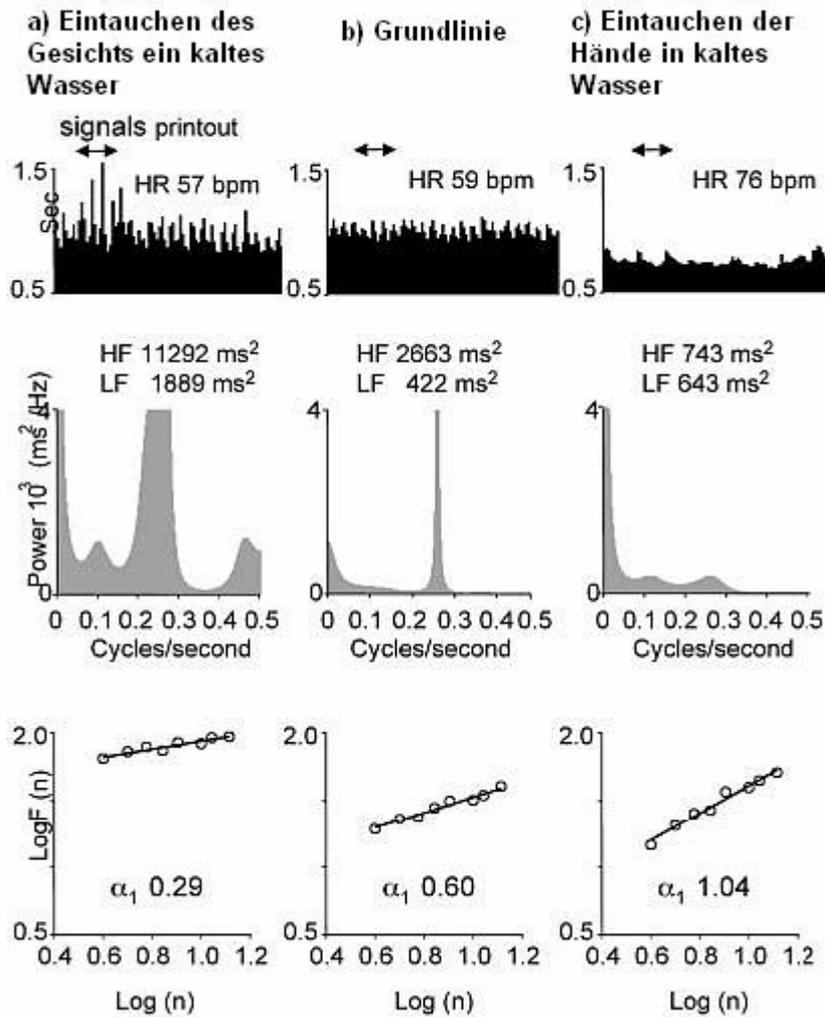
<b>HRV Parameter</b>	<b>Frequenzbereich</b>	<b>Einheiten</b>
HF	0,15- 0,40 Hz	ms <sup>2</sup> ; n.u.
LF	0,04- 0,15 Hz	ms <sup>2</sup> ; n.u.
LF/HF Ratio	Verhältnis LF zu HF	%

### 2.2.2.2.3 Die nichtlinearen Methoden

Die nichtlinearen Methoden der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse sind entwickelt worden um komplexe Veränderungen des autonomen Tonus zu entschlüsseln. (Pincus und Goldberger 1994; Pincus 1995) Vorangegangene Untersuchungen haben gezeigt, dass mithilfe dieser neueren Methoden Veränderungen des autonomen Tonus ersichtlich werden, die die traditionellen Methoden nicht erfassen können. (Makikallio, Hoiber et al. 1999; Vikman, Makikallio et al. 1999; Huikuri, Makikallio et al. 2000) Die Bestimmung der Approximierten Entropie (ApEn) ist ein Verfahren die Regelmäßigkeit der Zeitverläufe zu quantifizieren. Sie beschreibt die logarithmische Wahrscheinlichkeit, dass sich bestimmte Muster der RR- Intervallverläufe wiederholen. Eine größere Wahrscheinlichkeit, dass die RR- Intervalle sich ähneln (höheres Maß an Regularität) ergibt kleine Entropie Werte. Hingegen sprechen große Entropie Werte für ein zufälliges Muster der RR- Intervalle. Details für die Berechnung der Approximierten Entropie sind bereits beschrieben. (Pincus 1991; Pincus und Goldberger 1994; Pincus 1995; Makikallio, Seppanen et al. 1996) Für die Berechnung der Entropie müssen zwei Werte, m und r, festgelegt werden: m= der Umfang der zu vergleichenden Variablen und r= ein effektiver Filter der Standardabweichung der Variablen. (Pincus und Goldberger 1994) In Anlehnung an vorangehende Untersuchungen, die mit dieser Einstellung eine gute statistische Validität erreichten (Pincus 1991; Pincus und Goldberger 1994), wurden in der vorliegenden Studie die Werte mit m= 2 und r = 20% festgelegt. Die Approximierte Entropie wurde computergestützt mit dem BAT- Programm aus den RR- Intervalllängen der jeweiligen 5 Minuten Abschnitte berechnet.

Eine weitere nichtlineare Methode ist die trendbereinigte Fluktuationsanalyse (DFA= engl. Detrended fluctuation analysis), eine Methode der fraktalen Geometrie. Bei dieser Methode wird neben der RR- Intervalllänge auch der Informationsgehalt der Reihenfolge der einzelnen RR- Intervalle berücksichtigt. Daher kann zwischen eher zufälliger Verteilung oder deterministisch chaotischem Verhalten differenziert werden und somit eine zusätzliche Informationen der Herzfrequenzvariabilität gewonnen werden. (Coch, Henning et al. 1998) In der vorliegenden Studie wurde mithilfe des BAT- Programms der Skalierungsexponent „Alpha“, im Folgenden genannt DFA ( $\alpha$ ), aus den RR- Intervalllängen der

jeweiligen 5 Minuten Abschnitte bestimmt. Dieser misst die Stärke der Wechselbeziehungseigenschaften der RR- Intervalle kurzer Abschnitte. Die Details dieser Methode sind bereits beschrieben. (Peng, Havlin et al. 1995; Makikallio, Seppanen et al. 1997; Makikallio, Hoiber et al. 1999) Ein Abfall des DFA ( $\alpha$ ) weist auf eher zufällige Änderungen der Herzfrequenzdynamik hin. Tulppo et al. beobachtete dieses bei einer Koaktivierung des Sympathikus und Parasympathikus, induziert durch Eintauchen des Gesichtes in kaltes Wasser (Trigeminuseintauchreflex mit efferenter vagaler Herzwirkung und gleichzeitig erhöhtem Sympathikotonus). (Tulppo, Kiviniemi et al. 2005) Ein Anstieg des DFA ( $\alpha$ ) zeigt eher stärkere Übereinstimmung im Verhalten der Herzfrequenzdynamik an und gibt einen Hinweis auf deterministisch chaotisches Verhalten. Dieses beobachtete Tulppo et al. bei dem eher physiologischen Verhalten des autonomen Tonus, dem abnehmendem Parasympathikotonus bei zunehmenden Sympathikotonus, beispielhaft bei Eintauchen der Hände in kaltes Wasser. (Tulppo, Kiviniemi et al. 2005) Die Abbildung 17, der Studie zum physiologischen Hintergrund der fraktalen Herzfrequenzdynamik entnommen (Tulppo, Kiviniemi et al. 2005), veranschaulicht die Zusammenhänge der DFA Analyse mit dem Einfluss des autonomen Tonus auf die Herzfrequenz mithilfe der Spektralanalyse.



**Abbildung 17.** Darstellung von beispielhaften Tachogrammen, Ergebnissen der Spektralanalyse und der DFA Analyse gemessen als b) Grundlinie a) bei Eintauchen des Gesichts in kaltes Wasser und c) bei Eintauchen der Hände in kaltes Wasser: a) sympathovagale Koaktivierung mit Anstieg des HF, Abfall der Herzfrequenz und Abfall des DFA ( $\alpha$ ) c) Abnahme des vagalen Tonus mit zunehmender Herzfrequenz, abgefallenem HF und ansteigendem DFA ( $\alpha$ ), (HR= Herzfrequenz Schläge/Minute, HF und LF = Parameter der HRV Spektralanalyse,  $\alpha$ = DFA ( $\alpha$ )), Abbildung modifiziert nach Tulppo et al. (Tulppo, Kiviniemi et al. 2005)

### 2.3 Statistik

Im ersten Teil dieser Studie wurden die Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns charakterisiert. Um geschlechts- und altersspezifische Unterschiede hinsichtlich der Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu überprüfen, wurde anhand einer Vierfeldertafel die Homogenität der jeweiligen Gruppen getestet. Die Nullhypothese auf Gleichheit der Gruppen wurde anhand des Chi Quadrat Tests untersucht. (Sachs und Hedderich 2006); Seite 480). Vorausgesetzt die Anzahl der jeweiligen Gruppen der Vierfeldertafel betragen mindestens sechs, wurde der Chi Quadrat Wert nach

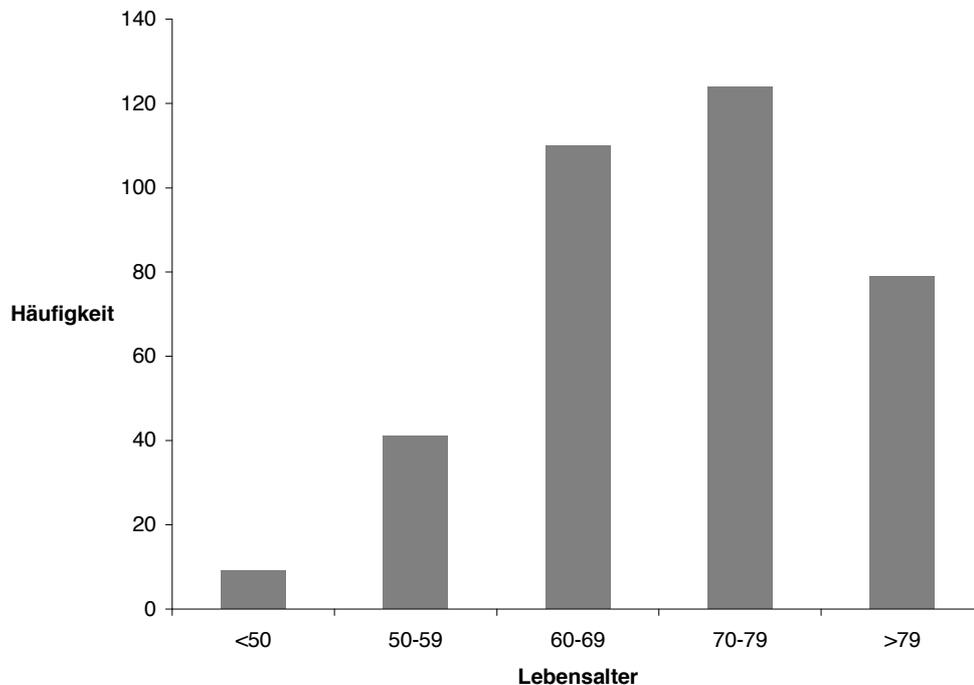
Pearson verwendet. Konnten diese Anforderungen nicht erfüllt werden, wurde die Nullhypothese mit dem Fisher´s exact Test geprüft. (Sachs und Hedderich 2006); S 481). Es waren jeweils neun verschiedene Induktionsmechanismen zu prüfen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt bei  $\alpha = 0,05$ . Bei Mehrfachtestung steigt das Risiko, falsch positive Resultate zu erhalten, an. (Sachs und Hedderich 2006); S.428) Daher wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert. (Sachs und Hedderich 2006); S.430) Bei dieser Methode wird der p- Wert durch die Anzahl der Test geteilt (Beispiel: Anzahl der Tests= 9:  $p < 0,05/9$ , also  $p < 0,0056$ ). Dementsprechend wurde die Nullhypothese bei 9 Tests unter dem Signifikanzniveau von  $p < 0,0056$  verworfen und die Alternativhypothese angenommen. Analog diesem Beispiel wurden alle Berechnungen korrigiert.

Im zweiten Teil der Studie wurde eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse durchgeführt. Die statistische Auswertung erfolgte in zwei Phasen. In der ersten Phase wurden die Änderungen der einzelnen Herzfrequenzparameter in den 55 Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis untersucht. Zur Prüfung der Nullhypothese, die einzelnen Messwerte der Parameter ändern sich nicht im Verlauf der letzten 55 Minuten vor dem Vorhofflimmerbeginn, wurde der Friedman Test durchgeführt. Es handelt sich um eine Rangvarianzanalyse, einen verteilungsunabhängigen Vergleich mehrerer verbundener Stichproben von Messwerten hinsichtlich ihrer zentralen Tendenz (Sachs und Hedderich 2006); S.456). Für die Berechnungen galt das Signifikanzniveau von 5%, d.h. bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha < 0,05$  wurde die Nullhypothese verworfen und die Alternativhypothese, die Messwerte der HRV Parameter ändern sich im Verlauf, angenommen. In der zweiten Phasen der statistischen Auswertung wurden die Vergleichsgruppen am Tage und in der Nacht untersucht. Mithilfe des Wilcoxon Test für zwei abhängige Variablen, ein nichtparametrischer Test, wurde der Messwert des Zeitpunktes T0 mit dem des Tages bzw. der Nacht und die Vergleichsgruppen untereinander auf Homogenität geprüft. (Sachs und Hedderich 2006); S.400) Das Signifikanzniveau liegt bei 5%. Die Nullhypothese, die zu prüfenden Paardifferenzen entstammen einer Grundgesamtheit wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha < 0,05$  abgelehnt. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software SPSS 12.0. Die Messwerte sind in den Tabellen als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung und in den Abbildungen aus Gründen der Übersichtlichkeit mit dem Standardfehler des Mittelwertes (SEM) angegeben.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientenkollektiv

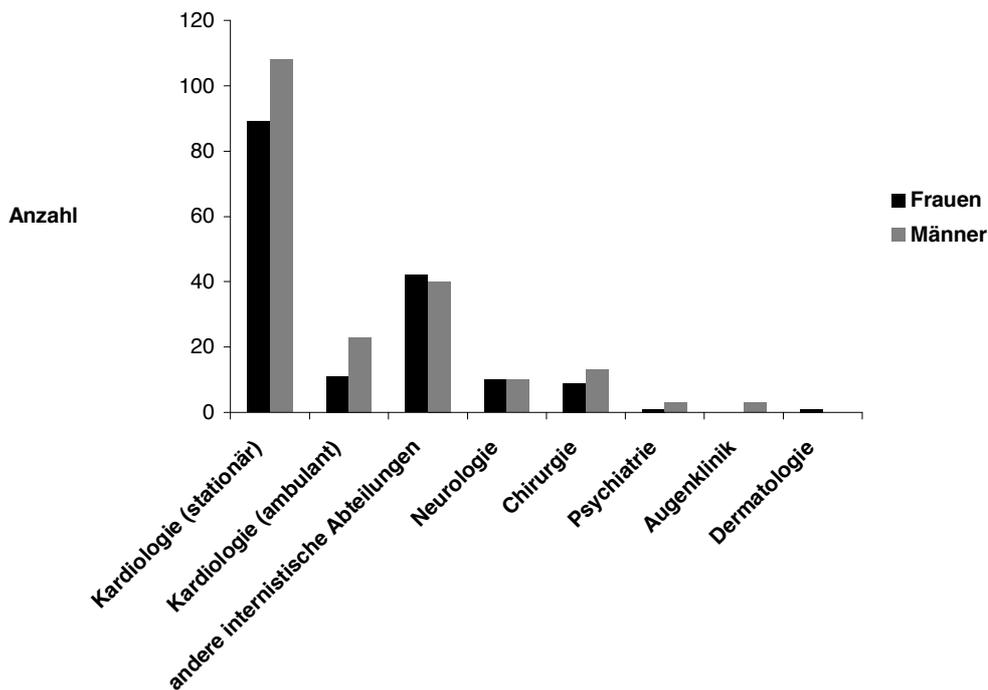
Aus der Gesamtheit von 20.546 Langzeit- EKG- Aufzeichnungen, die im Zeitraum von 1999 bis 2005 an der Universität Lübeck aufgezeichnet wurden, sind 363 Langzeit- EKG- Aufzeichnungen mit dem Befund des paroxysmalen Vorhofflimmerns ausgewählt worden. Das Patientenkollektiv besteht aus 163 Frauen und 200 Männern im mittleren Alter von  $71 \pm 10,6$  Lebensjahren (27- 97 Jahre). Die Altersverteilung des Patientenkollektivs ist in Abbildung 18 dargestellt.



**Abbildung 18.** Altersverteilung des Patientenkollektivs

Vergleicht man das mittlere Alter der beiden Geschlechter fällt auf, dass die Frauen mit durchschnittlich  $73,8 \pm 10,2$  (42- 97) Lebensjahren älter sind als die Männer mit  $68,7 \pm 10,3$  (27- 91) Lebensjahren. Die Mehrzahl der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Langzeit- EKG- Aufzeichnung von der kardiologischen Abteilung betreut ( $n = 231$ ). Hiervon waren 197 Patienten in stationärer Behandlung (Frauen  $n = 89$ ; Männer  $n = 108$ ) und 34 Patienten (Frauen  $n = 11$ , Männer  $n = 23$ ) waren ambulant betreut. Das Patientenkollektiv setzt sich weiterhin

aus Patienten anderer internistischer Abteilungen (n= 82; davon Frauen n= 42, Männer n= 40), der Neurologie (n= 20, davon Frauen n= 10, Männer n= 10), der Chirurgie (n= 21; davon Frauen n= 9, Männer n= 13), der Psychiatrie (n= 4, davon Frauen n= 1, Männer n= 3), der Augenklinik (n= 3, davon Frauen n= 0, Männer n= 3) und der Dermatologie (n= 1 , davon Frauen n= 1, Männer n= 0) zusammen. Die Verteilung des Patientenkollektivs anhand der klinischen Charakterisierung ist in Abbildung 19 dargestellt.

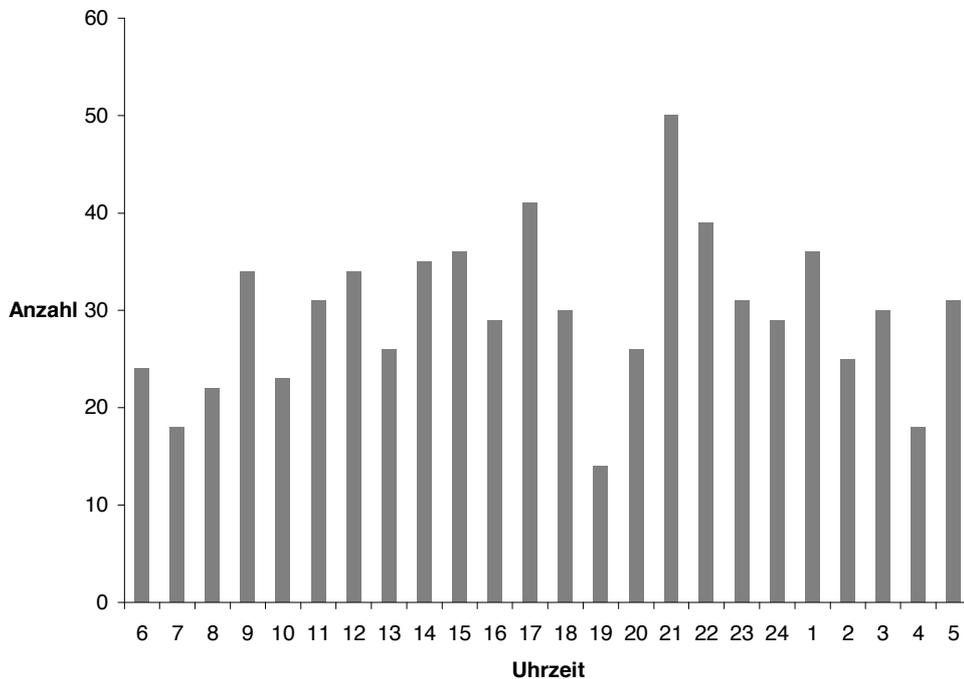


**Abbildung 19.** Übersicht über die Verteilung der Herkunft des Patientenkollektivs aus den verschiedenen Abteilungen des Universitätsklinikums in Lübeck im Vergleich Männer und Frauen

### 3.2 Vorhoffarrhythmiediagnostik

Aus den 363 Langzeit- EKG- Aufzeichnungen der Patienten wurden insgesamt 712 Episoden des paroxysmalen Vorhofflimmerns ausgewertet. Bei 157 Patienten (43,3%) trat in dem 24- Stunden- EKG eine Episode Vorhofflimmern auf. Mehr als eine Vorhofflimmerepisode waren bei 206 Patienten (56,7%) zu finden. Im Mittel wurden 2,7 Episoden pro Patient analysiert. Die zirkadiane Verteilung der Vorhofflimmerepisoden zeigt eine Häufung von Vorhofflimmerereignissen in den Abendstunden gegen 21 und 22 Uhr. In den frühen Abendstunden (19 Uhr) hingegen kam es im Vergleich zu den restlichen Tageszeitpunkten seltener zum Beginn der Rhythmusstörung. Eine klare zirkadiane Rhythmik lässt sich jedoch

nicht erkennen. Die zirkadiane Verteilung der Vorhofflimmerepisoden ist in Abbildung 20 dargestellt.



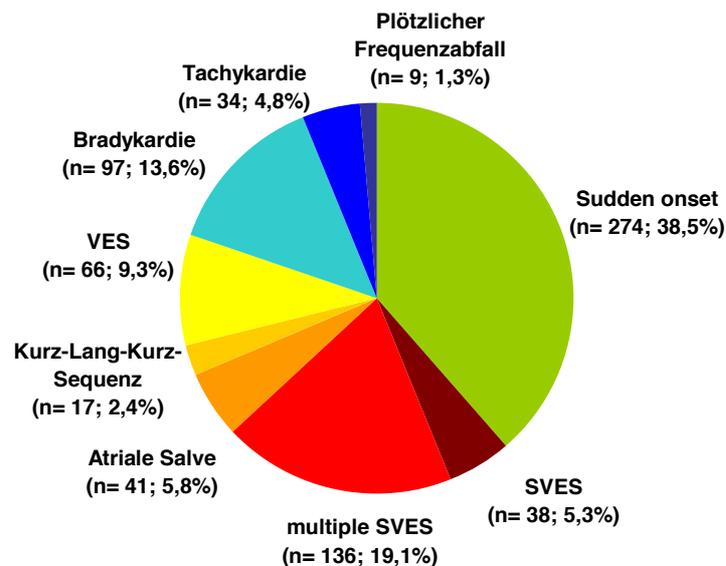
**Abbildung 20.** Zirkadiane Verteilung der ausgewerteten Vorhofflimmerepisoden

Im Mittel dauerten die Episoden  $2,36$  Stunden  $\pm 3,48$  (0,01h- 19,26h). 55,8% der Vorhofflimmerepisoden ( $n= 397$ ) hielten über Minuten an. 44,2% aller Episoden ( $n= 315$ ) persistierten erst nach Stunden.

### 3.2.1 Allgemeine Verteilung der Induktionsmechanismen (Onset Szenarien)

Die Analyse der Induktionsmechanismen anhand der Einteilung der neun vordefinierten Triggermöglichkeiten zeigt, dass der Mehrzahl aller Episoden ein Induktionsmechanismus vorausging, der mit Extrasystolen assoziiert ist (41,9%;  $n= 298$ ). Dabei handelt es sich um einzelne SVES ( $n= 38$ , 5,3%); multiple SVES ( $n= 136$ , 19,1%); atriale Salven ( $n= 41$ , 5,8%) und die Kurz- Lang- Kurz-Sequenz ( $n= 17$ , 2,4%). Die ventrikuläre Extrasystole trat in 9,3% als Induktionsmechanismus auf ( $n= 66$ ). Der zweithäufigste Induktionsmechanismus stellt der plötzliche Vorhofflimmerbeginn ohne Herzfrequenz- oder Rhythmusänderungen (Sudden onset) dar ( $n= 274$ ; 38,5%). 19,7% der Episoden ( $n= 140$ ) wurden durch Änderungen der Herzfrequenz induziert. Die Bradykardie

machte hierbei mit 13,6% den größten Anteil aus (n= 97), gefolgt von der Tachykardie mit 4,8% (n= 34) und dem plötzlichen Frequenzabfall mit 1,3% (n= 9). Die Abbildung 21 präsentiert die Verteilung der Induktionsmechanismen aller 712 analysierten Vorhofflimmerepisoden.

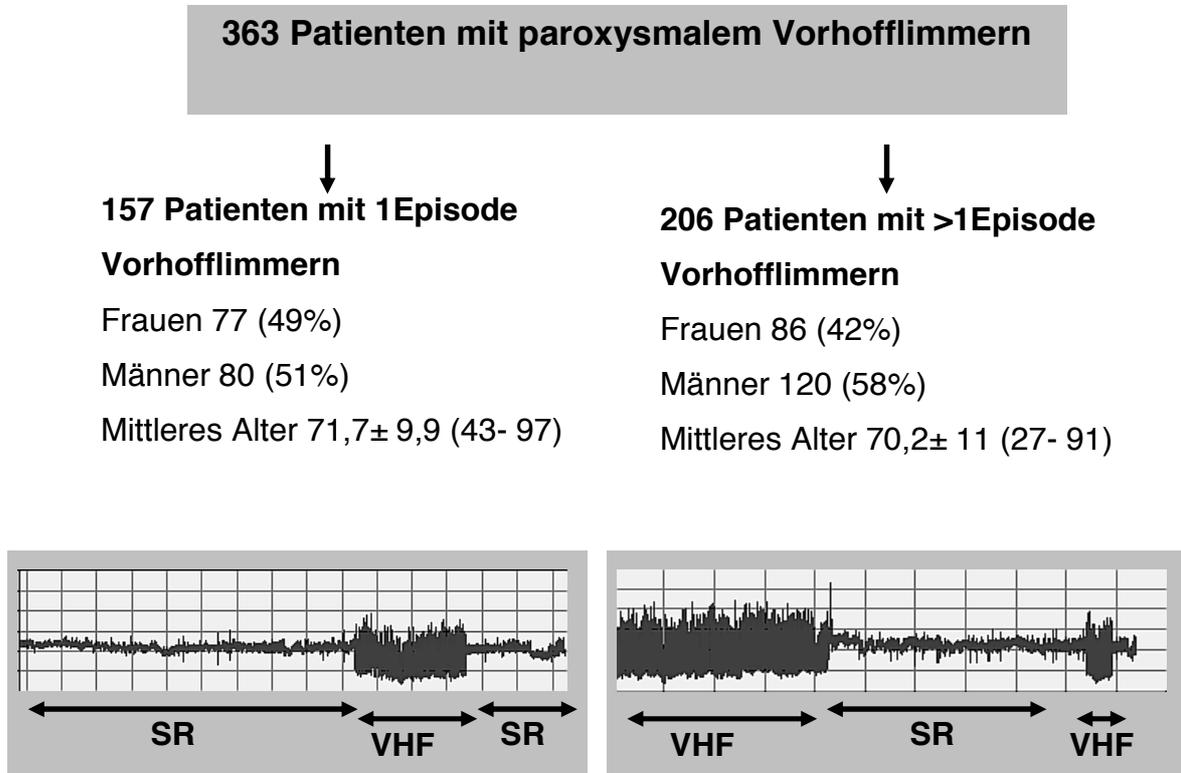


**Abbildung 21.** Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns (Onset Szenarien)

### 3.2.2 Patientenbezogene Verteilung der Induktionsmechanismen (Onset Szenarien)

Die vorangegangene Darstellung bezog sich auf die allgemeine Verteilung der Induktionsmechanismen aller 712 Episoden. Um die Entstehung von Vorhofflimmern einzelner Patienten zu analysieren, wurde nun geprüft, ob die verschiedenen Induktionsmechanismen eher einzeln oder in Kombination mit anderen Induktionsmechanismen auftreten. Von den 363 Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern zeigten 157 Patienten (43,3%) im Verlauf des 24-Stunden EKG´s eine einzelne Episode Vorhofflimmern. Bei 206 Patienten (56,7%) konnten mehr als eine Episode identifiziert werden. Von diesen Patienten hatten 63 Patienten zwei Vorhofflimmerepisoden, 25 Patienten drei Episoden und 118 Patienten mehr als drei Episoden. Diejenigen Patienten mit mehr als drei Vorhofflimmerepisoden zeigten im Mittel 17,5 Episoden. Der Vergleich beider

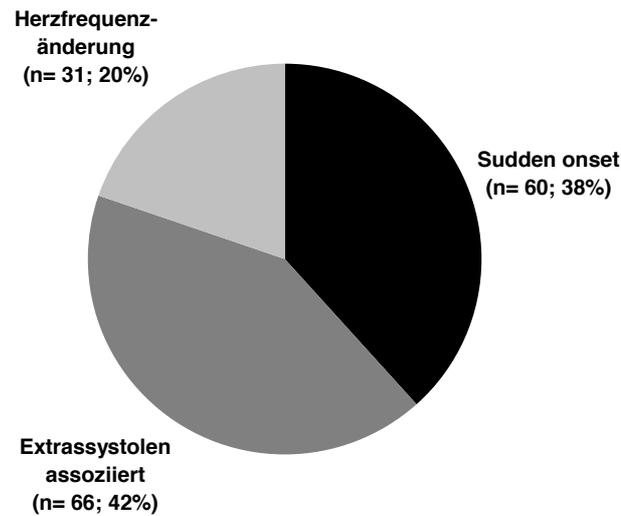
Patientengruppen bezüglich des mittleren Lebensalters und dem Geschlechterverhältnis Männer/ Frauen ist in Abbildung 22 dargestellt. Die Gruppen unterschieden sich hinsichtlich der dargestellten Kriterien kaum.



**Abbildung 22.** Darstellung der Patientengruppen mit einer beziehungsweise mehreren Vorhofflimmerepisoden und beispielhafte Tachogramme mit Sinusrhythmus und Vorhofflimmerepisoden (SR= Sinusrhythmus; VHF= Vorhofflimmern)

### 3.2.2.1 Patienten mit einer Episode Vorhofflimmern

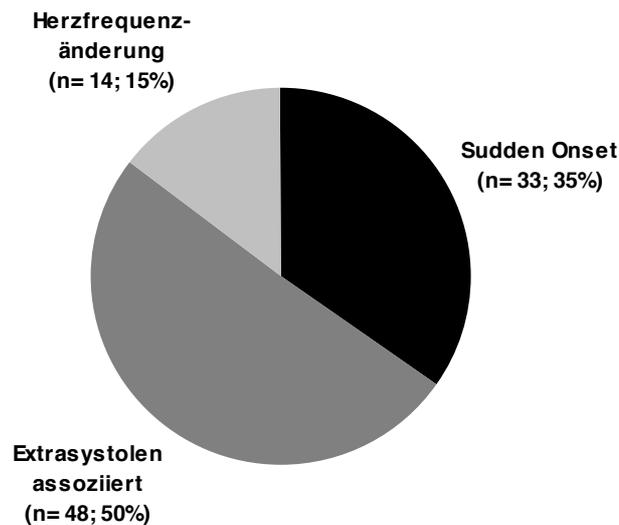
Die Abbildung 23 zeigt die Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit einer Vorhofflimmerepisode. Von den 157 Patienten wurden bei 42% der Patienten (n= 66) die Vorhofflimmerepisode durch einen extrasystolenassoziierten Induktionsmechanismus ausgelöst. Die Herzfrequenzänderung konnte bei 20% dieser Patienten (n= 31) als Induktor identifiziert werden. 38% der Patienten (n= 60) zeigten weder Extrasystolen noch Herzfrequenzänderungen vor dem Vorhofflimmerbeginn (Sudden onset).



**Abbildung 23.** Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit einer Episode Vorhofflimmern

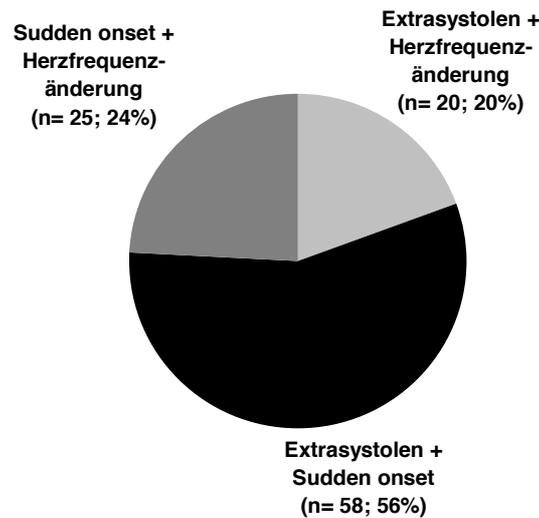
### 3.2.2.2 Patienten mit mehr als einer Episode Vorhofflimmern

Von den 206 Patienten mit mehr als einer Episode Vorhofflimmern hatten 46% der Patienten (n= 95) einen einheitlichen Induktionsmechanismus vor dem Auftreten des Vorhofflimmerns. Hierbei handelte es sich in 50% der Fälle (n= 48) um extrasystolenassoziierte Induktionsmechanismen. Die Herzfrequenzänderung kam bei 15% der Patienten (n= 14) als Induktor in Betracht. 35% der Patienten (n= 33) zeigten bei allen Episoden einen plötzlichen Vorhofflimmerbeginn ohne erkennbare Ursache (Sudden onset). Die Abbildung 24 präsentiert die Verteilung der Induktionsmechanismen der Patienten mit einheitlichem Induktionsmechanismus.



**Abbildung 24.** Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode und einheitlichem Induktionsmechanismus

54% der Patienten (n= 111) mit mehreren Vorhofflimmerepisoden zeigten vor den jeweiligen Episoden verschiedene Induktionsmechanismen. Induktionsmechanismen aus zwei der drei vordefinierten Gruppen waren bei 50% der Patienten (n= 103) auszumachen. Die Verteilung dieser Kombinationen zeigt Abbildung 25. In 56% der Fälle (n= 58) wurden bei diesen Patienten die Vorhofflimmerepisoden entweder durch Extrasystolen assoziierte Induktoren ausgelöst oder es kam zum plötzlichen Vorhofflimmerbeginn (Sudden onset). 24% der Patienten (n= 25) zeigten die Kombination des plötzlichen Vorhofflimmerbeginns (Sudden onset) mit einer Herzfrequenzänderung als möglichen Auslöser. Die Kombination der Herzfrequenzänderungen und Extrasystolen assoziierte Induktoren war bei 20% der Patienten (n= 20) ersichtlich.



**Abbildung 25.** Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns bei Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode und Kombination von zwei Induktionsmechanismen

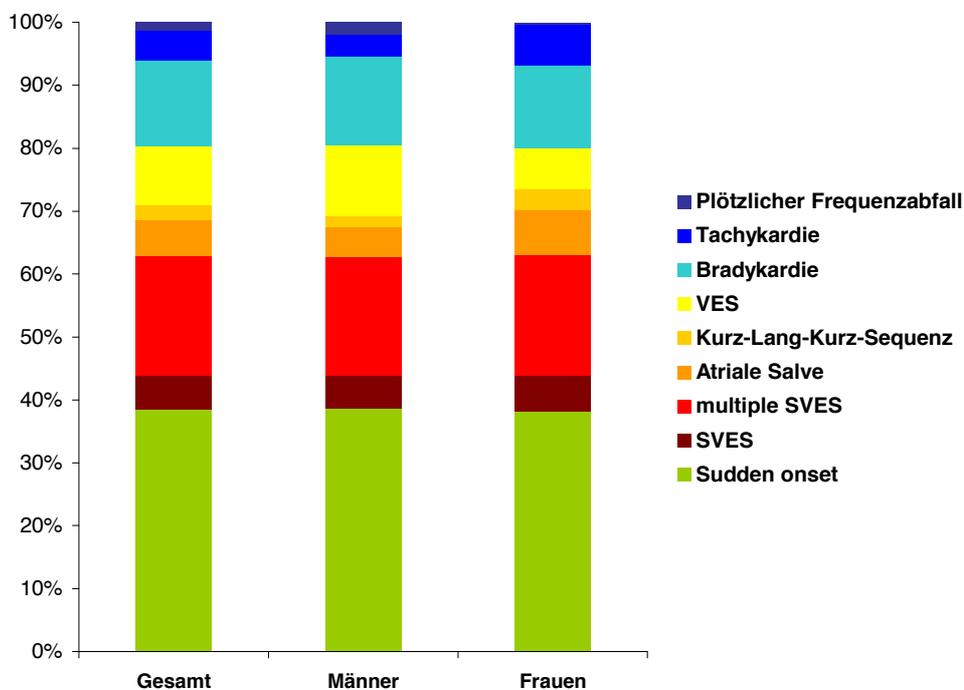
Bei 4% der Patienten (n= 8) waren alle drei Induktionsmechanismen, der Extrasystolen assoziierte Induktionsmechanismus, Herzfrequenzänderungen und der Sudden onset, vor den jeweiligen Vorhofflimmerepisoden erkennbar.

Patienten mit mehreren Vorhofflimmerepisoden zeigten neben einem einheitlichen Induktionsmechanismus häufig die Kombination von zwei Induktionsmechanismen. Dabei war die Kombination der Extrasystolen assoziierten Induktionsmechanismen mit dem plötzlichen Vorhofflimmerbeginn dominierend. Diese beiden Induktionsmechanismen sind auch als alleiniger Induktionsmechanismus sowohl bei Patienten mit einer als auch bei Patienten mit mehreren Vorhofflimmerepisoden vorherrschend.

Zusammenfassend hat die Analyse der Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns einzelner Patienten gezeigt, dass der plötzliche Vorhofflimmerbeginn sowohl bei Patienten mit einem Auslösemechanismus als auch bei Patienten mit verschiedenen Auslösemechanismen eine große Rolle spielt. So war bei 80% der Patienten mit der Kombination zweier Induktionsmechanismen der plötzliche Vorhofflimmerbeginn zu finden. 184 der 363 Patienten (50,7%) zeigten einen Sudden onset.

### 3.2.3 Einfluss des Geschlechts auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns

Um einen möglichen Einfluss des Geschlechts auf die Initiierung von Vorhofflimmern ausfindig zu machen, ist im Folgenden der Vergleich der Induktionsmechanismen für paroxysmales Vorhofflimmern zwischen Männern und Frauen dargestellt. Die Verteilung der Induktionsmechanismen aller Episoden ergab für beide Geschlechter ähnliche Verteilungsmuster. In Abbildung 26 sind geringe Unterschiede zwischen den Gruppen erkennbar. Der plötzliche Herzfrequenzabfall und die ventrikuläre Extrasystole vor dem Vorhofflimmerbeginn kamen bei den Männern im Verhältnis häufiger vor als bei den Frauen. Die Frauen wiederum zeigten verhältnismäßig häufiger einen tachykarden Sinusrhythmus vor dem Ereignis. Hier sei jedoch auf die kleine Anzahl der Ereignisse verwiesen. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Verteilung der Induktionsmechanismen bezüglich des Geschlechts. Die Tabelle 3 zeigt die absoluten Häufigkeiten der Induktionsmechanismen in den jeweiligen Gruppen und die Ergebnisse der statistischen Auswertung.



**Abbildung 26.** Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns im Vergleich Männer und Frauen

**Tabelle 3.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen im Vergleich Männer und Frauen und Ergebnisse der statistischen Auswertung (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,0056$  gilt als signifikant (\*); ns = nicht signifikant)

Induktionsmechanismus	Alle Episoden n= 712	Episoden der Männer n= 406	Episoden der Frauen n= 306	p-Wert	Signifikanz
<b>Sudden onset</b>	274	157	117	0,906	ns
<b>SVES</b>	38	21	17	0,822	ns
<b>Multiple SVES</b>	136	77	59	0,916	ns
<b>Atriale Salve</b>	41	19	22	0,155	ns
<b>Kurz-Lang-Kurz-Sequenz</b>	17	7	10	0,182	ns
<b>VES</b>	66	46	20	0,029	ns
<b>Bradykardie</b>	97	57	40	0,709	ns
<b>Tachykardie</b>	34	14	20	0,056	ns
<b>Plötzlicher Frequenzabfall</b>	9	8	1	0,086	ns

Betrachtet man nun wiederum die Vorhofflimmerepisoden pro Patient muss man zwischen den Patienten, die im Langzeit EKG eine Vorhofflimmerepisode aufweisen, und den Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode unterscheiden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die einzelnen Induktionsmechanismen den drei Hauptgruppen (der Extrasystolen assoziierte Induktionsmechanismus, die Herzfrequenzänderungen und der Sudden onset) untergeordnet.

Die Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns der Patienten mit einer Vorhofflimmerepisode zeigt keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. So waren die einzelnen Ereignisse in beiden Gruppen ähnlich verteilt. Der Extrasystolen assoziierte Induktionsmechanismus kam bei 45% der Frauen und 40% der Männer vor. Die Herzfrequenzänderungen vor dem Ereignis traten bei 19% der Frauen und 20% der Männer auf. 36% der Frauen und 40% der Männer zeigten keine Änderungen vor Vorhofflimmerbeginn (Sudden onset). Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden. Die Tabelle 4 präsentiert die absoluten Werte und die Ergebnisse der statistischen Berechnung.

**Tabelle 4.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich Männer und Frauen und Ergebnisse der statistischen Auswertung (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

Induktionsmechanismus	Alle Episoden N=157	Episoden der Männer n=80	Episoden der Frauen n=77	p-Wert	Signifikanz
<b>Extrasystolen assoziiert</b>	66	32	34	0,598	ns
<b>Herzfrequenzänderungen</b>	31	16	15	0,935	ns
<b>Sudden onset</b>	60	32	28	0,639	ns

Auch die Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode zeigten ein ähnliches Verteilungsmuster der Induktionsmechanismen. Ein einheitlicher Mechanismus kam bei 47% der Frauen und bei 46 % der Männer vor. Den größten Anteil mit 54% bei den Frauen und 47% bei den Männern hat bei beiden Geschlechtern der Extrasystolen assoziierte Induktionsmechanismus. Die Herzfrequenzänderungen waren bei Frauen in 18% und bei Männern in 13% der Fälle vorhanden, keine erkennbare Auslösemechanismen (Sudden onset) bei Frauen in 28% und bei Männern in 40% der Fälle. Auch hier konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt werden. Die Kombination von zwei verschiedenen Induktionsmechanismen machen sowohl bei Männern als auch bei Frauen 50% aus. 56% der Frauen und 55% der Männer zeigten hierbei die Kombination von Extrasystolen assoziierten Induktoren und dem plötzlichen Vorhofflimmerbeginn. Die Frauen hatten mit 31% häufiger die Kombination der Herzfrequenzänderung mit dem plötzlichen Vorhofflimmerbeginn als die Männer mit 18%. Bei den Männern kamen die Herzfrequenzänderungen häufiger in Kombination mit den Extrasystolen assoziierten Induktoren vor (27%). Bei Frauen war diese Kombination nur in 13% der Fälle ersichtlich. Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied. Die Kombination der drei Induktionsmechanismen war bei Männern und Frauen in etwa gleicher Häufigkeit vorzufinden (Frauen 3%, Männer 4%). Die Tabellen 5- 7 präsentieren die absoluten Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich Männer und Frauen und die Ergebnisse der statistischen Berechnung.

**Tabelle 5.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich Männer und Frauen und Ergebnisse der statistischen Auswertung: Häufigkeiten der Kombinationsmöglichkeiten (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

	Alle Episoden n= 206	Episoden der Männer n= 120	Episoden der Frauen n= 86	p- Wert	Signifikanz
<b>1Induktionsmechanismus</b>	95	55	40	0,854	ns
<b>2Induktionsmechanismen</b>	103	60	43	0,912	ns
<b>3Induktionsmechanismen</b>	8	5	3	1,000	ns

**Tabelle 6.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich Männer und Frauen und Ergebnisse der statistischen Auswertung: Häufigkeiten bei einheitlichem Induktionsmechanismus (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

Induktionsmechanismus	Alle Episoden n= 95	Episoden der Männer n= 55	Episoden der Frauen n= 40	p- Wert	Signifikanz
<b>Extrasystolen assoziiert</b>	66	26	22	0,501	ns
<b>Herzfrequenzänderungen</b>	31	7	7	0,501	ns
<b>Sudden onset</b>	60	22	11	0,340	ns

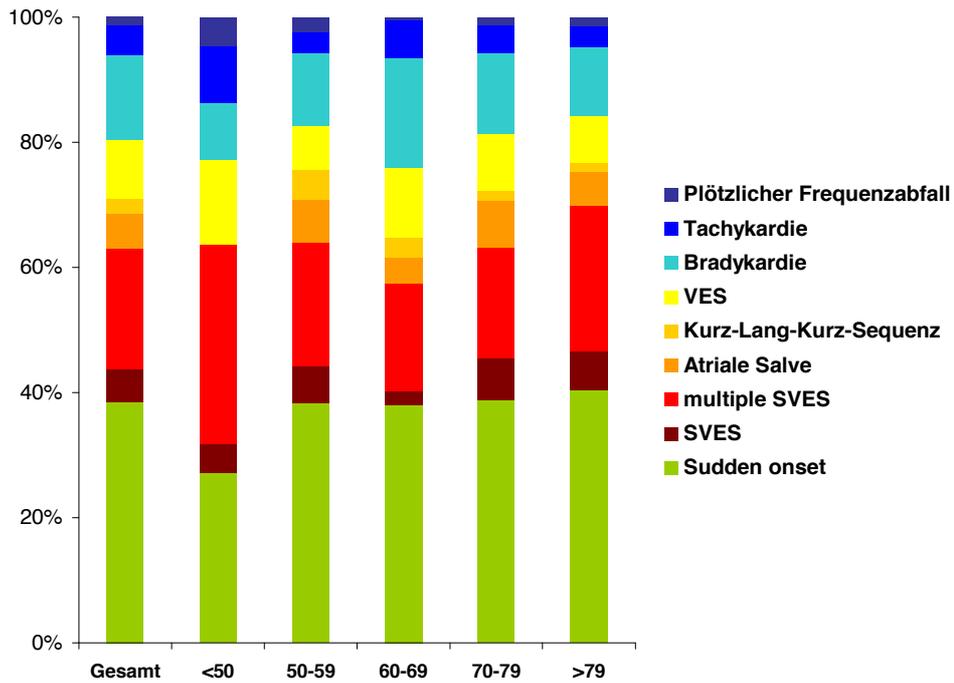
**Tabelle 7.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich Männer und Frauen und Ergebnisse der statistischen Auswertung: Häufigkeiten bei Kombination zweier Induktionsmechanismen (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

	Alle Episoden n= 103	Episoden der Männer n= 60	Episoden der Frauen n= 43	p- Wert	Signifikanz
<b>Extrasystolen assoziert+ Herzfrequenzänderung</b>	20	14	6	0,297	ns
<b>Extrasystolen assoziert+ Sudden onset</b>	58	31	27	0,387	ns
<b>Herzfrequenzänderung+ Sudden onset</b>	25	15	10	0,896	ns

Zusammenfassend sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bezüglich der Initiierung von paroxysmalem Vorhofflimmern erkennbar geworden.

### **3.2.4 Einfluss des Lebensalters auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns**

Unterschiede in der Initiierung von Vorhofflimmern zwischen den Altersgruppen könnten auf einen Einfluss des Lebensalters auf die Induktion hinweisen. Im Folgenden werden alle Induktionsmechanismen bezüglich des Alters des jeweiligen Patienten dargestellt. Hierzu wurden die Patienten gemäß ihrem Lebensalter in Dekaden eingeteilt. Aufgrund der sehr kleinen Anzahl der Patienten mit unter 50 Lebensjahren wurden diese zu einer „Dekade“ unter 50 Jahre zusammengefasst. Die Anzahl der Patienten über 79 Lebensjahren in dieser Studie ist ebenfalls klein. Daher wurden alle Patienten die älter als 79 Jahre sind zu einer „Dekade“ über 79 Jahre zusammengefasst. Die Abbildung 27 veranschaulicht die Verteilungsmuster der Induktionsmechanismen in den Altersgruppen. Die Verteilung der Induktionsmechanismen der Patienten unter 50 Jahre scheint sich von den Gruppen höheren Alters zu unterscheiden. Der Anteil multipler SVES ist höher und der Anteil der Sudden onset Episoden niedriger als die der Vergleichsgruppen höheren Alters. Die übrigen Altersgruppen zeigen ein ähnliches Verteilungsmuster der Induktionsmechanismen. Bei der statistischen Auswertung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen hinsichtlich der Induktionsmechanismen berechnet werden. Die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Gruppen und die Ergebnisse der statistischen Berechnungen sind in Tabelle 8 festgehalten.



**Abbildung 27.** Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns im Vergleich der verschiedenen Altersgruppen

**Tabelle 8.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen in den verschiedenen Altersgruppen und Ergebnisse der statistischen Auswertung (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,0056$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

<b>Induktionsmechanismus</b>	<b>Gesamt n= 712</b>	<b>&lt;50 n= 22</b>	<b>50-59 n= 86</b>	<b>60-69 n= 216</b>	<b>70-79 n= 242</b>	<b>&gt;79 n= 146</b>
<b>Sudden onset</b>		6	33	82	94	59
<b>p-Wert</b>	274	0,272 ns	0,982 ns	0,851 ns	0,887 ns	0,591 ns
<b>SVES</b>		1	5	7	16	9
<b>p-Wert</b>	38	1,000 ns	0,798 ns	0,101 ns	0,278 ns	0,618 ns
<b>Multiple SVES</b>		7	17	35	43	34
<b>p-Wert</b>	136	0,123 ns	0,867 ns	0,194 ns	0,516 ns	0,149 ns
<b>Atriale Salve</b>		0	6	9	18	8
<b>p-Wert</b>	41	0,631 ns	0,620 ns	0,229 ns	0,167 ns	0,871 ns
<b>Kurz-Lang-Kurz- Sequenz</b>		0	4	7	4	2
<b>p-Wert</b>	17	1,000 ns	0,138 ns	0,325 ns	0,444 ns	0,546 ns
<b>VES</b>		3	6	24	22	11
<b>p-Wert</b>	66	0,448 ns	0,434 ns	0,264 ns	0,906 ns	0,417 ns
<b>Bradykardie</b>		2	10	38	31	16
<b>p-Wert</b>	97	0,755 ns	0,565 ns	0,042 ns	0,650 ns	0,292 ns
<b>Tachykardie</b>		2	3	13	11	5
<b>p-Wert</b>	34	0,238 ns	0,787 ns	0,305 ns	0,837 ns	0,515 ns
<b>Plötzlicher Frequenzabfall</b>		1	2	1	3	2
<b>p-Wert</b>	9	0,247 ns	0,298 ns	0,207 ns	1,000 ns	1,000 ns

Neben der allgemeinen Verteilung der Induktionsmechanismen in den Altersgruppen können die Daten analog der vorangehenden geschlechtsspezifischen Analyse patientenbezogen untersucht werden. Hierbei wurde ebenso zwischen Patienten mit einer und Patienten mit mehr als einer

Vorhofflimmerepisode unterschieden. Die Tabellen 9- 12 präsentieren die absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Induktionsmechanismen der einzelnen Gruppen und die Ergebnisse der statistischen Auswertung. Weder bei den Patienten mit einer Vorhofflimmerepisode noch bei den Patienten mit mehr Episoden konnten statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Lebensalters gefunden werden. Die Verteilung der Induktionsmechanismen in der Gruppe der unter 50 Jährigen zeigt Abweichungen zu den anderen Altersgruppen. Es sei jedoch auf die kleinen Fallzahlen und die damit eingeschränkte Aussagekraft hingewiesen. Beispielsweise sind bei den Patienten unter 50 Jahre mit einer Vorhofflimmerepisode keine Herzfrequenzänderungen als Induktoren gefunden worden. Dieser Gruppe gehören jedoch nur zwei Patienten an. Des Weiteren konnte in dieser Altersgruppe bei Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode keine Kombination aller drei Induktionsmechanismen entdeckt werden. Diese Gruppe besteht nur aus sieben Patienten.

**Tabelle 9.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich verschiedener Altersgruppen und Ergebnisse der statistischen Auswertung (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

<b>Induktionsmechanismus</b>	<b>Gesamt n= 157</b>	<b>&lt;50 n= 2</b>	<b>50- 59 n= 16</b>	<b>60- 69 n= 47</b>	<b>70- 79 n= 55</b>	<b>&gt;79 n= 37</b>
<b>Extrasystolen assoziiert</b>		1	9	15	22	19
<b>p-Wert</b>	66	1,000 ns	0,224 ns	0,093 ns	0,704 ns	0,189 ns
<b>Herzfrequenzänderungen</b>		0	2	13	10	6
<b>p-Wert</b>	31	1,000 ns	0,740 ns	0,103 ns	0,718 ns	0,537 ns
<b>Sudden onset</b>		1	5	19	23	12
<b>p-Wert</b>	60	1,000 ns	0,600 ns	0,710 ns	0,495 ns	0,408 ns

**Tabelle 10.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich verschiedener Altersgruppen und Ergebnisse der statistischen Auswertung: Häufigkeiten der Kombinationsmöglichkeiten (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

	<b>Gesamt n= 206</b>	<b>&lt;50 n= 7</b>	<b>50- 59 n= 25</b>	<b>60- 69 n= 63</b>	<b>70- 79 n= 69</b>	<b>&gt;79 n= 42</b>
<b>1 Induktionsmechanismus</b>		3	8	33	31	20
<b>p-Wert</b>	95	1,000 ns	0,176 ns	0,319 ns	0,810 ns	0,703 ns
<b>2 Induktionsmechanismen</b>		4	16	28	36	19
<b>p-Wert</b>	103	0,775 ns	0,322 ns	0,425 ns	0,765 ns	0,736 ns
<b>3 Induktionsmechanismen</b>		0	1	2	2	3
<b>p-Wert</b>	8	1,000 ns	1,000 ns	1,000 ns	0,723 ns	0,194 ns

**Tabelle 11.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich verschiedener Altersgruppen und Ergebnisse der statistischen Auswertung: Häufigkeiten bei einheitlichem Induktionsmechanismus (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

<b>Induktionsmechanismus</b>	<b>Gesamt n= 95</b>	<b>&lt;50 n= 3</b>	<b>50- 59 n= 8</b>	<b>60- 69 n= 33</b>	<b>70- 79 n= 31</b>	<b>&gt;79 n= 20</b>
<b>Extrasystolen assoziiert</b>		2	4	17	14	11
<b>p-Wert</b>	48	0,688 ns	0,495 ns	0,434 ns	0,488 ns	0,550 ns
<b>Herzfrequenzänderungen</b>		0	2	6	5	1
<b>p-Wert</b>	14	1,000 ns	0,693 ns	0,307 ns	1,000 ns	0,323 ns
<b>Sudden onset</b>		1	2	10	12	8
<b>p-Wert</b>	33	1,000 ns	0,413 ns	0,985 ns	0,738 ns	0,493 ns

**Tabelle 12.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von Patienten mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode im Vergleich verschiedener Altersgruppen und Ergebnisse der statistischen Auswertung: Häufigkeiten bei Kombination zweier Induktionsmechanismen (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,05/3 = 0,017$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

<b>Induktionsmechanismus</b>	<b>Gesamt n= 103</b>	<b>&lt;50 n= 4</b>	<b>50- 59 n= 16</b>	<b>60- 69 n= 28</b>	<b>70- 79 n= 36</b>	<b>&gt;79 n= 19</b>
<b>Extrasystolen assoziiert+</b>		2	0	5	10	3
<b>Herzfrequenzänderung</b>	20	0,159	0,094	0,805	0,116	0,778
<b>p-Wert</b>		ns	ns	ns	ns	ns
<b>Extrasystolen assoziiert+</b>		1	11	13	22	11
<b>Sudden onset</b>	58	0,710	0,124	0,160	0,471	0,891
<b>p-Wert</b>		ns	ns	ns	ns	ns
<b>Herzfrequenzänderung+</b>		1	5	10	4	5
<b>Sudden onset</b>	25	0,609	0,228	0,288	0,081	1,000
<b>p-Wert</b>		ns	ns	ns	ns	ns

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass weder eindeutige Unterschiede zwischen den Altersgruppen noch ein einheitliches Muster für die Initiierung von Vorhofflimmern in den Altersgruppen erfasst werden konnte.

### 3.2.5 Vergleich der Induktionsmechanismen der Patienten anhand ihrer klinischen Charakterisierung

Die 363 Patienten stammen aus unterschiedlichen klinischen Bereichen der Universitätsklinik zu Lübeck. Patienten, die zum Zeitpunkt der Langzeit- EKG-Aufzeichnung nicht in der Kardiologie behandelt wurden, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit zu einer Patientengruppe zusammengefasst. Die Tabelle 13 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs. 197 der 363 Patienten waren stationär in der Kardiologie hospitalisiert, 34 Patienten wurden ambulant in der kardiologischen Poliklinik behandelt und 132 von den 363 Patienten stammen aus anderen stationären nicht kardiologischen Abteilungen. Das mittlere Alter der Patienten aus der kardiologischen Poliklinik ist etwa zehn Jahre niedriger als das der stationär betreuten Patienten. Bei dieser Patientengruppe ist, im Gegensatz zu einem in etwa ausgeglichenen Verhältnis

Männer/ Frauen der stationären Patienten, der Anteil der Frauen geringer als der der Männer.

**Tabelle 13.** Zusammensetzung des Patientenkollektivs anhand der klinischen Charakterisierung

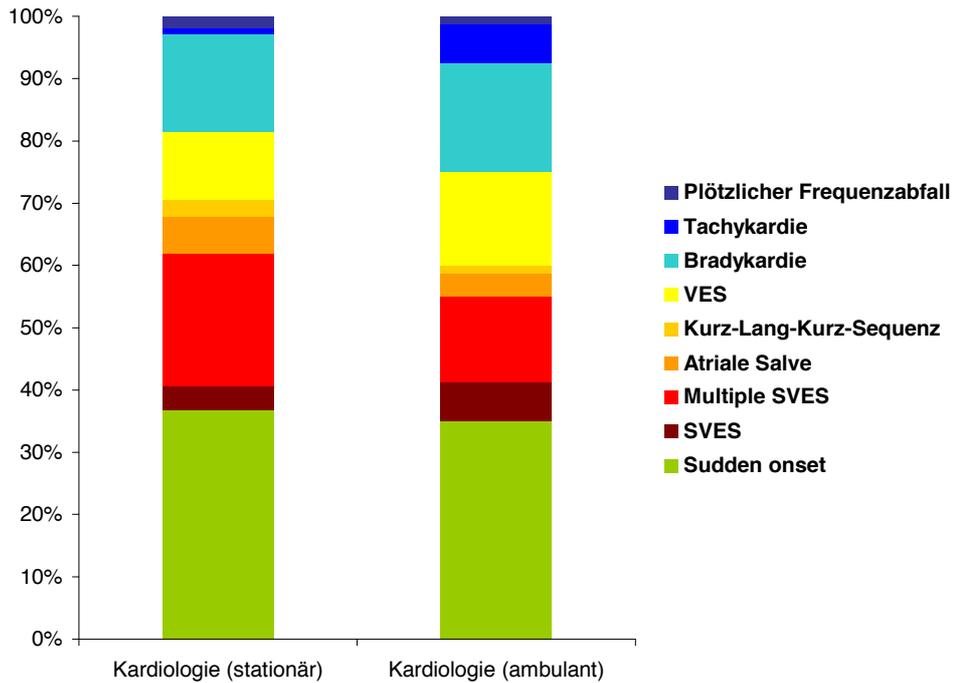
	<b>Patienten aus der Kardiologie (stationär)</b>	<b>Patienten aus der Kardiologie (ambulant)</b>	<b>Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken</b>
<b>Anzahl der Patienten gesamt</b>	n= 197	n= 34	n= 132
<b>Anteil der Frauen</b>	45,2% (n= 89)	32,4% (n= 11)	47,7% (n= 63)
<b>Anteil der Männer</b>	54,8% (n= 108)	67,6% (n= 23)	52,3% (n= 69)
<b>Alter</b>	71,9±10,4 (43- 97)	62,4±8 (42- 77)	71,8±10,4 (27- 91)

Im Folgenden soll beleuchtet werden ob diese Patientengruppen sich bezüglich der Induktion von Vorhofflimmern unterschieden. Dies könnte einen Hinweis auf einen Einfluss der Grund- und Begleiterkrankung oder der eingenommenen Medikamente auf die Initiierung von Vorhofflimmern geben.

### **3.2.5.1 Vergleich der Induktionsmechanismen von stationär und ambulant kardiologischen Patienten**

Die Abbildung 28 zeigt die Verteilung der Induktionsmechanismen der Vorhofflimmerepisoden stationärer und ambulanter kardiologischer Patienten. Der relative Anteil der Extrasystolen assoziierten Induktionsmechanismen der stationären kardiologischen Patienten ist mit 44,6% höher als der der ambulant kardiologischen Patienten mit 40%. Vergleicht man die Verteilung der einzelnen Induktionsmechanismen fällt auf, dass bei den stationären Patienten häufiger multiple supraventrikuläre Extrasystolen, atriale Salven und Kurz- Lang- Kurz Phänomene vor dem Vorhofflimmerbeginn auftraten. Die ambulanten Patienten zeigen einen größeren Anteil an einer einzelnen supraventrikulären und ventrikulären Extrasystole. Der relative Anteil der Herzfrequenzänderungen ist bei den ambulanten kardiologischen Patienten mit 25% höher als bei den stationär kardiologischen Patienten (18,6%). Dieser Unterschied spiegelt sich vor allem an der Tachykardie als Induktor wieder. Die Tachykardie kam bei ambulanten Patienten in 6% der Fälle als Induktionsmechanismus vor, bei den stationären

Patienten hingegen nur bei 1%. Der plötzliche Vorhofflimmerbeginn war sowohl bei den stationären als auch bei den ambulanten Patienten mit 36,9% bzw. 35% häufig. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte für keinen Induktionsmechanismus berechnet werden. Die Tabelle 14 enthält die absoluten Häufigkeiten der Induktionsmechanismen und die Ergebnisse der statistischen Auswertung.



**Abbildung 28.** Vergleich der Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns anhand der klinischen Charakterisierung: stationär und ambulant kardiologische Patienten

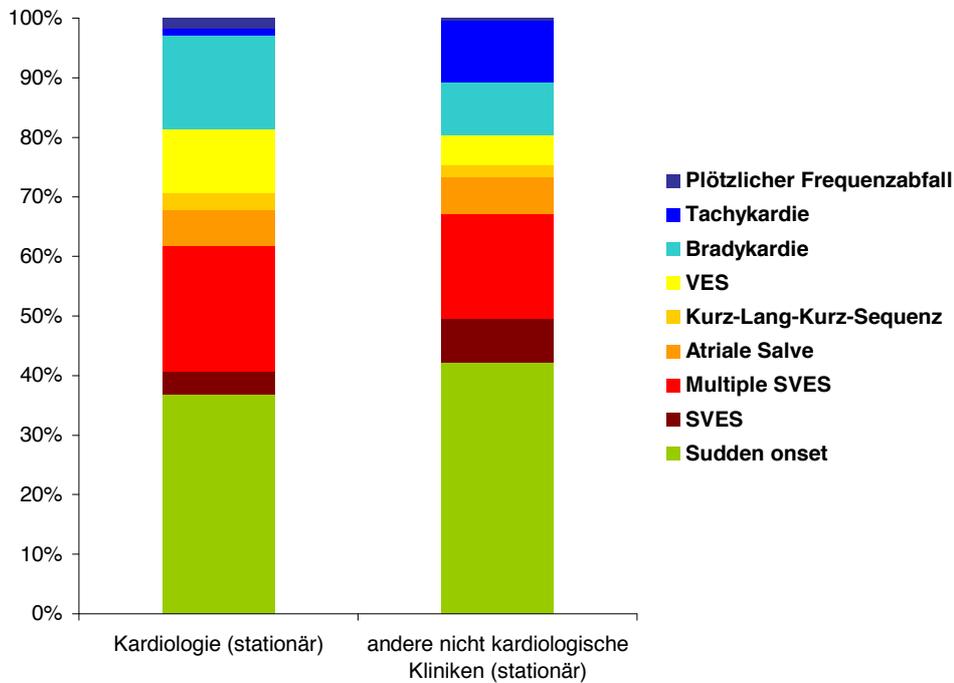
**Tabelle 14.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von stationär und ambulant kardiologischen Patienten und Ergebnisse der statistischen Auswertung (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,0056$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

Induktionsmechanismen	Episoden der Patienten aus der Kardiologie (stationär) n= 388	Episoden der Patienten aus der Kardiologie (ambulant) n= 80	p-Wert	Signifikanz
<b>Sudden onset</b>	143	28	0,754	ns
<b>SVES</b>	15	5	0,360	ns
<b>Multiple SVES</b>	82	11	0,132	ns
<b>Atriale Salven</b>	23	3	0,596	ns
<b>Kurz-Lang-Kurz-Sequenz</b>	11	1	0,700	ns
<b>VES</b>	42	12	0,287	ns
<b>Bradykardie</b>	61	14	0,693	ns
<b>Tachykardie</b>	4	5	0,009	ns
<b>Plötzlicher Frequenzabfall</b>	7	1	1,000	ns

### 3.2.5.2 Vergleich der Induktionsmechanismen von stationär kardiologischen Patienten und stationären Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken

Die Unterschiede der Patienten aus der Kardiologie (stationär) und der Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken (stationär) sind in der Abbildung 29 veranschaulicht. Bei den Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken ist der Anteil der Extrasystolen assoziierten Induktionsmechanismen niedriger als bei den stationär kardiologischen Patienten. Die Herzfrequenzänderungen vor Vorhofflimmerbeginn kamen in beiden Patientengruppen zu etwa gleichen Anteilen vor (Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken mit 19,7% und kardiologischen Patienten mit 18,6%). Die Tachykardie als Induktor war bei den Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken im Gegensatz zu den kardiologischen Patienten häufiger zu finden. Der plötzliche Vorhofflimmerbeginn kam mit 42,2% wiederum bei den Patienten aus anderen nicht kardiologischen

Kliniken häufiger vor als bei den stationär kardiologischen Patienten mit 36,9%. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur für die Tachykardie als Induktionsmechanismus berechnet werden. Die absoluten Häufigkeiten und die Ergebnisse der statistischen Berechnungen sind in der Tabelle 15 festgehalten.



**Abbildung 29.** Vergleich der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns anhand der klinischen Charakterisierung: Patienten aus der Kardiologie (stationär) und aus anderen nicht kardiologischen Kliniken

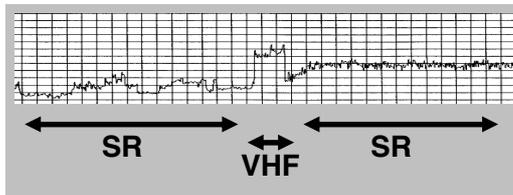
**Tabelle 15.** Absolute Häufigkeiten der Induktionsmechanismen von stationär kardiologischen Patienten und stationären Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken und Ergebnisse der statistischen Auswertung (das Signifikanzniveau wurde nach Bonferroni korrigiert:  $p < 0,0056$  gilt als signifikant (\*); ns= nicht signifikant)

<b>Induktionsmechanismen</b>	<b>Episoden der Patienten aus der Kardiologie (stationär) n= 388</b>	<b>Episoden der Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken (stationär) n= 244</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Signifikanz</b>
<b>Sudden onset</b>	143	103	0,179	ns
<b>SVES</b>	15	18	0,053	ns
<b>Multiple SVES</b>	82	43	0,281	ns
<b>Atriale Salven</b>	23	15	0,910	ns
<b>Kurz-Lang-Kurz-Sequenz</b>	11	5	0,613	ns
<b>VES</b>	42	12	0,010	ns
<b>Bradykardie</b>	61	22	0,015	ns
<b>Tachykardie</b>	4	25	<0,001	*
<b>Plötzlicher Frequenzabfall</b>	7	1	0,161	ns

### **3.3 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse**

Mithilfe der Vorhofarrhythmiediagnostik wurden 274 der 712 Vorhofflimmerepisoden als plötzlicher Vorhofflimmerbeginn ohne vorausgehende Herzfrequenz- oder Rhythmusänderungen, so genannter Sudden onset, identifiziert. Um einen möglichen Einfluss des neurovegetativen Nervensystems auf die Vorhofflimmerinitiierung ausfindig zu machen, wurde bei 147 dieser 274 Vorhofflimmerepisoden eine Herzfrequenzvariabilitätsanalyse des vorausgehenden Sinusrhythmus durchgeführt. Die restlichen 127 Episoden konnten nicht analysiert werden. Bei 33 Vorhofflimmerepisoden waren die 5 Minuten Sinusrhythmusabschnitte, die den reinen 20 Sinusrhythmusschlägen vorausgingen, durch zu viele Extrasystolen unterbrochen. Diese Episoden wurden aus der Analyse ausgeschlossen, um den Einfluss ektooper Schläge auf die HRV-Analyse gering zu halten. Bei den übrigen 94 Vorhofflimmerepisoden, die nicht ausgewertet werden konnten, war der vorausgehende Sinusrhythmusabschnitt zu kurz (<10 Minuten). Bei diesen Episoden wurde ein schneller Wechsel zwischen kurzanhaltendem Vorhofflimmern und Sinusrhythmus beobachtet. Die Abbildung 30 veranschaulicht die Vorgehensweise. Beispiele für ausgeschlossene Vorhofflimmerepisoden sind in den Abbildungen 31 und 32 dargestellt.

### 363 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (pAF)



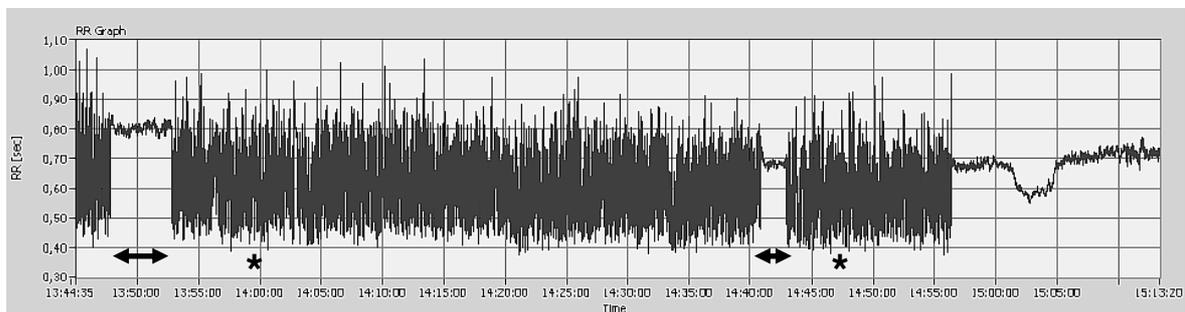
Identifikation der 712 Vorhofflimmerepisoden mit Dauer >1 Minute in den vorliegenden Langzeit-EKG's und Charakterisierung der Onset

#### Onset Szenarien

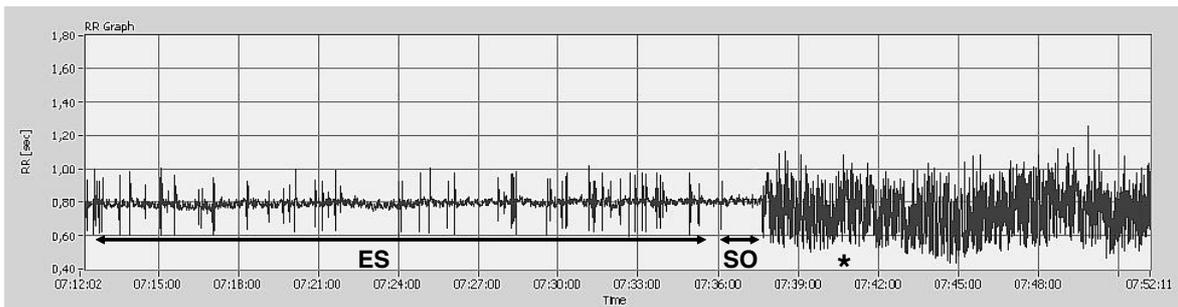
1. Extrasystolen assoziiert **2. Sudden onset n=274** 3. Herzfrequenzänderungen

147 Episoden: Herzfrequenzvariabilitätsanalyse (HRV)  
 127 Episoden: keine HRV  
 Ausschlussgründe: n= 33 viele Extrasystolen im vorausgehenden SR  
 n= 94 Sinusrhythmusabschnitt vor der Vorhofflimmerepisode zu kurz bzw. zu schneller Wechsel zwischen SR und VHF

**Abbildung 30.** Überblick der Auswahl der Vorhofflimmerepisoden für die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse; SR= Sinusrhythmus; VHF= Vorhofflimmern

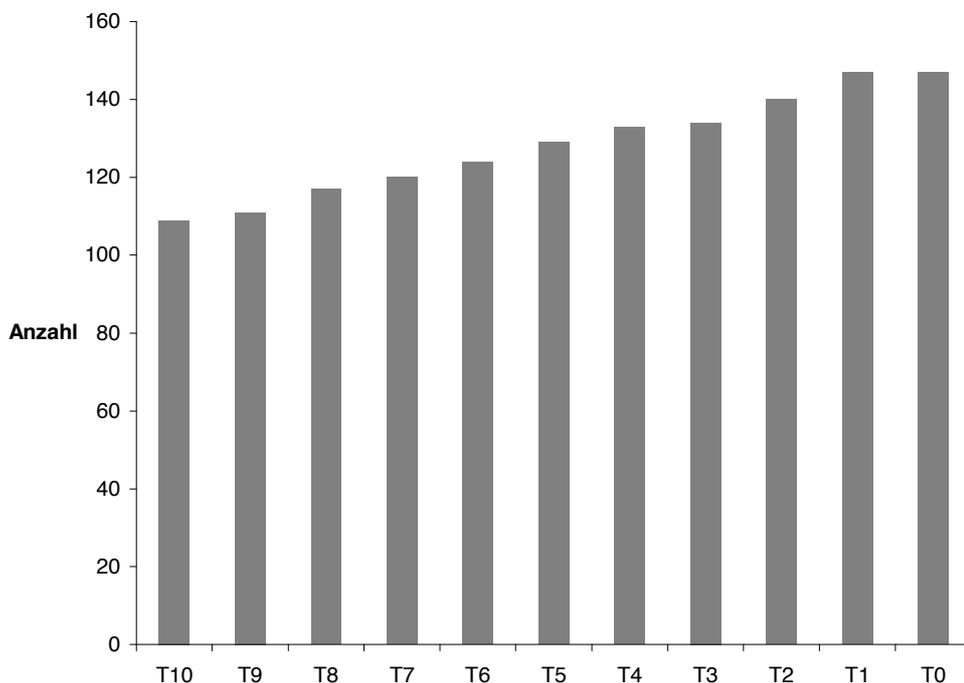


**Abbildung 31.** Tachogramm: Beispiel für ausgeschlossenen Vorhofflimmerepisoden aus der HRV Analyse aufgrund zu kurzer Sinusrhythmusabschnitte (<10 Minuten) vor der jeweiligen Vorhofflimmerepisode; Pfeile markieren der Vorhofflimmerepisode vorausgehende Sinusrhythmusabschnitte von fünf Minuten und zwei Minuten Länge ohne Herzfrequenz- oder Rhythmusänderungen, \*= Vorhofflimmerepisode



**Abbildung 32.** Tachogramm: Beispiel für ausgeschlossene Vorhofflimmerepisode aus der HRV Analyse aufgrund zu vieler atrialer Extrasystolen im vorausgehenden Sinusrhythmusabschnitt; ES= Sinusrhythmusabschnitt mit vielen einzelnen Extrasystolen, SO= Sudden onset: Sinusrhythmusabschnitt ohne Herzfrequenz- oder Rhythmusänderungen von anderthalb Minuten Länge, \* = Vorhofflimmerepisode

Abhängig von der Länge des vorausgehenden Sinusrhythmusabschnittes wurden bei den einzelnen Vorhofflimmerepisoden unterschiedlich viele 5 Minuten Abschnitte analysiert. In der Abbildung 33 und der Tabelle 16 sind die Anzahl der analysierten 5 Minuten Abschnitte dargestellt.



**Abbildung 33.** Übersicht über die Anzahl der analysierten 5 Minuten Abschnitte der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse

**Tabelle 16.** Anzahl der analysierten 5 Minuten Abschnitte der HRV

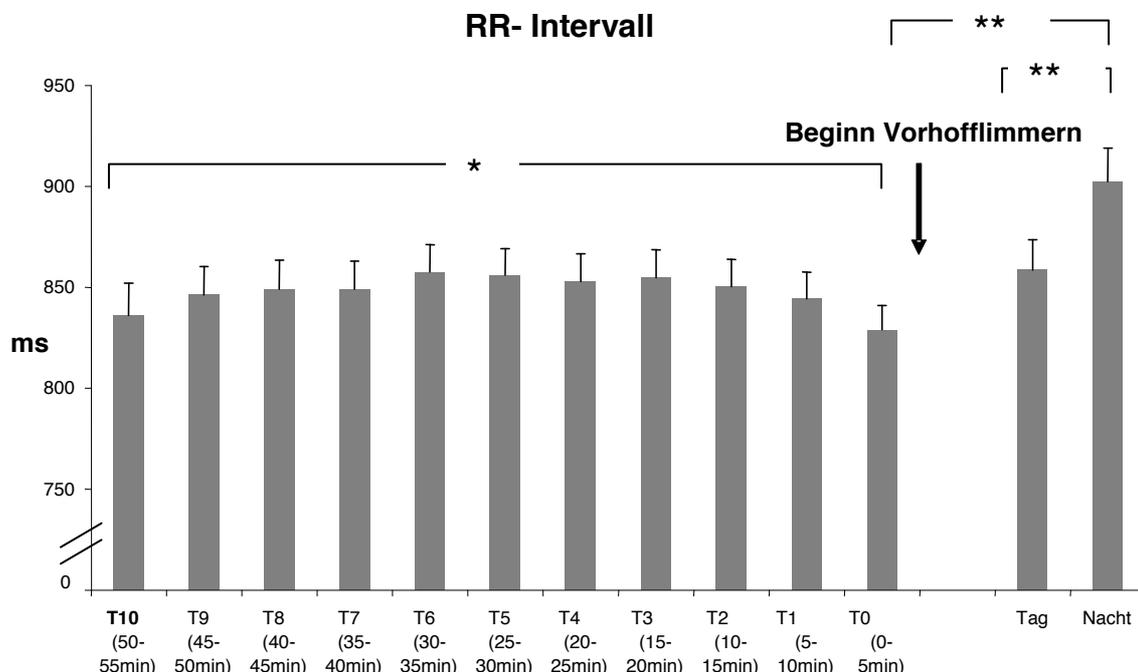
	<b>T10</b>	<b>T9</b>	<b>T8</b>	<b>T7</b>	<b>T6</b>	<b>T5</b>	<b>T4</b>	<b>T3</b>	<b>T2</b>	<b>T1</b>	<b>T0</b>
<b>Anzahl</b>	109	111	117	120	124	129	133	134	140	147	147

Die Abbildungen 34- 50 zeigen die Verläufe der Herzfrequenzvariabilitäts-Parameter vor dem Vorhofflimmerbeginn. Die Messzeitpunkte T10- 0 präsentieren die 5 Minuten Abschnitte der 55 Minuten Sinusrhythmus vor dem Vorhofflimmerbeginn. Jeder Messzeitpunkt stellt die Mittelwerte des jeweiligen HRV- Parameters eines 5 Minuten Abschnitt dar. Zum Vergleich dieser Messwerte mit Sinusrhythmusabschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden wurden weitere vier 5 Minuten Abschnitte, genannt A- D, der HRV Analyse unterzogen. Diese repräsentieren 5 Minuten Sinusrhythmusabschnitte am Tage und der Nacht, die keine Vorhofflimmerepisoden nach sich zogen. Der Messwert A liegt in der Zeit von 06- 12 Uhr und der Messzeitpunkt B in dem Zeitraum zwischen 12- 18 Uhr. Der Mittelwert dieser beiden Messwerte präsentiert den Tag. Der Messwert C liegt in der Zeit von 18- 24 Uhr und der Messwert D in der Zeit zwischen 24- 06 Uhr. Der Mittelwert der Messwerte C und D wird als Messwert der Nacht gewertet. Die Ergebnisse der einzelnen HRV- Parameter werden im Folgenden einzeln dargestellt. Die Mittelwerte $\pm$  Standardabweichung der Parameter und die Ergebnisse der statistischen Berechnungen sind in den Tabellen 19- 22 im Anhang abgebildet.

### 3.3.1 Der Zeitbereich (time domain)

#### 3.3.1.1 Das RR- Intervall (ms)

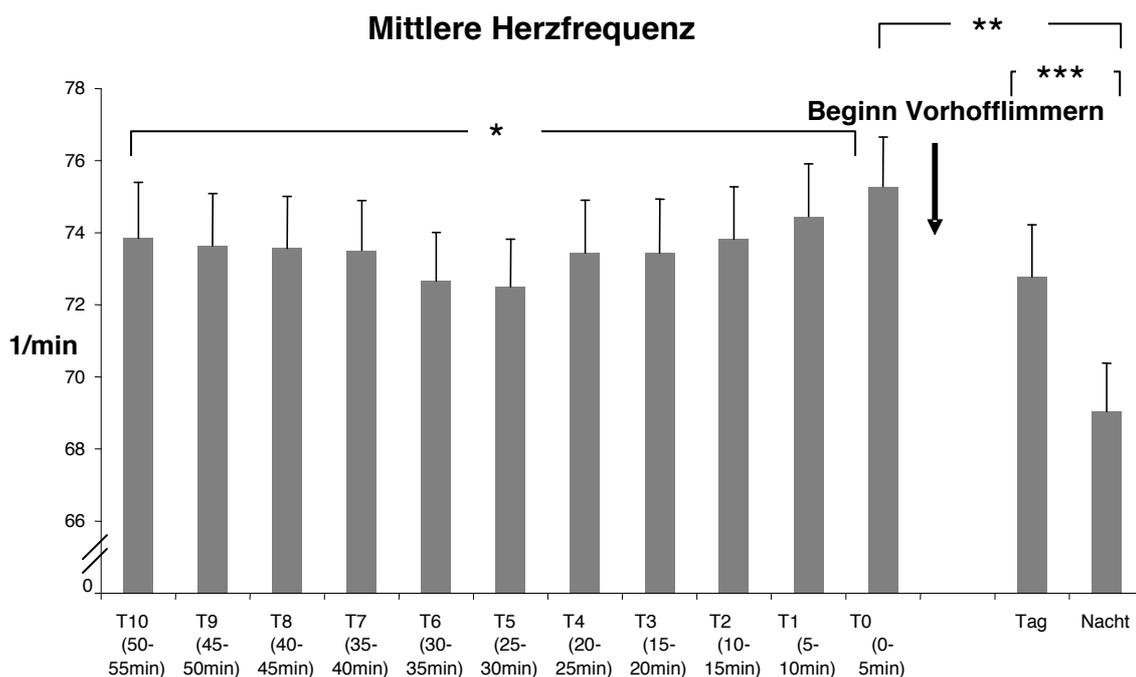
Der Verlauf der Messergebnisse des RR- Intervalls ist in Abbildung 34 dargestellt. Vor dem Vorhofflimmerereignis lässt sich ein Abfall der Mittelwerte des RR- Intervalls erkennen. Die statistische Auswertung ergab eine signifikante Änderung der Ergebnisse des Parameters im Verlauf der 55 Minuten vor dem Ereignis ( $p= 0,010$ ). Verglichen mit den Ergebnissen der Vergleichsgruppen am Tage und in der Nacht erscheinen alle Messwerte T10- T0 niedriger. Für den Messwert des Zeitpunktes T0 konnte ein signifikanter Unterschied zu dem in der Nacht bestimmten Werten ermittelt werden ( $p= 0,001$ ). Zwischen dem Messwert T0 und dem am Tage bestimmten Werten besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p= 0,085$ ). Das mittlere RR- Intervall in der Nacht ist erwartungsgemäß höher als das am Tage. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p= 0,001$ ).



**Abbildung 34.** Verlauf des mittleren RR- Intervalls der elf 5 Minuten Abschnitte vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit dem mittleren RR- Intervall der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

### 3.3.1.2 Die mittlere Herzfrequenz (1/min)

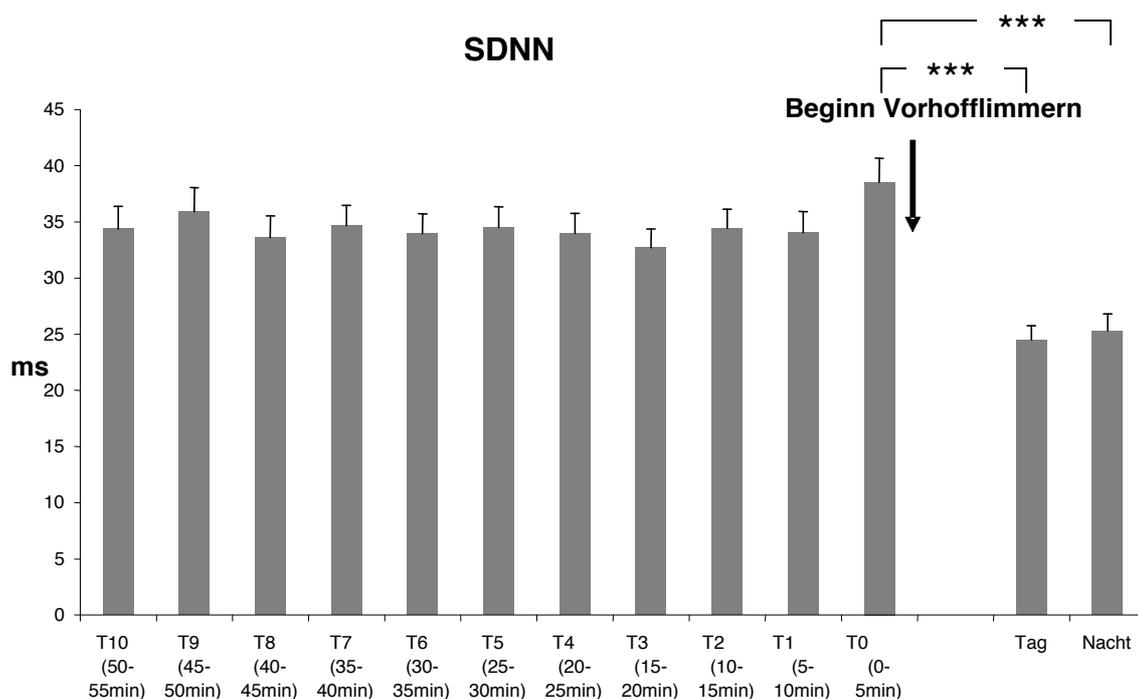
Analog dem mittleren RR- Intervall, das die mittlere Herzfrequenz reziprok abbildet, lässt sich in Abbildung 35 vor dem Vorhofflimmerereignis ein Anstieg der mittleren Herzfrequenz erkennen. Diese Änderung im Verlauf der 55 Minuten ist statistisch signifikant ( $p= 0,010$ ). Die Vergleichsgruppen am Tage und der Nacht zeigen im Mittel eine niedrigere Herzfrequenz als die vor dem Vorhofflimmerereignis bestimmten Zeitpunkte. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht zwischen den zum Zeitpunkt T0 bestimmten Werten und den in der Nacht bestimmten Werten ( $p= 0,001$ ). Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied zu dem am Tage bestimmten Werten ( $p= 0,170$ ). Die mittlere Herzfrequenz ist erwartungsgemäß in der Nacht signifikant niedriger als am Tage ( $p < 0,001$ ).



**Abbildung 35.** Verlauf der mittleren Herzfrequenz der elf 5 Minuten Abschnitte vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit der mittleren Herzfrequenz der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

### 3.3.1.3 SDNN (ms)

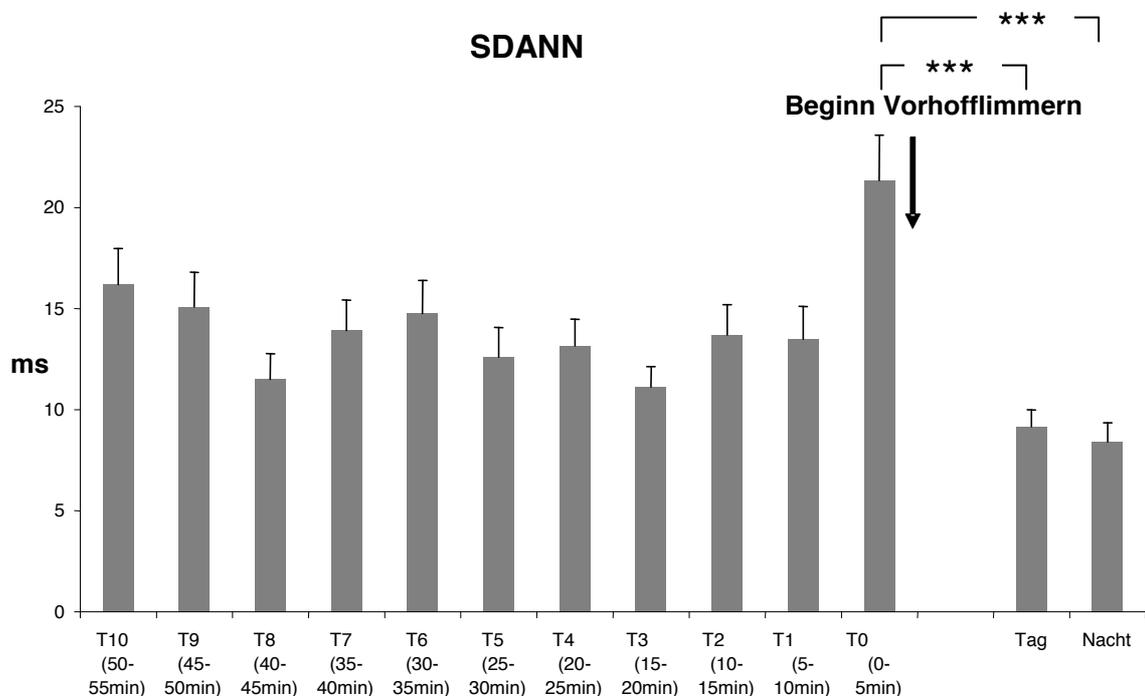
Betrachtet man den Verlauf der Mittelwerte der Messergebnisse der 5 Minuten Abschnitte 55 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn für den Parameter SDNN in der Abbildung 36, fällt ein Anstieg des mittleren SDNN Messergebnisses des Zeitpunktes T0 (5- 0 Minuten) vor dem Vorhofflimmerbeginn auf. Es konnte keine statistisch signifikante Änderung der Werte des Parameters bestimmt werden ( $p=0,638$ ). Im Vergleich zu den Mittelwerten am Tage und der Nacht sind die Werte vor dem Vorhofflimmerereignis deutlich erhöht. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten des Zeitpunktes T0 und den Werten der Vergleichsgruppen am Tage ( $p < 0,001$ ) und der Nacht ( $p < 0,001$ ). Die Vergleichsgruppen untereinander unterschieden sich nicht signifikant ( $p=0,992$ ).



**Abbildung 36.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des SDNN vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

### 3.3.1.4 SDANN (ms)

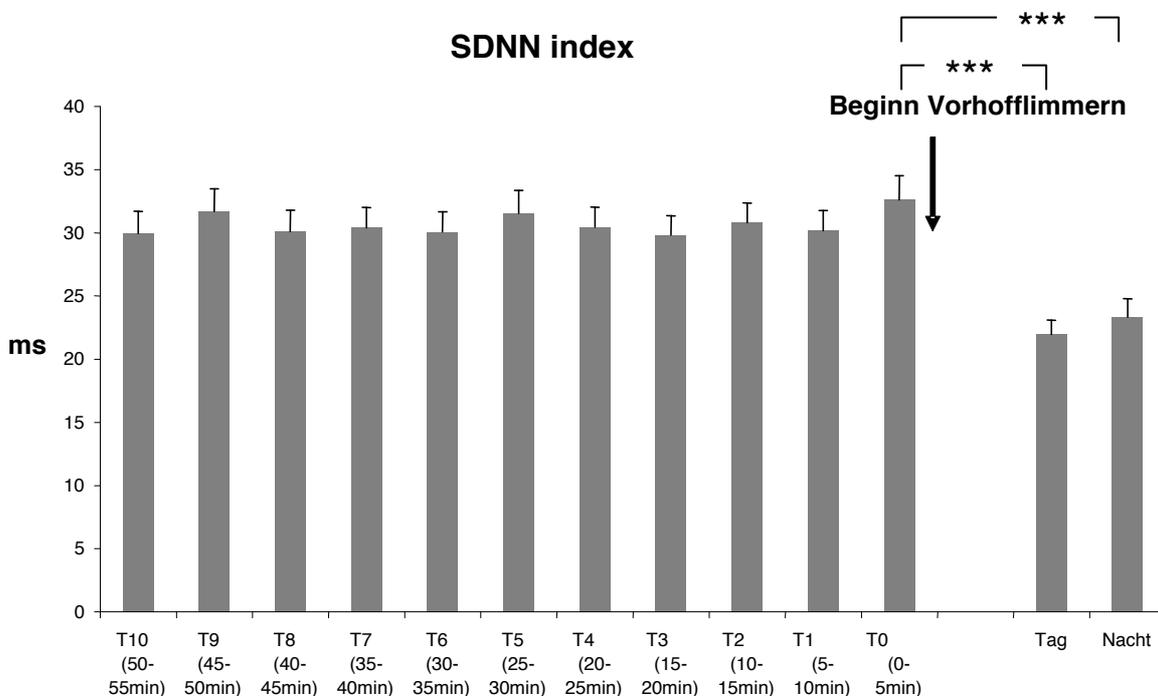
In Abbildung 37 lässt sich im Verlauf der Messergebnisse des Parameters SDANN ein Anstieg vor dem Vorhofflimmerereignis erkennen. Die Änderung im Verlauf der 55 Minuten ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,312$ ). Die Messwerte T10- T0 sind höher als die Messwerte der Vergleichsgruppen ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode. Die Werte des Zeitpunkte T0 sind statistisch signifikant höher als die am Tage ( $p<0,001$ ) und der Nacht ( $p<0,001$ ). Zwischen den Werten der Vergleichsgruppen besteht kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,386$ ).



**Abbildung 37.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des SDANN vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

### 3.3.1.5 SDNN index (ms)

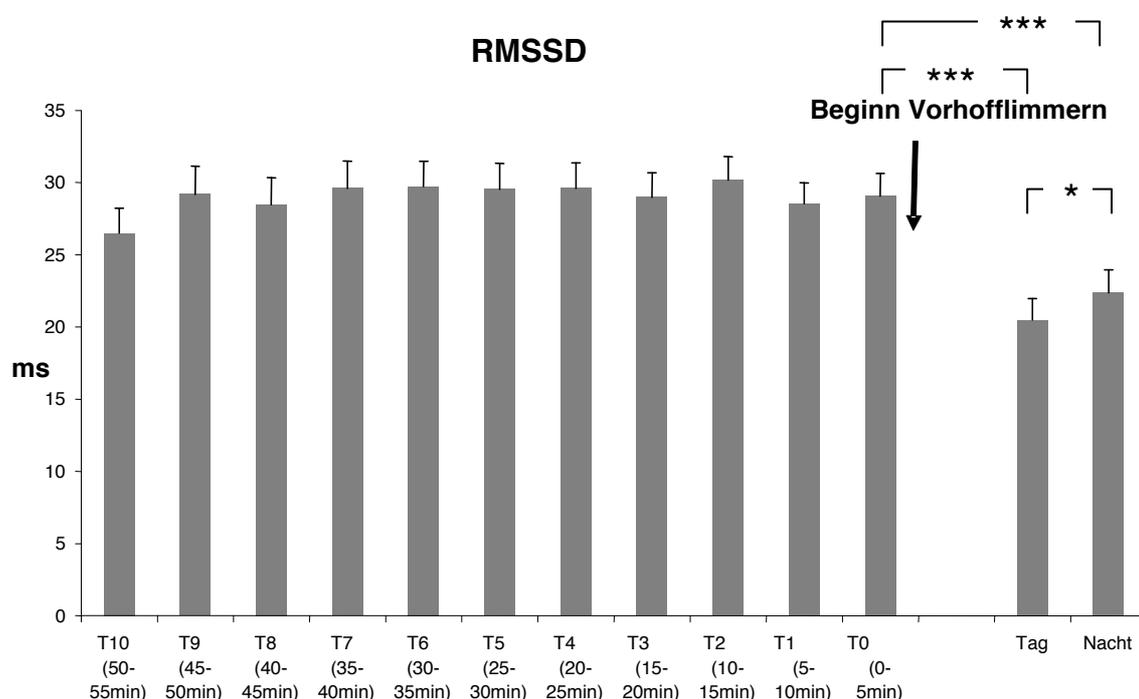
Der HRV Parameter SDNN index zeigt in Abbildung 38 wenige Schwankungen vor dem Vorhofflimmerereignis. Es konnte keine statistisch signifikante Änderung ermittelt werden ( $p=0,469$ ). Auffallend sind die erhöhten Werte der Zeitpunkte T10 bis T0 gegenüber den Vergleichsgruppen ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode. Die Werte zum Zeitpunkt T0 sind statistisch signifikant höher als die am Tage ( $p<0,001$ ) und die in der Nacht ( $p<0,001$ ). In der Nacht sind höhere Werte als am Tage ermittelt worden. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen ( $p=0,722$ ).



**Abbildung 38.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des SDNN index vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

### 3.3.1.6 RMSSD (ms)

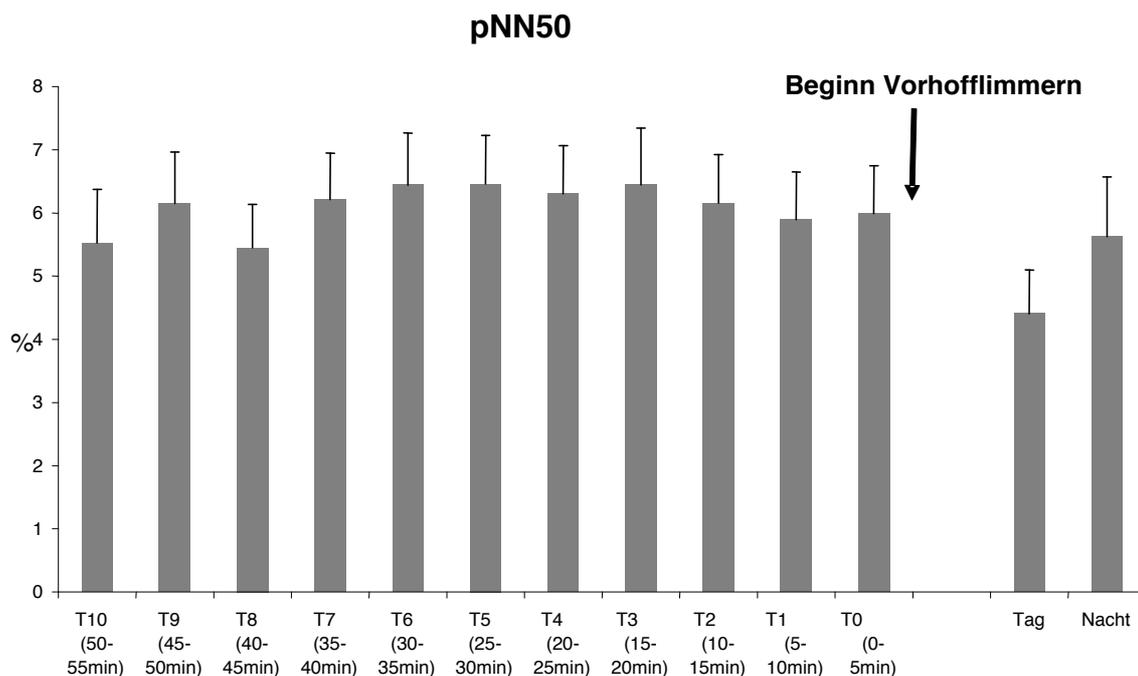
In Abbildung 39 wird erkennbar, dass sich die Messwerte des RMSSD Parameters im Verlauf der 55 Minuten nur wenigen Schwankungen unterliegen. Es besteht keine statistisch signifikante Änderung der Ergebnisse im Verlauf dieses Zeitraumes ( $p=0,696$ ). Die Messwerte der Vergleichsgruppen am Tage ( $p<0,001$ ) und der Nacht ( $p<0,001$ ) sind signifikant niedriger als in den letzten 5 Minuten vor dem Ereignis. In der Nacht konnten gegenüber der Messwerte am Tage signifikant höhere Werte ermittelt werden ( $p=0,041$ ).



**Abbildung 39.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des RMSSD vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

### 3.3.1.7 pNN50 (%)

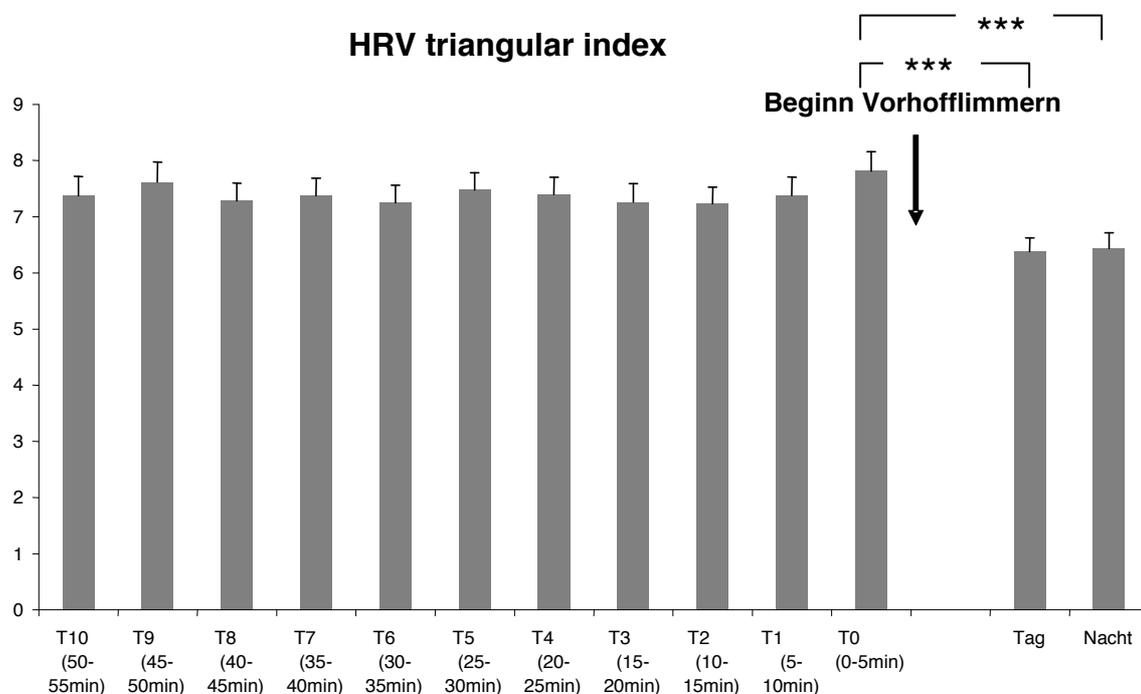
Die Mittelwerte der Messwerte des Parameters pNN50, die in Abbildung 40 dargestellt sind, unterliegen in den 55 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn kaum Schwankungen. Die statistische Auswertung ergab keine signifikante Änderung im Verlauf vor dem Ereignis ( $p=0,222$ ). Die Ergebnisse des Zeitpunktes T0 (5-0 Minuten) vor dem Vorhofflimmerereignis sind höher als die am Tage bestimmten Werte. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Ergebnissen des Zeitpunktes T0 und dem am Tage bestimmten Werten ( $p=0,061$ ) beziehungsweise den in der Nacht ermittelten Werten ( $p=0,191$ ). Die erhöhten Werte in der Nacht unterscheiden sich nicht signifikant von den niedrigeren Werten am Tage ( $p=0,100$ ).



**Abbildung 40.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des pNN50 vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

### 3.3.1.8 HRV triangular index

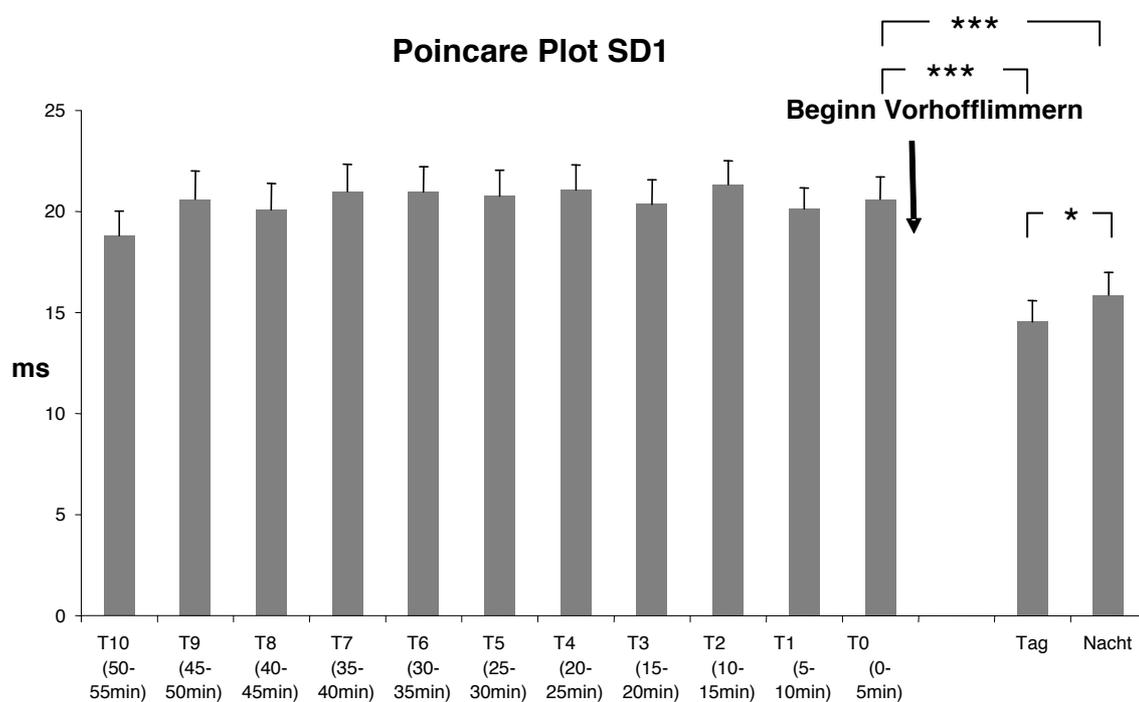
Der Verlauf der Messergebnisse des Parameters HRV triangular index ist in Abbildung 41 dargestellt. Es ist ein kleiner Anstieg vor dem Vorhofflimmerereignis zu erkennen. Die Änderungen der Messwerte im Verlauf der 55 Minuten sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,809$ ). Auffallend ist der Unterschied der Werte T10 bis T0 zu den Vergleichsgruppen. Die bestimmten Werte des Zeitpunktes T0 sind signifikant höher als die am Tage ( $p<0,001$ ) und der Nacht bestimmten Werte ( $p<0,001$ ). Zwischen den Vergleichsgruppen besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,723$ ).



**Abbildung 41.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des HRV triangular index vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

### 3.3.1.9 Poincare Plot- SD1

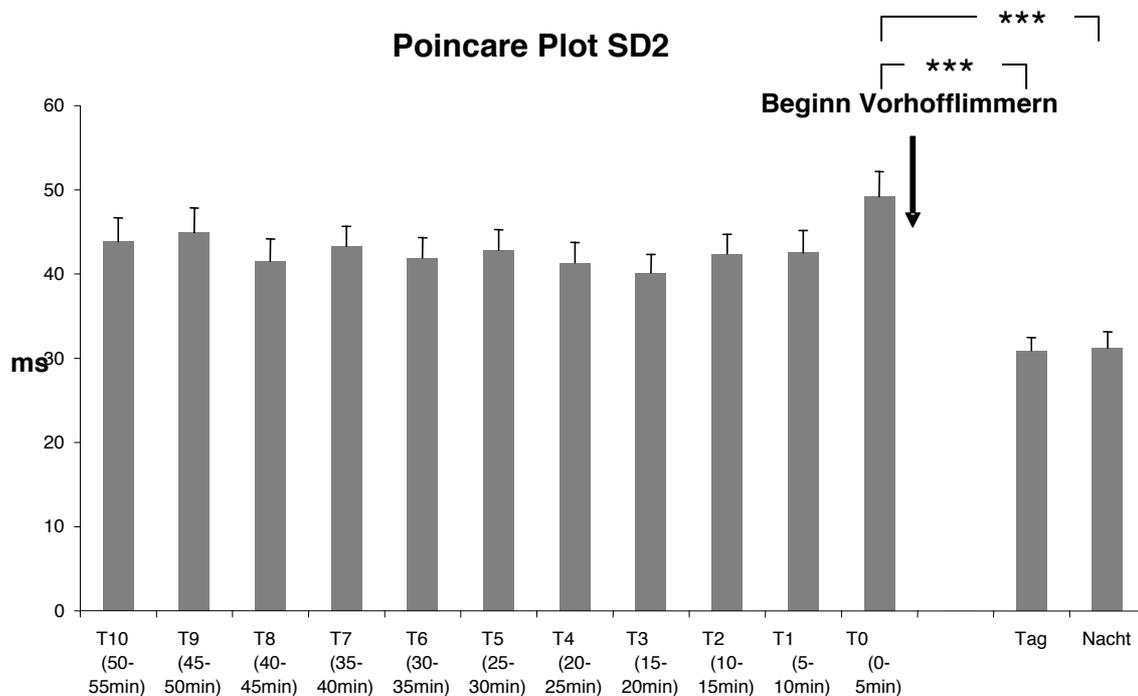
Die Messwerte des Parameters PPSD1 zeigen im Verlauf der 55 Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis keine deutlichen Schwankungen. Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied der Werte T10 bis T0 ( $p=0,605$ ). Die Ergebnisse dieses Parameters sind in Abbildung 42 veranschaulicht. Die Messwerte des Zeitpunktes T0 sind signifikant höher als die der Vergleichsgruppen am Tage ( $p<0,001$ ) und der Nacht ( $p<0,001$ ) ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode. Die Werte in der Nacht sind signifikant höher als die am Tage ( $p=0,037$ ).



**Abbildung 42.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des Poincare Plot SD1 vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

### 3.3.1.10 Poincare Plot- SD2

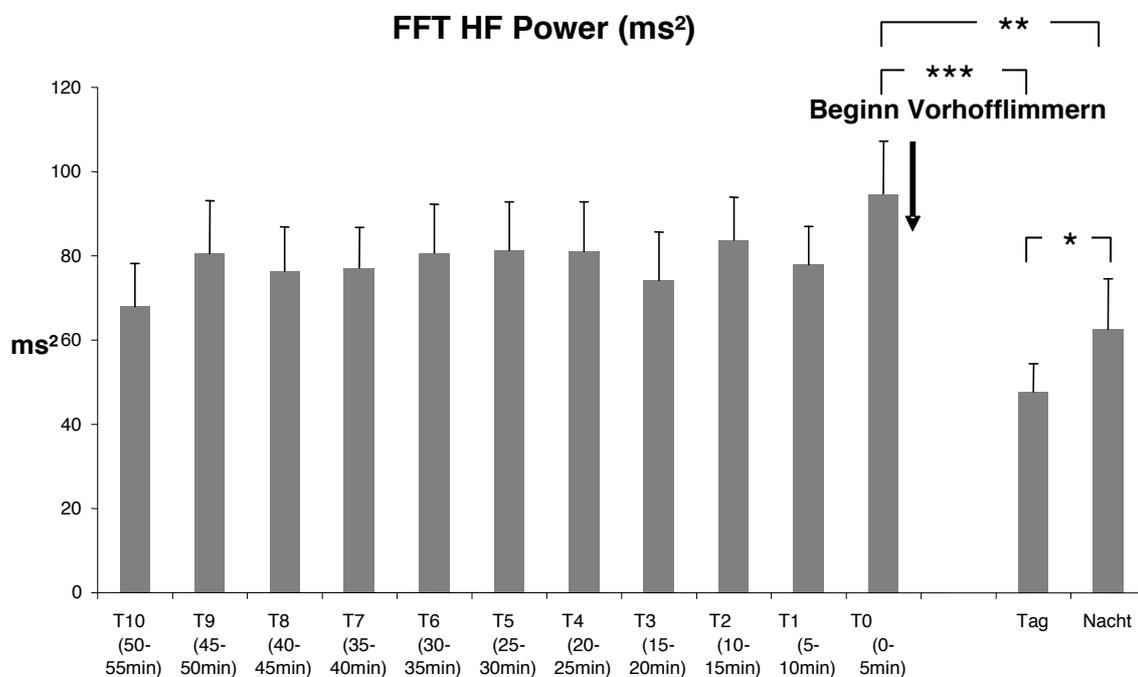
Betrachtet man in Abbildung 43 den Verlauf der Messergebnisse des Parameters PPSD2, fällt in Anstieg der Messwerte zum Zeitpunkt T0, d.h. 5- 0 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn auf. Die Änderungen im Verlauf der 55 Minuten vor dem Ereignis sind statistisch nicht signifikant ( $p= 0,517$ ). Alle Werte der Zeitpunkte T10 bis T0 liegen höher als die der Vergleichsgruppen ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten zum Zeitpunkt T0 und dem in der Nacht ( $p< 0,001$ ) und dem am Tage ( $p< 0,001$ ). Die Vergleichsgruppen untereinander unterscheiden sich nicht signifikant ( $p= 0,502$ ).



**Abbildung 43.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des Poincare Plot SD2 vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p< 0,05$ ; \*\*  $p< 0,01$ ; \*\*\*  $p< 0,001$ )

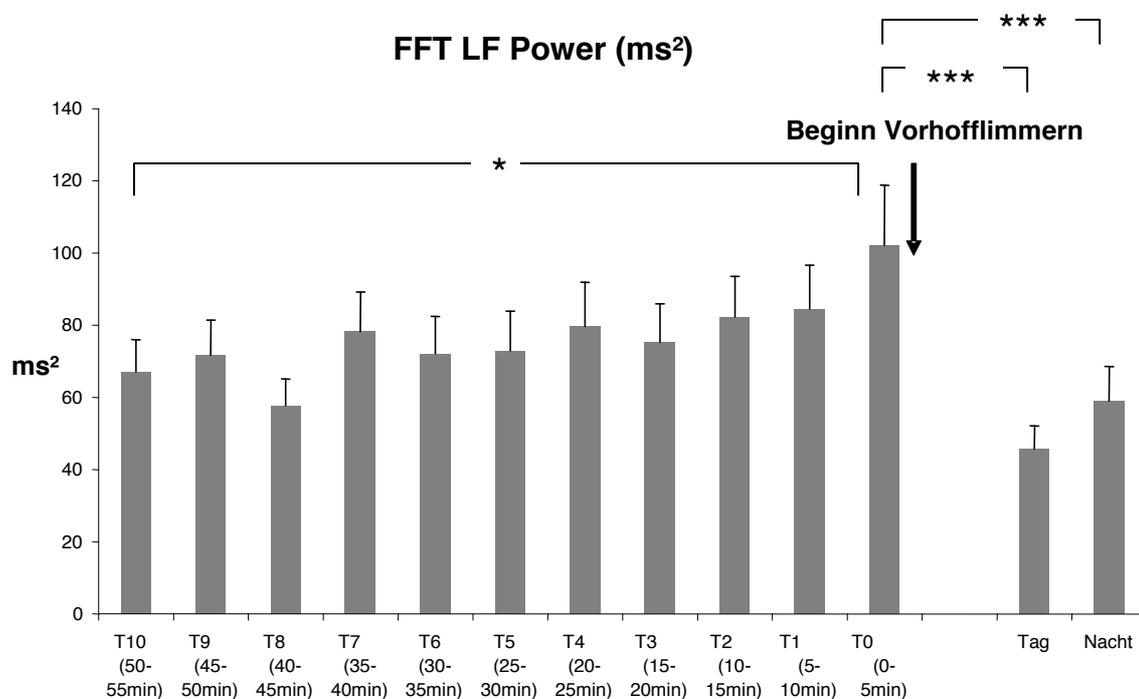
### 3.3.2 Der Frequenzbereich (frequency domain); FFT Modell

In der vorliegenden Studie wurden die Herzfrequenzvariabilitätsparameter mit der FFT Methode, dem nichtparametrischen Spektrum bestimmt. Die Parameter HF und LF sind sowohl in absoluten als auch in den normalisierten, d.h. relativen Werten, berechnet worden. Betrachtet man den Verlauf der Messergebnisse der 5 Minuten Abschnitte vor dem Vorhofflimmern für den Parameter HF in absoluten Werten in Abbildung 44 lässt sich ein kleiner Anstieg der Messwerte in dem 5 Minuten Abschnitt direkt vor dem Vorhofflimmern erkennen. Die Änderungen im Verlauf der 55 Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis sind statistisch nicht signifikant ( $p= 0,192$ ). Auffallend sind die erhöhten Werte gegenüber den Vergleichsgruppen ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode. Die Werte des Zeitpunktes T0 sind signifikant höher als die am Tage ( $p< 0,001$ ) und die in der Nacht ( $p= 0,002$ ) bestimmten Werte. Des Weiteren besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen. In der Nacht wurden höhere Werte beobachtet als am Tage ( $p= 0,016$ ).



**Abbildung 44.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte der FFT HF Power ( $\text{ms}^2$ ) vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p< 0,05$ ; \*\*  $p< 0,01$ ; \*\*\*  $p< 0,001$ )

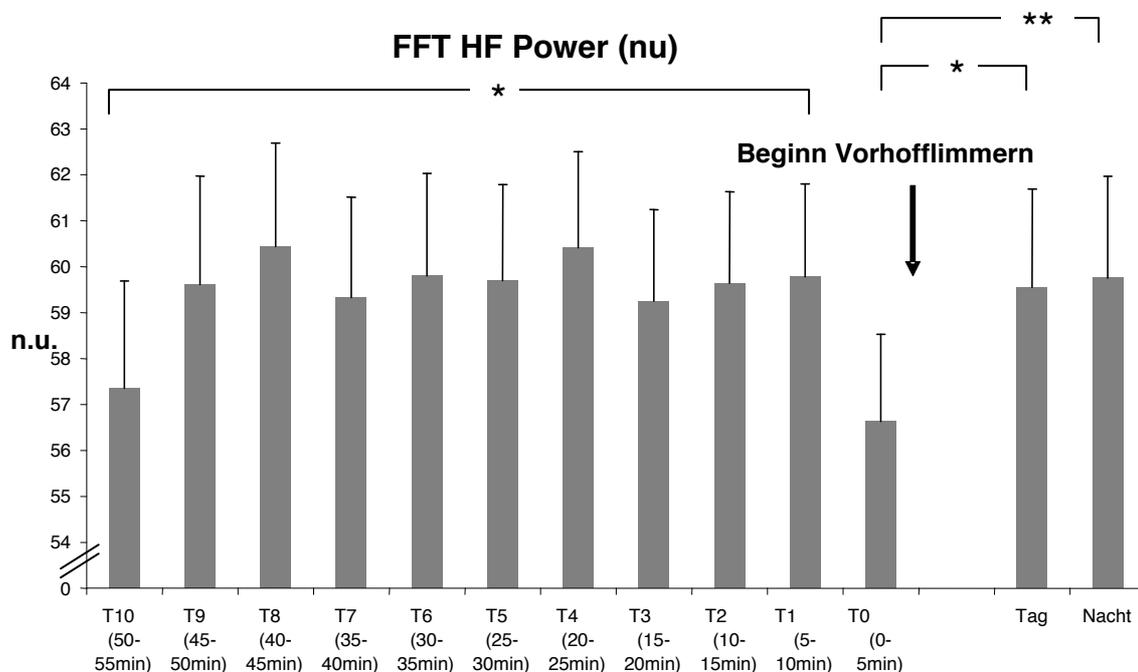
Der Verlauf der Messwerte des Parameters LF in absoluten Werten in Abbildung 45 zeigt einen stetigen Anstieg der Messwerte mit erhöhten Werten direkt vor dem Vorhofflimmerereignis. Die Änderungen der Messwerte im Verlauf der 55 Minuten sind statistisch signifikant ( $p=0,049$ ). Ähnlich den Ergebnissen des Parameters HF lassen sich gegenüber den Vergleichsgruppen ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode erhöhte Werte vor dem Ereignis erkennen. Die Messwerte des Zeitpunkte T0 sind statistisch signifikant höher als die am Tage ( $p<0,001$ ) und in der Nacht ( $p<0,001$ ) bestimmten Werten. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen konnte nicht ermittelt werden ( $p=0,188$ ). Am Tage sind niedrigere Werte als in der Nacht zu beobachten.



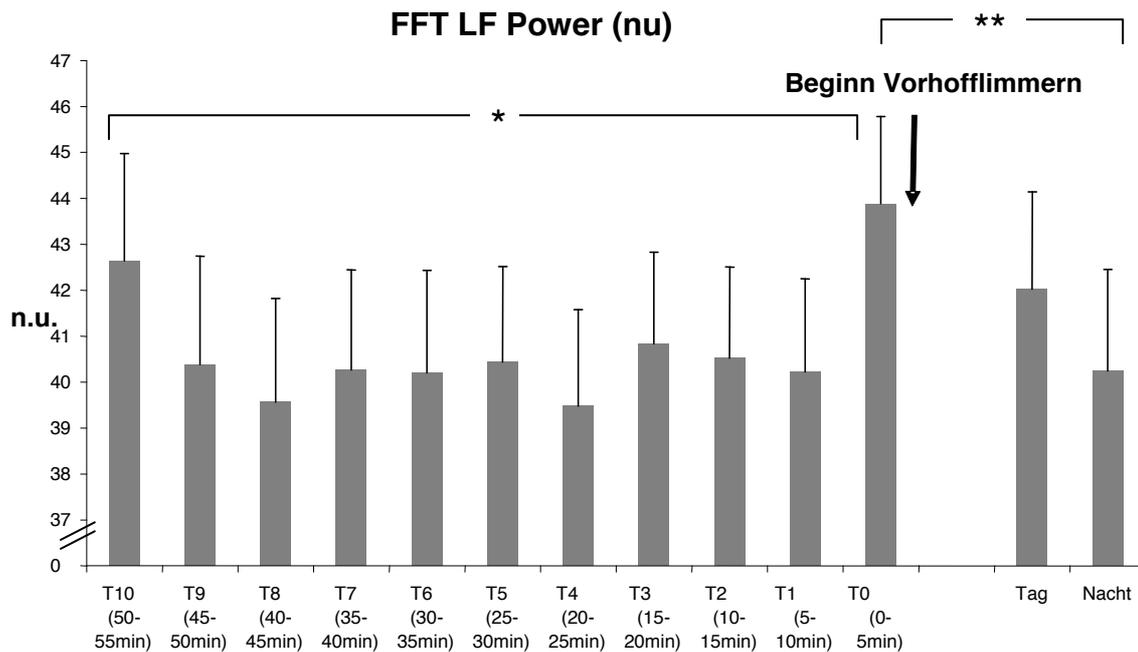
**Abbildung 45.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte der FFT LF Power ( $\text{ms}^2$ ) vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

Die Abbildungen 46 und 47 stellen die Verläufe der HF- und LF- Komponente in relativen Werten dar. Die HF- Komponente zeigt in Abbildung 46 direkt vor dem Vorhofflimmerereignis einen Abfall der Werte. Dementsprechend ist in der Abbildung 47 ein Anstieg der LF- Komponente vor dem Vorhofflimmerereignis zu beobachten. Sowohl die Änderungen der HF- Komponente in normalisierten Einheiten ( $p=0,034$ ) als auch die Änderungen der LF- Komponente in

normalisierten Einheiten ( $p= 0,032$ ) sind statistisch signifikant. Die Werte des Zeitpunktes T0 der HF- Komponente sind signifikant niedriger als die am Tage ( $p= 0,043$ ) als auch in der Nacht ( $p= 0,002$ ) ermittelten Werte. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen der HF- Komponente untereinander ( $p= 0,624$ ). Die erhöhten Werte vor dem Vorhofflimmerereignis der LF- Komponente sind signifikant höher als die in der Nacht ermittelten Werte ( $p= 0,002$ ). Die Werte am Tage sind nicht signifikant niedriger als direkt vor dem Vorhofflimmerereignis ( $p= 0,172$ ). Im Vergleich untereinander sind bei der LF- Komponente am Tage höhere Werte zu erkennen als in der Nacht. Statistisch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen diesen Gruppen ( $p= 0,330$ ).

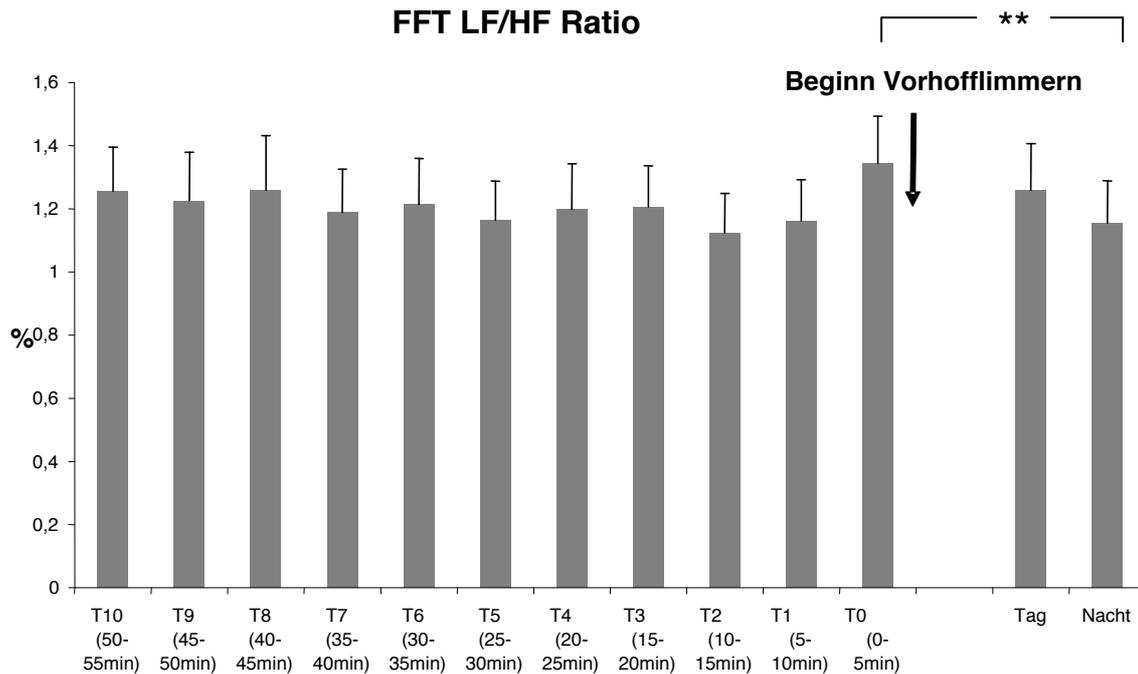


**Abbildung 46.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte der FFT HF Power (nu) vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn des Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )



**Abbildung 47.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte der FFT LF Power (nu) vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

Der Parameter FFT LF/HF Ratio stellt das Verhältnis der LF- zur HF- Komponente dar. In Abbildung 48 zeigt sich ein Anstieg der Messergebnisse fünf Minuten vor Vorhofflimmerbeginn. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Änderungen im Verlauf der 55 Minuten vor dem Ereignis ( $p = 0,052$ ). Verglichen mit den Ergebnissen der Messwerte in der Nacht sind die Werte zum Zeitpunkt T0 signifikant höher ( $p = 0,006$ ). Zu den am Tage bestimmten Werten besteht kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,369$ ). Vergleicht man die Ergebnisse der Vergleichsgruppen untereinander, fallen am Tage höhere Werte als in der Nacht auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,447$ ).



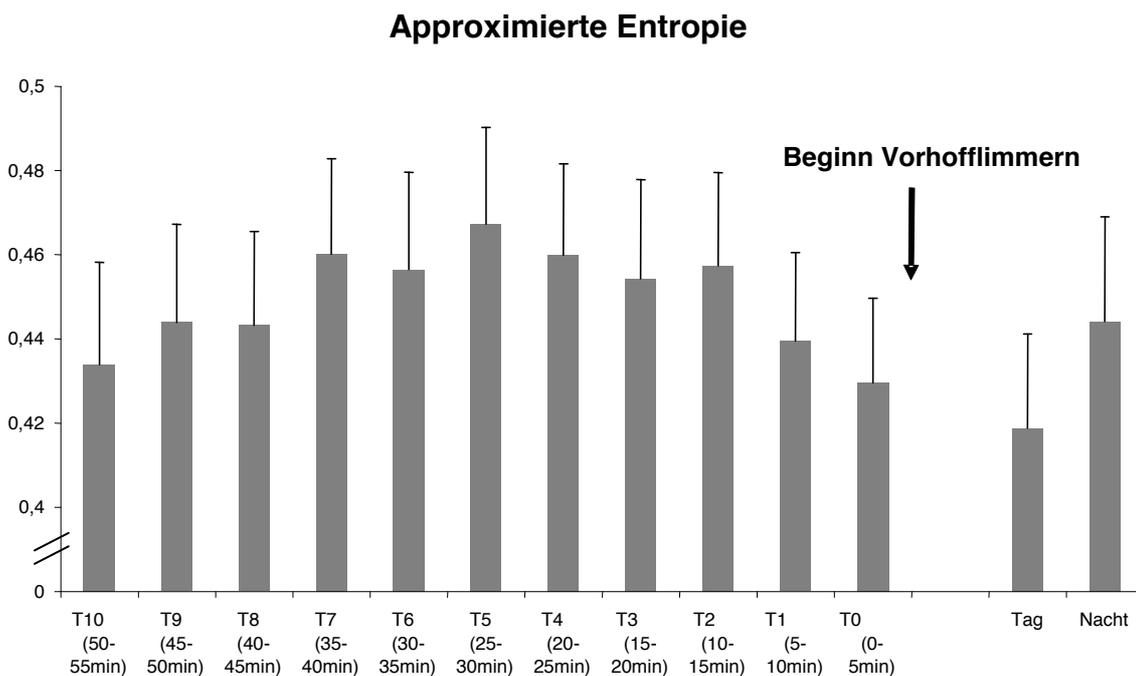
**Abbildung 48.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte der FFT LF/HF Ratio vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn des Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitten ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass sowohl die Werte der HF- als auch der LF- Komponente in absoluten Messwerten in der Zeit vor Vorhofflimmerbeginn ansteigen und gegenüber den Vergleichsgruppen ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode höher liegen. Betrachtet man den relativen Anteil der beiden Komponenten wird direkt vor dem Ereignis, d.h. in dem Zeitraum 5- 0 Minuten vor dem Vorhofflimmern ein Anstieg der LF- und Abfall der HF- Komponente deutlich. Im Verhältnis zueinander (LF/HF Ratio) ist ein kleiner Anstieg der LF Komponente erkennbar.

### 3.3.3 Die nichtlinearen Methoden

#### 3.3.3.1 Approximierte Entropie

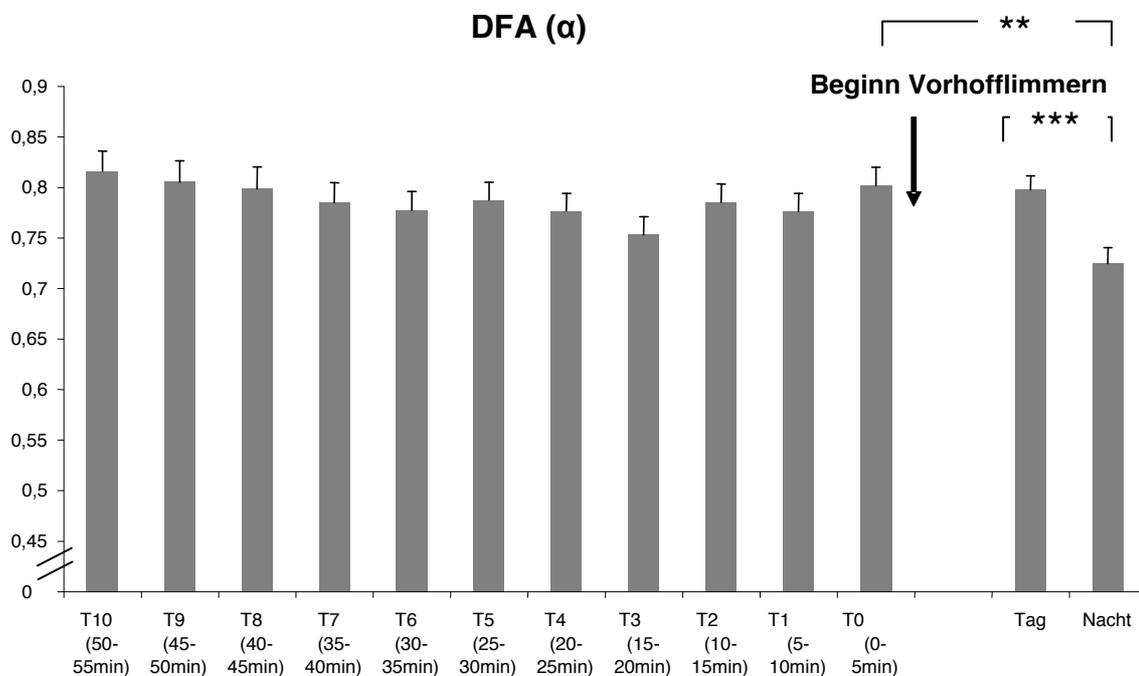
Der Verlauf der Messergebnisse des Parameters Entropie in Abbildung 49 zeigt zunächst einen Anstieg der Werte von T10 bis T5 und dann einen Abfall bis kurz vor dem Vorhofflimmerbeginn. Die Änderungen der Werte im Verlauf sind statistisch nicht signifikant ( $p=0,667$ ). Betrachtet man die Vergleichsgruppen am Tage und der Nacht fallen höhere Werte in der Nacht als am Tage auf. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant ( $p=0,616$ ). Der Vergleich der Werte des Zeitpunktes T0 und der Werte des Tages ( $p=0,134$ ) und der Nacht ( $p=0,341$ ) ergaben keine signifikanten Unterschiede.



**Abbildung 49.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte der Approximierten Entropie vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

### 3.3.3.2 DFA ( $\alpha$ )

In Abbildung 50 wird erkennbar, dass sich die Messergebnisse des Parameters DFA ( $\alpha$ ) im Verlauf der 55 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn kaum verändern. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Messergebnissen der Zeitpunkte T10 bis T0 im Verlauf ( $p=0,122$ ). Im Vergleich zu den am Tag ermittelten Werten besteht kein signifikanter Unterschied ( $p=0,485$ ). Die Werte, die in der Nacht bestimmt wurden, liegen hingegen signifikant niedriger ( $p=0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Vergleichsgruppen untereinander ist statistisch signifikant ( $p<0,001$ ). Die Werte am Tage sind im Mittel höher als die in der Nacht.



**Abbildung 50.** Verlauf der Mittelwerte der elf 5 Minuten Abschnitte des DFA ( $\alpha$ ) vor dem Vorhofflimmerbeginn bis zum Beginn der Rhythmusstörung und Vergleich mit den Mittelwerten der 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisoden am Tage und der Nacht: Mittelwerte  $\pm$  SEM (\*  $p<0,05$ ; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\*  $p<0,001$ )

## 4 Diskussion

### 4.1 Vorhofarrhythmiediagnostik

#### 4.1.1 Induktionsmechanismen (Verteilung der Onset Szenarien)

Die Charakterisierung der Onset Szenarien vor Beginn des paroxysmalen Vorhofflimmern (pAF) zeigt zum Einen, dass neben dem bereits in vielen Studien beschriebenen extrasystolenassoziierten Triggermechanismus (Hnatkova, Waktare et al. 1998; Waktare, Hnatkova et al. 2001; Jensen, Haarbo et al. 2004; Hoffmann, Sulke et al. 2006; Vincenti, Brambilla et al. 2006) der plötzliche Vorhofflimmerbeginn ohne vorangehende Ektopien, der Sudden onset, eine entscheidende Rolle spielt. So waren bei 38,5% aller analysierten Episoden weder Herzfrequenz- noch Rhythmusänderungen vor dem Vorhofflimmerbeginn erkennbar. Insgesamt zeigten 50,7% der Patienten (n= 184) einen plötzlichen Vorhofflimmerbeginn. Ein Sudden onset war, neben dem Extrasystolen assoziierten Induktor, sowohl als alleiniger Induktionsmechanismus bei Patienten mit einer Vorhofflimmerepisode (38%) und bei Patienten mit mehreren Episoden (35%), als auch bei Patienten, die verschiedene Auslösemechanismen vor den jeweiligen Episoden zeigten, vorherrschend. So ist bei 80% der Patienten mit einer zweier Kombination ein plötzlicher Vorhofflimmerbeginn vorzufinden.

Hoffmann et al. untersuchte ebenso die Auslösemechanismen von paroxysmalen Vorhofflimmern bei Patienten mit Herzschrittmacherindikation und einem speicherfähigem Herzschrittmacher. Sie analysierte 612 Episoden von 98 Patienten und erkannte bei 28% aller Episoden einen plötzlichen Vorhofflimmerbeginn. Bei 67% der Patienten wurde ein Sudden onset gefunden. (Hoffmann, Sulke et al. 2006) Diese Ergebnisse entsprechen mit gewissen Abweichungen, die auf das unterschiedliche Patientenkollektiv zurückzuführen sein könnten, unseren Daten. So wurden in der Studie von Hoffmann et al. Patienten mit einem kranken Sinusknoten untersucht. Ferner wurden mehr Episoden pro Patient verglichen mit der vorliegenden Studie untersucht. Der plötzliche Vorhofflimmerbeginn ohne scheinbaren Auslöser hat demnach einen großen Stellenwert bei der Induktion von pAF.

Ein weiterer Aspekt, der bei der Charakterisierung der Onset Szenarien zu bewerten ist, sind die inter- und intraindividuellen Unterschiede bei der Initiierung des pAF. Es konnte weder für das Patientenkollektiv noch für einzelne Patienten der vorliegenden Studie ein einheitliches Muster bei der Induktion des pAF ausgemacht werden. So wurden bei über der Hälfte der Patienten (54%) mit mehr als einer Vorhofflimmerepisode vor den einzelnen Episoden verschiedene Induktionsmechanismen beobachtet. Diese große Variabilität in der Patientenpopulation aber auch der einzelnen Patienten konnte ebenso bei Hoffmann et al. demonstriert werden. (Hoffmann, Sulke et al. 2006) Auch Hnatkova et al. beschrieb die Vorhofflimmerinitiierung als inkonsistent. Ein einheitliches Initiierungsmuster der Vorhofflimmerepisoden war weder bei dem Patientenkollektiv, noch bei einzelnen Patienten zu finden. (Hnatkova, Waktare et al. 1998; Hoffmann, Sulke et al. 2006)

#### **4.1.2 Einfluss des Geschlechts auf die Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern**

Der Vergleich der Verteilung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns zwischen Männern und Frauen ergab in der vorliegenden Arbeit keinen signifikanten Unterschied. Bei einigen Vergleichsgruppen sei jedoch auf die kleinen Fallzahlen hingewiesen, so dass die Aussagekraft eingeschränkt ist und eventuell doch vorhandene geschlechtsspezifische Unterschiede unentdeckt geblieben sein könnten. Vorausgehende Untersuchungen beziehen sich auf die geschlechtsspezifischen Unterschiede von Herzrhythmusstörungen im Allgemeinen. So sind neben gewissen elektrokardiographischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern, beispielsweise einer höheren Herzfrequenz, einer kürzeren QRS Dauer und einer längeren frequenzkorrigierten QT- Zeit bei Frauen (Bazett 1920; Smetana, Batchvarov et al. 2002; Mieszczanska, Pietrasik et al. 2008), eine höhere Prävalenz des Vorhofflimmerns bei Männern verglichen mit Frauen bekannt. Männer haben ein etwa anderthalbfach erhöhtes Risiko Vorhofflimmern zu entwickeln als Frauen. (Benjamin, Levy et al. 1994) Die supraventrikulären Tachykardien hingegen kommen häufiger bei Frauen vor. So haben Frauen ein doppelt so großes Risiko eine AV-Knoten-Reentry-Tachykardie zu erleiden als Männern. (Liu, Yuan et al. 2001) Darüber hinaus konnte den supraventrikulären Tachykardien eine Zyklusabhängigkeit zugesprochen werden.

Die Tachykardien treten in Abhängigkeit des Progesterons häufiger und längeranhaltend auf. Östradiol hingegen wirkt entgegengesetzt. Es verlängert die Refraktärzeit. (Rosano, Leonardo et al. 1996)

In der vorliegenden Studie konnte kein geschlechtsspezifischer Einfluss auf die Induktion einzelner Vorhofflimmerepisoden beobachtet werden. Ein nennenswerter Unterschied zwischen den Geschlechtern besteht bezüglich der Altersverteilung. Die Frauen sind im Altersvergleich mit  $71 \pm 10,6$  Jahren älter als die Männer mit  $68,65 \pm 10,3$  Jahren. Des Weiteren konnte in anderen Studien gezeigt werden, dass Frauen im Gegensatz zu Männern mit Vorhofflimmern eine höhere Komorbiditätsrate und eine niedrigere Lebensqualität haben. (Rienstra, Van Veldhuisen et al. 2005; Dagues, Nieuwlaat et al. 2007)

#### **4.1.3 Einfluss des Lebensalters auf die Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern**

Der Vergleich der Verteilungsmuster der Onset Szenarien in den verschiedenen Altersgruppen des Patientenkollektivs zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei Patienten unter 50 Jahre gab es einen Trend zu einer niedrigeren Inzidenz von Sudden onset Episoden und einer höheren Rate von Episoden, die mit multiplen atrialen Extrasystolen initiiert wurden. Allerdings ist diese Patientengruppe mit Abstand die kleinste der einzelnen Alterskategorien. Der Vergleich der einzelnen Untergruppen des Patientenkollektivs erbrachte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, so dass ein möglicher Einfluss des Lebensalters auf die Initiierung des Vorhofflimmerns nicht erkennbar geworden ist. Bislang gibt es keine Studien, die eine Altersabhängigkeit der Onset Szenarien vor dem paroxysmalen Vorhofflimmern untersucht haben. Brembilla- Perrot et al. beschäftigte sich mit dem Einfluss des Alters auf die Induktionsbereitschaft des Vorhofflimmerns und fand heraus, dass ältere Patienten eine längere Refraktärperiode haben als jüngere Patienten. Diese Tatsache würde diese Patienten vor einem Vorhofflimmerereignis schützen und die Induktionsbereitschaft wäre geringer. Die erhöhte Prävalenz des Vorhofflimmerns im Alter kann mit diesen Erkenntnissen nicht erklärt werden. (Brembilla-Perrot, Burger et al. 2004) Ein Einfluss des Alters bei der Entstehung des Wolff Parkinson White Syndroms aufgrund unterschiedlicher elektrophysiologischer Eigenschaften ist bekannt. (Fan, Peter et al. 1991) Unbeeinflusst vom Alter scheint die Initiierung

von paroxysmalen supraventrikulären Tachykardien einschließlich der Induzierbarkeit des Vorhofflimmerns dieser Patienten. (Brembilla-Perrot, Houriez et al. 2001) Fraglich bleibt der Einfluss des Alters auf die Initiierungsmuster des paroxysmalen Vorhofflimmerns. In der vorliegenden Studie konnten keine eindeutigen Hinweise entdeckt werden. Gleichzeitig war es nicht möglich ein einheitliches Muster für die Initiierung von Vorhofflimmern in den Altersgruppen zu erfassen. Dieses verdeutlicht nochmals die große Variabilität der Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns des Patientenkollektivs und stellt altersabhängige Therapieentscheidungen in Frage. So könnten beispielsweise auch ältere Patienten von der Ablationsstrategie der Triggerelimination, die derzeit vorrangig bei jüngeren Patienten angewendet wird, profitieren.

#### **4.1.4 Vergleich der Induktionsmechanismen der Patienten anhand ihrer klinischen Charakterisierung**

Aus epidemiologischen Studien ist bekannt, dass sowohl kardiovaskuläre Grunderkrankungen als auch einige nicht kardiale Erkrankungen das Auftreten von Vorhofflimmern begünstigen. Ein Einfluss dieser Grunderkrankungen auf die Onset Szenarien des paroxysmalen Vorhofflimmerns ist bislang noch nicht untersucht worden. Die vorangegangene Darstellung der Verteilung der Induktionsmechanismen zeigte neben einer interindividuellen eine große intraindividuelle Variabilität der Initiierung von pAF. Auch Hoffmann et al. gelang es nur bei wenigen Patienten ein patientenspezifisches Induktionsmuster ausfindig zu machen. (Hoffmann, Sulke et al. 2006) Aufgrund der intraindividuellen Variabilität der Onset Szenarien könnte man vermuten, dass die einzelnen Onset Szenarien von Grunderkrankungen oder pharmakologischen Therapien unbeeinflusst sind. Um diese Hypothese zu prüfen, müssen die einzelnen Patienten hinsichtlich ihrer Grund- und Begleiterkrankungen und medikamentösen Therapien genauer betrachtet werden. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie stammt aus verschiedenen Abteilungen der Universitätsklinik in Lübeck. Bestandteil der Studie waren lediglich die Langzeit- EKG- Aufzeichnungen der Patienten. Daten der Grund- und Begleiterkrankungen oder der medikamentösen Therapien der Patienten waren nicht Bestandteil der Studie. Ein Vergleich der Onset Szenarien anhand der klinischen Charakterisierung der Patienten könnte einen Hinweis auf einen Einfluss der medikamentösen Therapie oder

Grunderkrankungen geben. So ist bei den stationären kardiologischen Patienten die Mehrzahl der Episoden durch komplexe Extrasystolen assoziierte Induktionsmechanismen eingeleitet. Dieses könnte im Vergleich zu den ambulanten kardiologischen bzw. den Patienten aus den anderen nicht kardiologischen Kliniken auf eine stärkere Vorschädigung des Herzens zurückzuführen sein. Statistisch besteht jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen. Des Weiteren trat sowohl bei den Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken als auch bei den ambulanten kardiologischen Patienten eine vorangehende Sinustachykardie als möglicher Induktor häufiger auf als bei den stationär kardiologischen Patienten. Dieses könnte auf fehlende bzw. seltenere Beta-Blocker Medikation oder auf einen größeren vegetativen Einfluss zurückzuführen sein. Die Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken zeigten jedoch, verglichen mit den stationär kardiologischen Patienten, einen kleineren Anteil an sinusbradykardieausgelösten Episoden, die ebenso einem vegetativen Einfluss unterliegen. Auch die Erkenntnisse von Coumel et al. widersprechen dieser Annahme. Er beobachtete, dass sympathisch induzierte Vorhofflimmern mit kardialen Grunderkrankungen assoziiert ist. (Coumel 1994) Bettoni et al. wiederum beobachtete in seiner Studie kaum Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne strukturelle Herzerkrankung bezüglich des autonomen Tonus vor dem pAF. (Bettoni und Zimmermann 2002) In der vorliegenden Studie wurde bei der Auswertung der HRV Analyse zwischen diesen Gruppen nicht differenziert. Der Einfluss einer antiarrhythmischen Medikation wird durch Hnatkova et al. in Frage gestellt. Sie verglich Patienten, die mit verschiedenen Antiarrhythmika und Placebo behandelt wurden hinsichtlich einer Herzfrequenzänderung und der Häufigkeit von ektopen Schlägen. Ein signifikanter Unterschied bestand lediglich bei der mittleren Herzfrequenz. (Hnatkova, Waktare et al. 1998) Die Relevanz des plötzlichen Vorhofflimmerbeginns wird bei allen drei Patientengruppen deutlich. Sie machen mit 36,9% (stationär kardiologische Patienten), 35% (ambulant kardiologische Patienten) und 42,2% (Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken) einen etwa gleich großen Anteil aller Induktionsmechanismen aus. Der überwiegende Anteil an Sudden onset Ereignissen bei den Patienten aus anderen nicht kardiologischen Kliniken könnte auf eine fehlende Vorschädigung des Herzens zurückzuführen sein. Ein Einfluss der Grunderkrankung oder

pharmakologischen Therapie lässt sich jedoch an der Verteilung nicht erkennen. Um einen möglichen Einfluss der Grunderkrankungen und medikamentösen Therapie auf die Induktion von Vorhofflimmern zu eruieren bedarf es prospektiver Folgestudien.

## **4.2 Herzfrequenzvariabilitätsanalyse**

### **4.2.1 Übersicht der Studien an paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden mit dem Einfluss des autonomen Tonus**

Die vorliegende Studie ist die bislang mit Abstand größte Untersuchung von paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden bei einem vom Alter und der Grunderkrankung weit gefächerten Patientenkollektiv. Andere Studien wählten ein sehr kleines Patientenspektrum und analysierten viele Vorhofflimmerepisoden von wenigen Patienten. In dieser Studie hingegen wurden ausgewählte Vorhofflimmerepisoden, die frei von störenden Einflüssen waren (sog. Sudden onset Episoden), aus einem großen Patientenkollektiv analysiert.

Vorangehende Studien, die sich mit dem Einfluss des autonomen Tonus auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns beschäftigt haben, unterscheiden sich neben der Zusammensetzung des Patientenkollektivs, in der Auswahl der Episoden, der Auswahl zu analysierender HRV Parameter und der Methodik diese zu vergleichen. Die Tabellen 17 und 18 veranschaulichen die Unterschiede und die Ergebnisse der in dem nachfolgenden Kapitel diskutierten Studien im Vergleich zu der vorliegenden Studie.

**Tabelle 17.** Studien an paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden und der Einfluss des autonomen Tonus im Vergleich zur vorliegenden Studie. Teil1

Studie	Anzahl Episoden	Zusammensetzung Patientenkollektiv	Mindestdauer pAF	Dauer analysierter Abschnitte+ Vergleichsgruppen	HRV Parameter	Ergebnisse
Vorliegende Studie	<b>712</b> , davon <b>147</b> Sudden onset Episoden	Insgesamt <b>363</b> Patienten (71± 10,6 Jahre), Analyse von sog. Sudden onset Episoden, die bei <b>184</b> Patienten auftraten	1 min	11x 5 Minuten im Vergleich mit 2x 2 5 Minuten ohne nachfolgende pAF am Tage bzw. in der Nacht	Zeitbereich (RR Intervall, HF,SDNN, SDANN, SDNNindex, RMSSD, pNN50, HRV triangular index, PPSD1+SD2, Frequenzbereich (HF+LF (ms <sup>2</sup> ,n.u.), LF/HF), Nichtlineare Methoden (ApEn, DFA)	Erhöhter Vagotonus (RMSSD, SDNNindex, PPSD1, HF↑) in den 55 Minuten vor pAF mit plötzlicher sympathovagaler Imbalance + erhöhtem Sympathikotonus 5 Minuten vor pAF (SDNN, HRV triangular index, PPSD2, LF, LFHF↑),ApEn↓, DFA(α) ohne Änderung
Bettoni, Zimmermann (Bettoni und Zimmermann 2002)	<b>147</b>	<b>77</b> Patienten (58± 12 Jahre); Subgruppen mit und ohne Herz-erkrankung	30 min	5 Minuten, 24 Stunden, 1 Stunde+ 20 Minuten vor pAF	Zeitbereich (RR Intervall, SDNN, SDANN, RMSSD, pNN50) Frequenzbereich (HF, LF, LF/HF,VLF)	Primärer Anstieg des Sympathikotonus über 20 Minuten vor pAF (SDNN, LF, LF/HF ↑)gefolgt von vagaler Dominanz 5 Minuten vor pAF, kein Unterschied zwischen den Subgruppen
Vincenti et al. (Vincenti , Brambilla et al. 2006)	<b>233</b>	<b>90</b> Patienten (67,7 Jahre), Subgruppen mit und ohne Herz-erkrankung	30 sec	6x 5 Minuten; Vergleich mit 5 Minuten Abschnitt 60 Minuten nach pAF	Zeitbereich (SDNN) Frequenzbereich (LF,HF, LF/HF)	Anstieg des vagalen Tonus vor pAF (LF↓, LF/HF↓); Keine Unterschiede zwischen den Subgruppen
Lombardi et al. (Lombardi, Tarricone et al. 2004)	<b>110</b>	<b>65</b> Patienten (67±10Jahre)	30 sec	6x 5 Minuten; Vergleich mit 5 Minuten nach dem pAF	Frequenzbereich (LF, HF, LF/HF)	2/3 der Episoden mit vorangehendem Sympathikotonus (LF↑, LF/HF↑), 1/3 mit vorherrschendem Vagotonus (LF/HF↓)
Herweg et al. (Herweg , Dalal et al. 1998)	<b>29</b>	<b>29</b> Patienten (61± 13Jahre), Subgruppen mit und ohne Herz-erkrankung	20 min	20-10 Minuten, 10- 5 Minuten, 5- 0 Minuten vor pAF	Frequenzbereich (HF, LF, LF/HF)	Erhöhter vagaler Tonus bei jungen herzgesunden Patienten mit nächtlichen Episoden (HF↑, LF/HF↓)

**Tabelle 18.** Studien an paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden und der Einfluss des autonomen Tonus im Vergleich zur vorliegenden Studie. Teil 2

Studie	Anzahl Epi-soden	Zusammen-setzung Patienten-kollektiv	Mindest-dauer pAF	Dauer analysierter Abschnitte+ Vergleichs-gruppen	HRV Parameter	Ergebnisse
Huang et al. (Huang, Wen et al. 1998)	121	57 Patienten (66± 22Jahre), Subgruppen mit und ohne Herzerkrankung	30 sec	20x 2 Minuten	Frequenzbereich (HF, LF, LF/HF)	Erhöhter vagaler Tonus vor pAF bei Patienten ohne Herzerkrankung (HF↑ LF/HF↓); Erhöhter Sympathikotonus bei Patienten mit Herzerkrankungen (LF/HF↑)
Dimmer et al. (Dimmer, Tavernier et al. 1998)	35	64 Patienten nach koronarer Bypass-Operation (64± 8 Jahre)	30 min	15 Minuten	Zeitbereich (SDNN, RMSSD, pNN50), Frequenzbereich (LF, HF, LF/HF)	Erhöhter Sympathikotonus (SDNN↑ LF/HF↑, HF↓)
Fioranelli et al. (Fioranelli, Piccoli et al. 1999)	36	28 Patienten ohne Herzerkrankung (60± 10,9 Jahre)	Ohne Angabe	5 Minuten im Vergleich mit 5 Minuten nach 1 Stunde	Frequenzbereich (HF, LF, LF/HF)	Intraindividuelle Unterschiede, pro Patient sowohl Episoden mit vorangehendem erhöhten Sympathikotonus (LF↑ LF/HF↑ HF↓) und vagalem Tonus (HF↑ LF↓ LF/HF↓)
Vikman et al. (Vikman, Makikallio et al. 1999)	92	22 Patienten ohne Herzerkrankung (52± 11Jahre)	10 sec	6x 20 Minuten	Zeitbereich (RR Intervall, SDNN) Frequenzbereich (HF, LF, LF/HF), nichtlineare Methoden (ApEn, DFA)	Keine Änderung der Parameter des Zeit- und Frequenzbereichs, ApEn↓, DFA (α)↓
Tuzcu et al. (Tuzcu, Nas et al. 2006)	25	25 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung	Ohne Angabe	30 Minuten im Vergleich 45 Minuten nach pAF	sampEn	sampEn↓
Shin et al. (Shin, Yoo et al. 2006)	44	33 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung (58± 12Jahre)	5 min	6x 10 Minuten	Zeitbereich (HF, SDNN, RMSSD, pNN50) Frequenzbereich (LF, HF, LF/HF) Nichtlineare Methoden (SampEn, ApEn, DFA(α))	sampEn↓, ApEn↓, DFA (α): Trend zur Abnahme, Keine Änderung der Parameter des Zeit- und Frequenzbereiches

#### 4.2.2 Der Einfluss des autonomen Tonus auf die Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns

Um die Pathophysiologie des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu verstehen und dementsprechend therapeutische Konsequenzen zeigen zu können ist es notwendig, die kardiale autonome Modulation vor Beginn des pAF zu eruieren. Die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse ist dabei ein wesentliches Hilfsmittel die kardiale Aktivität des autonomen Nervensystems zu entschlüsseln. (TaskForceofESCandNASPE 1996) Die Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Entstehung und der Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns ist schon seit mehreren Jahren beobachtet worden. Der Einfluss beider Gegenspieler des autonomen Tonus -Sympathikus und Parasympathikus- lässt sich elektrophysiologisch mit einer Veränderung der atrialen Refraktärperiode erklären. (Coumel 1994; Fareh, Villemaire et al. 1998; Huang, Wen et al. 1998; Lok und Lau 1998). Weitere elektrophysiologische Faktoren sind die vagal bedingte Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit (Coumel 1994; Huang, Wen et al. 1998; Lok und Lau 1998) und eine sympathikusbedingte erhöhte atriale Vulnerabilität (Fareh, Villemaire et al. 1998; Huang, Wen et al. 1998). Phillipe Coumel war der Erste, der den Einfluss des autonomen Tonus auf das Auftreten atrialer Tachyarrhythmien systematisch beschrieben hat. (Coumel 1994; Coumel 1996) Er unterschied zwischen vagal und sympathisch getriggerten Vorhofflimmern. Den parasympathisch vermittelten Induktionstypen, der vor allem mit nächtlichen Episoden und vorausgehender Sinusbradykardie charakterisiert ist, beobachtete Coumel gehäuft bei strukturell herzgesunden männlichen Patienten unter 60 Jahren. Das sympathisch vermittelte Vorhofflimmern trat hingegen meist tagsüber nach körperlichen oder psychischen Belastungssituationen mit folgender Sinustachykardie auf und war häufiger mit strukturellen Herzerkrankungen assoziiert. Dieser Induktionstyp wurde von ihm seltener beobachtet. (Coumel 1994; Coumel 1996) Nachfolgende Studien erkannten ebenso Schwankungen des autonomen Tonus vor dem Vorhofflimmerbeginn. Eine überwiegende vagale Triggerung des pAF wird jedoch kontrovers diskutiert.

Herweg et al. (Herweg, Dalal et al. 1998) untersuchte 29 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern und beobachtete bei jungen Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung mit nächtlichen Episoden vor dem Vorhofflimmerbeginn eine vagale Dominanz. Er bestimmte die HRV Parameter

des Frequenzbereichs 20, 10 und 5 Minuten vor dem Vorhofflimmerbeginn und konnte bei fünfzehn von siebzehn Patienten mit nächtlichen Episoden einen Anstieg der HF- Komponente und einen Abfall der LF/HF Ratio in den letzten fünf Minuten vor dem Vorhofflimmerbeginn beobachten. Bei den zwölf Patienten mit Vorhofflimmerepisoden am Tage waren weder signifikanten Änderungen der LF- beziehungsweise HF- Komponente noch der LF/HF Ratio erkennbar. Auch Huang et al. beobachtete in seiner Studie bei den meisten Patienten mit idiopathischem Vorhofflimmern, d.h. ohne strukturelle Herzerkrankungen, einen vorherrschenden vagalen Tonus mit ansteigendem HF- und abfallenden LF/HF Ratio- Messwerten. (Huang, Wen et al. 1998) Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit signifikant höheren Werten der HF- Komponente vor dem Vorhofflimmerereignis im Vergleich zu den Gruppen am Tage und der Nacht ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode weisen ebenso auf einen erhöhten vagalen Tonus vor dem Vorhofflimmern hin. Im Gegensatz zu Herweg et al. und Huang et al. wurden auch Parameter des Zeitbereichs bestimmt. Parameter, die mit dem Vagotonus assoziiert sind (RMSSD, SDNN index, PPSD1, pNN50), zeigen vor dem Ereignis signifikant höhere Werte als die der Vergleichsgruppen. Huang et al. beobachtete bei den meisten Patienten mit Herzerkrankungen vor dem Vorhofflimmerbeginn einen dominierenden sympathischen Tonus mit einem Anstieg der LF/HF Ratio. (Huang, Wen et al. 1998) Eine Erhöhung des Sympathikotonus mit einer Erhöhung der LF- Komponente und der LF/HF Ratio wurde in der vorliegende Studie direkt vor dem Vorhofflimmerbeginn beobachtet. Es wurde nicht zwischen Patienten mit oder ohne Herzerkrankung unterschieden. Eine weitere Studie von Vincenti et al., die sich mit dem autonomen Tonus vor dem Vorhofflimmerbeginn befasst hat, beschreibt einen dominierenden vagalen Tonus vor dem Vorhofflimmerbeginn. (Vincenti, Brambilla et al. 2006) Auch er differenzierte zwischen herzgesunden Patienten und Patienten mit strukturellen Herzerkrankungen, aber konnte im Gegensatz zu Coumel, Herweg et al. und Huang et al. zwischen diesen Gruppen keinen Unterschied bezüglich des autonomen Tonus vor dem Ereignis beobachten. Er bestimmte sowohl zeit- als auch frequenzbezogene HRV Parameter in 6x 5 Minuten Abschnitten vor dem Vorhofflimmerbeginn. Genau wie in der vorliegenden Studie war in den 5- 0 Minuten vor dem Ereignis höhere SDNN Werte ersichtlich. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie mit erhöhten Werten der LF (nu) Komponente und einem

leichten Anstieg der LF/HF Ratio in den 5 Minuten vor dem Ereignis, beobachtete er signifikant niedrigere LF (nu) und signifikant niedrigere LF/HF Ratio Werte. Die Messergebnisse des HF- Parameters (nu) zeigten keine signifikanten Veränderungen. (Vincenti, Brambilla et al. 2006) Die Ergebnisse der vorliegenden Studie hingegen zeigen in den 5 Minuten vor dem Ereignis eine Erniedrigung. Diese Ergebnisse sprechen daher im Gegensatz zu den Ergebnissen von Vincenti et al. für einen erhöhten Einfluss des Sympathikus in diesen 5 Minuten. Darüber hinaus demonstrierte Coccagno et al. bereits 1997 bei einer Patientenpopulation mit idiopathischem Vorhofflimmern ein Überwiegen des Sympathikotonus bei im Schlaf auftretenden Vorhofflimmerepisoden. (Coccagno, Capucci et al. 1997) Dimmer et al. beobachtete bei Patienten nach koronaren Bypassoperationen einen vorherrschenden Sympathikotonus mit erhöhter LF/HF Ratio und SDNN bei erniedrigter HF- Komponente vor dem Vorhofflimmerbeginn. (Dimmer, Tavernier et al. 1998) Die differierenden Ergebnisse der unterschiedlichen Patientenpopulationen erwecken die Vermutung, dass kein einheitliches Muster des Einflusses des autonomen Tonus existiert. Neben den interindividuellen Unterschieden gibt es auch intraindividuelle Unterschiede. Diese Erkenntnis kann durch Fioranelli's Untersuchung bestätigt werden. Er untersuchte 36 Vorhofflimmerepisoden von 28 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung und fand ebenso viele sympathisch wie auch parasympathisch getriggerte Vorhofflimmerepisoden. Bei 18 Episoden kam es in den letzten fünf Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis zu einem Anstieg der LF- Komponente und der LF/HF Ratio und einem Abfall der HF- Komponente. Bei den übrigen 18 Patienten beobachtete er einen Anstieg der HF- Komponente und einen Abfall der LF- Komponente und der LF/HF Ratio. Es gab auch Patienten mit multiplen Episoden bei denen unabhängig von der Tageszeit sowohl Episoden mit dominierendem Sympathikus als auch Episoden mit dominierendem Parasympathikus erkennbar waren. (Fioranelli, Piccoli et al. 1999) Fioranelli et al. kam zu dem Entschluss, dass eine klare Trennung der beiden Komponenten nicht möglich zu sein scheint. Die autonome Imbalance ist vermutlich wichtiger als ein dominierender sympathischer oder parasympathischer Tonus allein.

In der vorliegenden Studie entstammen die Episoden einer gemischten Patientenpopulation. Die Auswertung der vorangegangenen Studien, die sich mit der Induktion von paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden beschäftigten, zeigte

große individuelle aber auch intraindividuelle Unterschiede. Eine Bildung von spezifischen Subgruppen beispielsweise hinsichtlich der Vorerkrankungen oder des Alters der Patienten scheint daher nicht sinnvoll. In der vorliegenden Studie wurden bei der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse keine patientenspezifischen Subgruppen gebildet. Ein wesentlicher Einflussfaktor auf die Herzfrequenzvariabilitätsanalyse stellen vielmehr ektope Schläge während des den paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden vorangehenden Sinusrhythmus dar. Diese verursachen Turbulenzen der Herzfrequenzvariabilität, die beispielsweise die Spektralanalyse beeinträchtigen. (TaskForceofESCandNASPE 1996) So werden Parameter falsch zu hoch bzw. falsch zu niedrig bestimmt. Daher wurden in der vorliegenden Studie nur diejenigen Episoden, die zuvor als Sudden onset charakterisiert waren, ausgewählt, um Einflüsse beispielsweise durch ektope Schläge auf die Herzfrequenzvariabilität zu vermeiden. Die Messwerte der HRV Parameter zeigten signifikante Änderungen sowohl innerhalb der 55 Minuten Sinusrhythmus vor dem Vorhofflimmerbeginn, als auch signifikante Unterschiede zu den Messwerte am Tage bzw. der Nacht ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode. Erhöhte Messwerte der Parameter, die den vagalen Tonus repräsentieren, weisen auf einen erhöhten vagalen Tonus bereits im Verlauf der 55 Minuten vor dem Vorhofflimmerbeginn hin. In den letzten fünf Minuten vor dem Ereignis scheint es zu einer erneuten Änderung des autonomen Tonus mit Hinweisen auf einen erhöhten Sympathikotonus zu kommen. Diese komplexen Änderungen des autonomen Tonus vor dem pAF untermauern die Annahme, dass eher eine sympathovagale Imbalance als eine klare Änderung des autonomen Tonus zugunsten eines der beiden Gegenspieler dem pAF vorausgeht.

Auch Bettoni und Zimmermann beobachteten in ihrer Studie komplexe Veränderungen des autonomen Tonus vor dem pAF. Sie untersuchten 147 Vorhofflimmerepisoden, die mindestens 30 Minuten anhielten. Genau wie in der vorliegenden Studie kam es vor dem pAF zu einem signifikanten Anstieg der HF- und LF- Komponente. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie mit erhöhten Werten der LF- Komponente und der LF/HF Ratio, beobachteten sie in diesen fünf Minuten vor dem pAF einen Abfall der LF- Komponente und der LF/HF Ratio vor dem Vorhofflimmerbeginn. Bettoni und Zimmermann beschrieben daher einen primären Sympathikusanstieg innerhalb der letzten 20 Minuten vor dem pAF, gefolgt von einer Verschiebung zu vagaler Dominanz fünf Minuten vor

dem Vorhofflimmern. (Bettoni und Zimmermann 2002) Die von ihnen analysierten Episoden waren jedoch nicht frei von ektopten Schlägen, sondern wurden im Nachhinein für die Analyse von diesen Schlägen bereinigt. Der Ausschluss aus der Analyse hat zu Turbulenzen der konsekutiven Intervalle geführt, welche die HRV- Parameter falsch zu hoch bzw. falsch zu niedrig erscheinen lassen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit Hinweisen für einen erhöhten Sympathikotonus kurz vor dem Ereignis bei einem Anstieg der LF- Komponente und der LF/HF Ratio fünf Minuten vor dem pAF widerspricht den Erkenntnissen von Bettoni und Zimmermann. Es wurden nur diejenigen Vorhofflimmerepisoden der HRV- Analyse unterzogen, deren weder Herzfrequenz- noch sichtbare Rhythmusänderungen vorausgingen. Eine weitere Ursache für die differenten Ergebnisse der Studien könnte bei der unterschiedlichen Episodenauswahl liegen. So wurde in der vorliegenden Studie eine Mindestlaufzeit der Vorhofflimmerepisoden von einer Minute gewählt, welches der gängigen Definition von pAF entspricht, so dass auch kürzere Episodenlängen als die von Bettoni und Zimmermann analysiert wurden.

Etwa zwei Jahre später analysierte Lombardi et al. in seiner Studie mit 65 Patienten 110 Episoden mindestens 30 Sekunden Länge. Der Mehrheit der Episoden (n= 73) ging in den letzten 30 Minuten vor Vorhofflimmerbeginn ein erhöhter Sympathikotonus mit erhöhter LF- Komponente und LF/HF Ratio voraus. Ein Drittel der Episoden zeigten erniedrigte Werte der LF/HF Ratio, d.h. einen vorherrschenden Vagotonus. Er räumte ein, dass bei Patienten mit multiplen Vorhofflimmerepisoden in Abhängigkeit von An- oder Abwesenheit von ektopten Schlägen, Zeit des Ereignisses und autonomen Einflüssen unterschiedliche Induktionsmuster vor dem Vorhofflimmerereignis nachweisbar waren. So sieht auch er die Annahme bestätigt, dass nicht nur die Vielfältigkeit der Faktoren die an der Induktion von pAF beteiligt sind, sondern auch die Veränderungen des autonomen Tonus intraindividuell schwanken. (Lombardi, Tarricone et al. 2004) Es scheint schwierig eine allgemein gültige Änderung des autonomen Tonus festmachen zu können. Die Tatsache, dass Schwankungen des autonomen Tonus vor dem paroxysmalen Vorhofflimmern vorhanden sind, wurde in allen Studien bestätigt. Die unterschiedlichen Ergebnisse je nach Patientenpopulation und Auswahl der Episoden erschweren einen Vergleich der unterschiedlichen Studienergebnisse. Die Entschlüsselung der Veränderungen des autonomen

Tonus vor dem pAF ist daher beeinträchtigt. Die vorliegende Studie hat bei einer Patientenpopulation mit breitem Spektrum ohne Bildung von Subgruppen einen vorherrschenden vagalen Tonus mit plötzlicher Imbalance der beiden Gegenspieler etwa fünf Minuten vor dem Ereignis nachweisen können. Der Anstieg der LF- Komponente und der LF/HF Ratio fünf Minuten vor dem Ereignis weist auf erhöhten Sympathikotonus hin. Auch die Parameter des Zeitbereichs mit signifikant zunehmender Herzfrequenz und analog abnehmender RR- Intervalllängen sind mit zunehmenden Sympathikotonus kurz vor dem Vorhofflimmerereignis vereinbar. Die erhöhten Werte in den 5- 0 Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis der Parameter , die die Gesamtvariabilität der Herzfrequenz abschätzen, SDNN, HRV triangular index und PPSD2 sowie SDANN, der Parameter der langfristige Veränderungen der HRV beschreibt, verglichen mit den vorausgehenden Werten und den am Tage und in der Nacht bestimmten Werten, bestätigen die plötzliche Änderungen des autonomen Tonus mit erhöhtem Einfluss auf die Herzfrequenz vor dem Vorhofflimmerereignis. Ein Anstieg des SDNN vor dem Vorhofflimmerbeginn wurde auch in anderen Studien bestimmt. (Bettoni und Zimmermann 2002; Vincenti, Brambilla et al. 2006). Die erhöhte vagale Aktivität vor dem Vorhofflimmerereignis, ermittelt anhand erhöhter Werte der parasympathisch beeinflussten Parameter (SDNN index, RMSSD, pNN50) im Verlauf der 55 Minuten vor dem Ereignis, wurde ebenso in vorausgehenden Studien beobachtet. (Herweg, Dalal et al. 1998; Huang, Wen et al. 1998; Vincenti, Brambilla et al. 2006)

Die Ergebnisse der nicht linearen Methode des Zeitbereichs, des Poincare Plot´ s, mit erhöhten Werten des PPSD1 im Verlauf der 55 Minuten, unterstützt die Annahme eines erhöhten vagalen Tonus vor dem Vorhofflimmerbeginn. Die erhöhte Gesamtaktivität aller an der Steuerung des Herzschlages beteiligten Komponenten lässt sich mit dem PPSD2 beschreiben. Dieser Parameter ist sowohl vor dem Ereignis, als auch im Vergleich zu den am Tage und der Nacht bestimmten Werten erhöht. Die quantitative Auswertung des Poincare Plots eine gute Methode ist den Einfluss des autonomen Tonus, insbesondere den vagalen Tonus, auf das Herz zu beschreiben. (Kamen, Krum et al. 1996; Tulppo, Makikallio et al. 1996). Bisher wurde sie nicht zur Untersuchung der Induktion von paroxysmalem Vorhofflimmern verwendet. Esperer et al. konnte jedoch zeigen, dass der Poincare Plot für Untersuchungen an Vorhofflimmern geeignet ist. Es

gelang ihm mithilfe der qualitativen Auswertung der Poincare Plots für verschiedene kardiale Arrhythmien spezifische Streuformen zuzuordnen. So ist die Fächer Form hoch spezifisch für Vorhofflimmern. (Esperer, Esperer et al. 2008) Eine andere Arbeitsgruppe entwickelte einen Algorithmus mit dem es möglich ist anhand einer automatischen Bildanalyse der Poincare Plots Vorhofflimmerpatienten auch dann zu erkennen, wenn zum Zeitpunkt der Analyse überhaupt kein Vorhofflimmern im EKG vorliegt. (Kikillus, Hammer et al. 2008) Diese Form der Erfassung der Vorhoffarrhythmie könnte Grundlagen für neue therapeutische Möglichkeiten schaffen.

Der Einfluss komplexer Veränderungen des neurovegetativen Status auf die Entstehung von Vorhofflimmerepisoden wird in Studien, die weitere nichtlineare Methoden der HRV genutzt haben, demaskiert. Neben Studien, die eine Abnahme der RR- Intervall- Komplexität vor Vorhofflimmerepisoden nach koronaren Operationen beobachtet haben (Hogue, Domitrovich et al. 1998; Bauernschmitt, Malberg et al. 2007), existieren Studien, die ähnliche komplexe Veränderungen des autonomen Tonus vor spontanen Vorhofflimmerepisoden erfasst haben. (Vikman, Makikallio et al. 1999; Shin, Yoo et al. 2006; Tuzcu, Nas et al. 2006) Vikman et al. analysierte die Herzfrequenzvariabilität von 92 Vorhofflimmerepisoden aus 20 EKG´s einer Patientenpopulation von 22 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern ohne strukturelle Herzerkrankung. Dabei wählte er 20 Minuten Abschnitte beginnend 120 Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis. Die traditionellen Parameter der HRV- Analyse des Zeit- und Frequenzbereichs zeigten vor dem Ereignis keine signifikanten Änderungen. Mithilfe nichtlinearer Methoden gelang es ihm anhand einer progressiven Abnahme der Entropie und der DFA Veränderungen des autonomen Tonus zu erfassen. (Vikman, Makikallio et al. 1999) Auch Tuzcu et al. beobachtete in seinem Patientenkollektiv von 25 Patienten einen signifikanten Abfall der Entropie vor dem Vorhofflimmerereignis. Er verglich die Ergebnisse der HRV- Analyse eines 30 Minuten Abschnitt vor dem pAF mit einem 30 Minuten Abschnitt Sinusrhythmus mit mindesten 45 Minuten Abstand zu einer Vorhofflimmerepisode vorher oder nachher. Im Gegensatz zu Vikman et al. bestimmte er die „sampEn“ Entropie, eine neu entwickelte Methode die Entropie zu bestimmen, um bestimmte Einschränkungen der Approximierten Entropie (ApEn) zu überwinden. So mangle es der ApEn an relativer Beständigkeit. (Tuzcu, Nas et al. 2006) Shin et al. bestimmte sowohl die „sampEn“

als auch die ApEn bei 44 Episoden VHF aus einem Patientenkollektiv mit 33 Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung. Auch er beobachtete mit einer abnehmenden Entropie, sowohl der „sampEn“ als auch der ApEn komplexe Veränderungen des autonomen Tonus vor pAF. (Shin, Yoo et al. 2006) In der vorliegenden Studie konnten keine signifikanten Änderungen der HRV Parameter Entropie im Verlauf der 55 Minuten vor dem Vorhofflimmerereignis beobachtet werden. Nach einem vorübergehenden Anstieg der Entropie über 25 Minuten kam es zu einem Abfall der Werte in den letzten 30 Minuten vor dem Ereignis. Methodische Unterschiede der Studien könnten die abweichenden Ergebnisse verursacht haben. So sind in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu den Untersuchungen von Vikman et al., der 20 Minuten Abschnitte, Tuzcu et al., der einen 30 Minuten Abschnitt und Shin et al., der 6x 10 Minuten Abschnitte wählte, fünf Minuten Abschnitte analysiert worden. Ein weiterer wichtiger Aspekt beim Vergleich der Studien sind die unterschiedlichen Patientenkollektive. Die Patientenpopulation der vorliegenden Studie schließt sowohl Patienten mit, als auch ohne strukturelle Herzerkrankung ein. Sowohl Vikmann et al. als auch Tuzcu et al. und Shin et al. wählten herzgesunde Patienten. Der vielleicht bedeutungsvollste Punkt ist der Einfluss der ektopen Schläge auf die Analyse der nichtlinearen Methoden. In allen drei genannten Studien ist gezeigt worden, dass die Unterschiede der Entropie eindeutiger waren wenn ektope Schläge in die Analyse einbezogen wurden. (Vikman, Makikallio et al. 1999; Shin, Yoo et al. 2006; Tuzcu, Nas et al. 2006) Die in der vorliegenden Arbeit analysierten Episoden waren in den letzten Schlägen vor dem Vorhofflimmerbeginn frei von ektopen Schlägen. Sie sind in der Vorhofarrhythmiediagnostik, dem ersten Teil der Studie, als Sudden onset Episoden charakterisiert worden. Es sei daraufhin gewiesen, dass der Sinusrhythmus definitionsgemäß nur in den letzten 20 Schlägen vor dem Vorhofflimmerereignis frei von ektopen Schlägen war. Dieses weist jedoch auf einen Trend zu weniger Extraschlägen auch bei dem übrigen Sinusrhythmusabschnitt hin. Trotz fehlender statistischer Signifikanz ist auch in der vorliegenden Studie ein Trend zur reduzierten RR- Intervall- Komplexität mit abnehmender Entropie vor dem Vorhofflimmern erkennbar geworden. Porta et al. zeigte, dass die Komplexität bzw. die Regularität der Herzfrequenzvariabilität der Kontrolle des autonomen Nervensystems unterliegt. Mithilfe experimenteller Untersuchungen gelang es ihm einen progressiven Abfall der RR- Intervall-

Komplexität durch Veränderung der sympathovagalen Balance zugunsten des Sympathikotonus mit Rückzug des Parasympathikotonus hervorzurufen. (Porta, Gneccchi-Ruscione et al. 2007) Dieses würde die Annahme eines erhöhten vagalen Tonus mit plötzlicher sympathovagaler Imbalance und erhöhtem Sympathikotonus vor dem Vorhofflimmern bestärken.

Die autonome Regulation der Herzfrequenz ist sehr komplex. Sie lässt sich nicht durch den Sympathikus oder Parasympathikus im Einzelnen darstellen, sondern beruht auf ein fein abgestimmtes Zusammenspiel. Hier liegt der Vorteil nichtlinearer Methoden gegenüber den traditionellen HRV Parametern. Sie präsentieren den autonomen Tonus als eine sympathovagale Komodulation und unterscheiden nicht zwischen den beiden Gegenspieler im Einzelnen. Tulppo et al. zeigte, dass es auch zu einer Koaktivierung mit akzentuierter sympathovagaler Interaktion der beiden Gegenspieler kommen kann. Er untersuchte die trendbereinigte Fluktuationsanalyse und beobachtet einen Abfall des Skalierungsexponenten Alphas bei gleichzeitig erhöhtem Sympathiko- und Parasympathikotonus (siehe Kapitel 2.2.2.2.3, S.29, Abbildung 17.). (Tulppo, Kiviniemi et al. 2005) Diese Beobachtung hilft bei der Beurteilung des Verlaufes des Parameters DFA ( $\alpha$ ) vor dem Vorhofflimmerbeginn. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen keine Änderungen des DFA ( $\alpha$ ) vor dem Vorhofflimmerereignis. Dahingegen konnten sowohl Vikman et al. als auch Shin et al. einen Abfall des DFA ( $\alpha$ ) vor dem Vorhofflimmerereignis erfassen. Im Gegensatz zu Vikman et al., der einen signifikanten Unterschied erhob, zeigten die Ergebnisse von Shin et al. eine Tendenz zum Abfall des DFA ( $\alpha$ ). (Vikman, Makikallio et al. 1999; Shin, Yoo et al. 2006) Dies spricht für einen erhöhten autonomen Tonus mit Beteiligung beider Gegenspieler. Der starke Einfluss ektooper Schläge auf die Auswertung der nichtlinearen Methoden wurde bereits bei der Entropie erwähnt. So war der Abfall des DFA ( $\alpha$ ) in der Studie von Vikman et al. nur dann signifikant wenn ektope Schläge in die Analyse eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse von Shin et al. waren auch unter Einschluss der Extraschläge nicht signifikant. Die Bewertung der Ergebnisse der unterschiedlichen Studien ist daher schwierig. Gemein allen Studien ist die Tatsache, dass vor den paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden komplexe Veränderungen des autonomen Tonus beobachtet wurden.

### **4.3 Kritik an der Methode**

Die Untersuchung der Induktionsmechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns wurde anhand von Langzeit- EKG- Aufzeichnungen einer heterogenen Patientenpopulation der Universitätsklinik Lübeck durchgeführt. Die fehlende Berücksichtigung von Begleit- oder Grunderkrankungen und der Pharmakotherapien bei der Auswertung der Daten schränkt die Aussagekraft der Studie ein. Vorangehenden Untersuchungen, die bezüglich dieser Informationen verschiedene Subgruppen bildeten, konnten weder bei den Induktionsmechanismen noch bei der Auswertung von HRV Analysen Einflüsse von Erkrankungen oder medikamentösen Therapien ermitteln. (Hnatkova, Waktare et al. 1998; Bettoni und Zimmermann 2002; Vincenti, Brambilla et al. 2006). Dennoch stellt dieser Aspekt eine Schwachstelle der vorliegenden Studie dar.

Ein weiterer Punkt, der bei der Bewertung der Ergebnisse zu berücksichtigen gilt, ist die Deutung der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse bezüglich des autonomen Tonus. Die HRV Analyse stellt eine indirekte Methode zur Erfassung der Aktivität des vegetativen Nervensystems dar. Darüber hinaus ist die Einflussnahme des autonomen Tonus auf die Herzfrequenz extrem komplex. Rückschlüsse und Interpretation der Ergebnisse sollten daher mit Vorsicht betrachtet werden.

### **4.4 Fazit und Ausblick**

Die Charakterisierung der Onset Szenarien des paroxysmalen Vorhofflimmerns im Rahmen der Vorhofarrhythmiediagnostik zeigte, dass neben dem Extrasystolen getriggerten Auslösemechanismus der so genannte Sudden onset ohne vorausgehende Herzfrequenz- oder Rhythmusänderungen eine große Rolle bei der Initiierung des pAF spielt. Die Untersuchung des Patientenkollektivs bezüglich der Induktionsmechanismen erbrachte inter- und intraindividuelle Unterschiede bei der Initiierung des pAF. Des Weiteren konnte keine geschlechts- oder altersspezifischen Unterschiede entdeckt werden.

Mithilfe der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse wurden Schwankungen des autonomen Tonus vor dem scheinbar plötzlichen Vorhofflimmerbeginn ermittelt. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für einen erhöhten vagalen Tonus mit plötzlicher sympathovagaler Imbalance und erhöhtem Sympathikotonus vor dem Vorhofflimmern. So konnte in dieser Studie, wie auch in vorangehenden Untersuchungen, gezeigt werden, dass die Parameter der HRV Analyse den

Einfluss des autonomen Tonus auf die Induktion des Vorhofflimmerns erfassen können. Aufgrund ungleicher Zusammensetzung der Patientenkollektive und methodischer Unterschiede ist es schwierig die Ergebnisse der Studien zusammenzuführen und den Mechanismus des autonomen Tonus bei der Initiierung des Vorhofflimmerns zu entschlüsseln. Sollte es gelingen mithilfe nachfolgender Untersuchungen die gewonnen Erkenntnisse zu verifizieren und die Änderungen des autonomen Tonus für die Auslösung der Vorhofflimmerepisoden verantwortlich zu machen, wäre es möglich mithilfe der HRV Analyse eine bevorstehende Vorhofflimmerepisode zu demaskieren. Es gibt bereits Studien, die zeigen, dass mithilfe von Herzschrittmacher bzw. einfacher implantierbarer Chips die Parameter der HRV erfasst werden können. (Malik, Padmanabhan et al. 1999; Massagram, Boric-Lubecke et al. 2005; Wang, Chen et al. 2006) Darüber hinaus gelang es einer anderen Arbeitsgruppe einen Algorithmus zu entwickeln mithilfe von HRV Parametern Vorhofflimmerpatienten auch dann zu erkennen, wenn zum Zeitpunkt der Analyse überhaupt kein Vorhofflimmern im EKG vorliegt. (Kikillus, Hammer et al. 2008) Ob die HRV- Analyse sich als Methode bewährt autonome Änderungen zu erfassen, um mithilfe präventiver Stimulationen paroxysmale Vorhofflimmerepisoden zu vermeiden, kann anhand des heutigen Kenntnisstandes noch nicht beurteilt werden.

Die Tatsache, dass Änderungen des autonomen Tonus bei der Initiierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns beteiligt sind, könnte jedoch auch eine Grundlage für neue therapeutische Ablationsstrategien sein. Derzeit verfolgen die ablativen Therapiestrategien, gemäss den pathophysiologischen Kenntnissen, die Substratmodifikation mit dem Ziel durch lineare Läsionen die Ausbreitung multipler Erregungsfronten zu durchbrechen und die Triggerelimination, die die auslösenden Ereignisse eliminieren soll. Eine Modulation des autonomen Tonus über die Ablation der vegetativen Plexi im epikardialen Fettgewebe würde nach den beschriebenen Erkenntnissen neue Möglichkeiten schaffen. Pappone et al. beobachtete bereits, dass Patienten in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr nach zirkulärer Pulmonalvenenablation eher Rezidivfrei waren, die eine vagale Denervation erfahren haben. (Pappone, Santinelli et al. 2004) Demnach würde die Ablation der ganglionären Plexi des autonomen Nervensystems die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus begünstigen.

## 5 Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Sie ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität belastet. Trotz zahlreicher Studien sind die pathophysiologischen Grundlagen des paroxysmalen Vorhofflimmerns noch nicht vollständig geklärt. Ziel dieser Studie ist es, neue Erkenntnisse über die Auslösemechanismen des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu erlangen, um Grundlagen für zukünftige Therapiemöglichkeiten zu schaffen. Aus einem Datenpool von 20.546 konsekutiven Langzeit-Elektrokardiogrammen wurden 363 Aufzeichnungen mit paroxysmalen Vorhofflimmerepisoden, die mindestens eine Minute anhielten, herausgefiltert. Damit ist die vorliegende Untersuchung die bislang größte und aufwendigste in diesem Bereich. Anhand des vorausgehenden Sinusrhythmusabschnitts wurden die einzelnen Onset Szenarien nach neun vordefinierten Triggermöglichkeiten eingeteilt. Sie lassen sich drei Hauptgruppen, dem Extrasystolen assoziierten Induktionsmechanismus, den Herzfrequenzänderungen und dem plötzlichen Vorhofflimmerbeginn, dem so genannten Sudden onset ohne vorausgehende Herzfrequenz- oder Rhythmusänderung, zuordnen. Insgesamt wurden 712 Vorhofflimmerepisoden ausgewertet. Die Charakterisierung der Onset Szenarien zeigte, dass neben dem Extrasystolen assoziierten Auslösemechanismus (n= 298) der Sudden onset (n= 274) eine große Rolle bei der Initiierung des paroxysmalen Vorhofflimmerns spielt. Die Untersuchung des Patientenkollektivs bezüglich der Induktionsmechanismen erbrachte inter- und intraindividuelle Unterschiede. Es konnten keine Hinweise auf Einflüsse des Lebensalters oder des Geschlechts auf die Induktion ermittelt werden.

Um die Rolle des autonomen Tonus bei der Induktion des paroxysmalen Vorhofflimmerns zu entschlüsseln, wurden die Sudden onset Episoden einer Herzfrequenzvariabilitätsanalyse unterzogen. Mithilfe verschiedener Methoden konnten Änderungen der Herzfrequenzvariabilitätsparameter, die Hinweise auf die Aktivitäten beider Gegenspieler des autonomen Nervensystems geben, erfasst werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen für einen erhöhten vagalen Tonus mit plötzlicher sympathovagaler Imbalance und erhöhtem Sympathikotonus vor dem Vorhofflimmern. Es konnte gezeigt werden, dass mithilfe der Herzfrequenzvariabilitätsanalyse vor einem scheinbar plötzlichen

Vorhofflimmerbeginn Änderungen des autonomen Tonus erfasst werden können. Um den Mechanismus endgültig zu entschlüsseln sollten die gewonnenen Kenntnisse in Folgestudien verifiziert und in die Beurteilung einbezogen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

- Akselrod, S., D. Gordon, F. A. Ubel, D. C. Shannon, A. C. Bergeret R. J. Cohen:  
Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of  
beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213(4504), 220-2.(1981)
- Allessie, M., J. Ausmaet U. Schotten: Electrical, contractile and structural  
remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 54(2), 230-46.(2002)
- Almassi, G. H., T. Schowalter, A. C. Nicolosi, A. Aggarwal, T. E. Moritz, W. G.  
Henderson, R. Tarazi, A. L. Shroyer, G. K. Sethi, F. L. Groveret K. E.  
Hammermeister: Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid  
event? *Ann Surg* 226(4), 501-11; discussion 511-3.(1997)
- Appel, M. L., R. D. Berger, J. P. Saul, J. M. Smithet R. J. Cohen: Beat to beat  
variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*  
14(5), 1139-48.(1989)
- Bauernschmitt, R., H. Malberg, N. Wessel, G. Brockmann, S. M. Wildhirt, B. Kopp,  
J. Kurths, G. Bretthaueret R. Lange: Autonomic control in patients  
experiencing atrial fibrillation after cardiac surgery. *Pacing Clin  
Electrophysiol* 30(1), 77-84.(2007)
- Bazett, H.: An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 7, 353-  
370.(1920)
- Benjamin, E. J., D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D'Agostino, A. J. Belangeret P. A.  
Wolf: Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based  
cohort. The Framingham Heart Study. *Jama* 271(11), 840-4.(1994)
- Benjamin, E. J., P. A. Wolf, R. B. D'Agostino, H. Silbershatz, W. B. Kannelet D.  
Levy: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart  
Study. *Circulation* 98(10), 946-52.(1998)
- Berger, R. D., J. P. Saulet R. J. Cohen: Transfer function analysis of autonomic  
regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol* 256(1 Pt 2), H142-  
52.(1989)

- Bettoni, M. et M. Zimmermann: Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 105(23), 2753-9.(2002)
- Brand, F. N., R. D. Abbott, W. B. Kannel et P. A. Wolf: Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *Jama* 254(24), 3449-53.(1985)
- Brembilla-Perrot, B., G. Burger, D. Beurrier, P. Houriez, M. Nippert, H. Miljoen, M. Andronache, E. Khaldi, B. Popovic, A. T. De La Chaise et P. Louis: Influence of age on atrial fibrillation inducibility. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(3), 287-92.(2004)
- Brembilla-Perrot, B., P. Houriez, D. Beurrier, O. Claudon, G. Burger, A. C. Vanconet L. Mock: Influence of age on the electrophysiological mechanism of paroxysmal supraventricular tachycardias. *Int J Cardiol* 78(3), 293-8.(2001)
- Brugada, R., T. Tapscott, G. Z. Czernuszewicz, A. J. Marian, A. Iglesias, L. Mont, J. Brugada, J. Girona, A. Domingo, L. L. Bachinski et R. Roberts: Identification of a genetic locus for familial atrial fibrillation. *N Engl J Med* 336(13), 905-11.(1997)
- Chen, S. A., M. H. Hsieh, C. T. Tai, C. F. Tsai, V. S. Prakash, W. C. Yu, T. L. Hsu, Y. A. Ding et M. S. Chang: Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. *Circulation* 100(18), 1879-86.(1999)
- Christ, T., P. Boknik, S. Wohrl, E. Wettwer, E. M. Graf, R. F. Bosch, M. Knaut, W. Schmitz, U. Ravenset D. Dobrev: L-type Ca<sup>2+</sup> current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation* 110(17), 2651-7.(2004)
- Coccagna, G., A. Capucci, S. Bauleo, G. Boriani et A. Santarelli: Paroxysmal atrial fibrillation in sleep. *Sleep* 20(6), 396-8.(1997)
- Coch, M., S. Henning, A. Beutelspacher, D. Klöckner, H. Tillmann et B. Waldecker: Die fraktale Dimension: Eine nichtlineare Analyseverfahren zur

- Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität. *Herzschr Elektrophys* 9(9), 212-221.(1998)
- Coumel, P.: Autonomic influences in atrial tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 7(10), 999-1007.(1996)
- Coumel, P.: Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 15 Suppl A, 9-16.(1994)
- Dagres, N., R. Nieuwlaat, P. E. Vardas, D. Andresen, S. Levy, S. Cobbe, D. T. Kremastinos, G. Breithardt, D. V. Cokkinoset H. J. Crijns: Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49(5), 572-7.(2007)
- Dimmer, C., R. Tavernier, N. Gjorgov, G. Van Nooten, D. L. Clementet L. Jordaens: Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 82(1), 22-5.(1998)
- Esperer, H. D., C. Espereret R. J. Cohen: Cardiac arrhythmias imprint specific signatures on Lorenz plots. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 13(1), 44-60.(2008)
- Ettinger, P. O., C. F. Wu, C. De La Cruz, Jr., A. B. Weisse, S. S. Ahmedet T. J. Regan: Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 95(5), 555-62.(1978)
- Ewing, D. J., J. M. Neilsonet P. Travis: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52(4), 396-402.(1984)
- Ezekowitz, M. D., K. E. James, S. M. Nazarian, J. Davenport, J. P. Broderick, S. R. Gupta, V. Thadani, M. L. Meyeret S. L. Bridgers: Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *Circulation* 92(8), 2178-82.(1995)

- Fan, W., C. T. Peter, E. S. Ganget W. Mandel: Age-related changes in the clinical and electrophysiologic characteristics of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome: comparative study between young and elderly patients. *Am Heart J* 122(3 Pt 1), 741-7.(1991)
- Fareh, S., C. Villemareet S. Nattel: Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 98(20), 2202-9.(1998)
- Fioranelli, M., M. Piccoli, G. M. Mileto, F. Sgreccia, P. Azzolini, M. P. Risa, R. L. Francardelli, E. Venturini et A. Puglisi: Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 22(5), 743-9.(1999)
- Frost, L., P. Vestergaard et L. Mosekilde: Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* 164(15), 1675-8.(2004)
- Furberg, C. D., B. M. Psaty, T. A. Manolio, J. M. Gardin, V. E. Smith et P. M. Rautaharju: Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 74(3), 236-41.(1994)
- Fuster, V., L. E. Ryden, D. S. Cannom, H. J. Crijns, A. B. Curtis, K. A. Ellenbogen, J. L. Halperin, J. Y. Le Heuzey, G. N. Kay, J. E. Lowe, S. B. Olsson, E. N. Prystowsky, J. L. Tamargo, S. Wann, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, S. A. Hunt, R. Nishimura, J. P. Ornato, R. L. Page, B. Riegel, S. G. Priori, J. J. Blanc, A. Budaj, A. J. Camm, V. Dean, J. W. Deckers, C. Despres, K. Dickstein, J. Lekakis, K. McGregor, M. Metra, J. Morais, A. Osterspey et J. L. Zamorano: ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation):

- developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 114(7), e257-354.(2006)
- Gallagher, M. M.et A. J. Camm: Classification of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 20(6), 1603-5.(1997)
- Go, A. S., E. M. Hylek, K. A. Phillips, Y. Chang, L. E. Henault, J. V. Selbyet D. E. Singer: Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama* 285(18), 2370-5.(2001)
- Haissaguerre, M., P. Jais, D. C. Shah, S. Garrigue, A. Takahashi, T. Lavergne, M. Hocini, J. T. Peng, R. Roudautet J. Clementy: Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 101(12), 1409-17.(2000)
- Haissaguerre, M., P. Jais, D. C. Shah, A. Takahashi, M. Hocini, G. Quiniou, S. Garrigue, A. Le Mouroux, P. Le Metayeret J. Clementy: Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339(10), 659-66.(1998)
- Heeringa, J., D. A. van der Kuip, A. Hofman, J. A. Kors, G. van Herpen, B. H. Stricker, T. Stijnen, G. Y. Lipet J. C. Witteman: Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 27(8), 949-53.(2006)
- Herweg, B., P. Dalal, B. Nagyet P. Schweitzer: Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 82(7), 869-74.(1998)
- Higa, S., C. T. Taiet S. A. Chen: Catheter ablation of atrial fibrillation originating from extrapulmonary vein areas: Taipei approach. *Heart Rhythm* 3(11), 1386-90.(2006)
- Hnatkova, K., J. E. Waktare, F. D. Murgatroyd, X. Guo, X. Baiyan, A. J. Cammet M. Malik: Analysis of the cardiac rhythm preceding episodes of paroxysmal atrial fibrillation. *Am Heart J* 135(6 Pt 1), 1010-9.(1998)

- Hobbs, W. J., S. Fynn, D. M. Todd, P. Wolfson, M. Gallowayet C. J. Garratt:  
Reversal of atrial electrical remodeling after cardioversion of persistent  
atrial fibrillation in humans. *Circulation* 101(10), 1145-51.(2000)
- Hoffmann, E., N. Sulke, N. Edvardsson, J. Ruiter, T. Lewalter, A. Capucci, A.  
Schuchert, S. Jankoet J. Camm: New insights into the initiation of atrial  
fibrillation: a detailed intraindividual and interindividual analysis of the  
spontaneous onset of atrial fibrillation using new diagnostic pacemaker  
features. *Circulation* 113(16), 1933-41.(2006)
- Hogue, C. W., Jr., P. P. Domitrovich, P. K. Stein, G. D. Despotis, L. Re, R. B.  
Schuessler, R. E. Kleigeret J. N. Rottman: RR interval dynamics before  
atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery.  
*Circulation* 98(5), 429-34.(1998)
- Huang, J. L., Z. C. Wen, W. L. Lee, M. S. Changet S. A. Chen: Changes of  
autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J  
Cardiol* 66(3), 275-83.(1998)
- Huikuri, H. V., T. H. Makikallio, C. K. Peng, A. L. Goldberger, U. Hintzeet M.  
Moller: Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality  
in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial  
infarction. *Circulation* 101(1), 47-53.(2000)
- Jensen, T. J., J. Haarbo, S. M. Pehrsonet B. Thomsen: Impact of premature atrial  
contractions in atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 27(4), 447-  
52.(2004)
- Jorgensen, H. S., H. Nakayama, J. Reith, H. O. Raaschouet T. S. Olsen: Acute  
stroke with atrial fibrillation. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 27(10),  
1765-9.(1996)
- Kamath, M. V.et E. L. Fallen: Power spectral analysis of heart rate variability: a  
noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng*  
21(3), 245-311.(1993)

- Kamen, P. W., H. Krumeit A. M. Tonkin: Poincare plot of heart rate variability allows quantitative display of parasympathetic nervous activity in humans. *Clin Sci (Lond)* 91(2), 201-8.(1996)
- Kannel, W. B., R. D. Abbott, D. D. Savageet P. M. McNamara: Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 106(2), 389-96.(1983)
- Kannel, W. B., R. D. Abbott, D. D. Savageet P. M. McNamara: Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 306(17), 1018-22.(1982)
- Kannel, W. B., P. A. Wolf, E. J. Benjaminet D. Levy: Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 82(8A), 2N-9N.(1998)
- Kikillus, N., G. Hammeret A. Bolz: [Identification of patients with atrial fibrillation using HRV parameters]. *Biomed Tech (Berl)* 53(1), 8-15.(2008)
- Kleiger, R. E., J. T. Bigger, M. S. Bosner, M. K. Chung, J. R. Cook, L. M. Rolnitzky, R. Steinmanet J. L. Fleiss: Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 68(6), 626-30.(1991)
- Lin, W. S., C. T. Tai, M. H. Hsieh, C. F. Tsai, Y. K. Lin, H. M. Tsao, J. L. Huang, W. C. Yu, S. P. Yang, Y. A. Ding, M. S. Changet S. A. Chen: Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. *Circulation* 107(25), 3176-83.(2003)
- Liu, S., S. Yuan, E. Hertervig, O. Kongstadet S. B. Olsson: Gender and atrioventricular conduction properties of patients with symptomatic atrioventricular nodal reentrant tachycardia and Wolff-Parkinson-White syndrome. *J Electrocardiol* 34(4), 295-301.(2001)
- Lok, N. S.et C. P. Lau: Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 21(2), 386-95.(1998)

- Lombardi, F., D. Tarricone, F. Tundo, F. Colombo, S. Bellettiet C. Fiorentini:  
Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based  
on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal  
atrial fibrillation. *Eur Heart J* 25(14), 1242-8.(2004)
- Makikallio, T. H., S. Hoiber, L. Kober, C. Torp-Pedersen, C. K. Peng, A. L.  
Goldbergeret H. V. Huikuri: Fractal analysis of heart rate dynamics as a  
predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after  
acute myocardial infarction. TRACE Investigators. TRAndolapril Cardiac  
Evaluation. *Am J Cardiol* 83(6), 836-9.(1999)
- Makikallio, T. H., T. Seppanen, K. E. Airaksinen, J. Koistinen, M. P. Tulppo, C. K.  
Peng, A. L. Goldbergeret H. V. Huikuri: Dynamic analysis of heart rate may  
predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J  
Cardiol* 80(6), 779-83.(1997)
- Makikallio, T. H., T. Seppanen, M. Niemela, K. E. Airaksinen, M. Tulppoet H. V.  
Huikuri: Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in  
patients with a previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 28(4),  
1005-11.(1996)
- Malik, M., V. Padmanabhanet W. H. Olson: Automatic measurement of long-term  
heart rate variability by implanted single-chamber devices. *Med Biol Eng  
Comput* 37(5), 585-94.(1999)
- Malik, M., R. Xia, O. Odemuyiwa, A. Staunton, J. Polonieckiet A. J. Camm:  
Influence of the recognition artefact in automatic analysis of long-term  
electrocardiograms on time-domain measurement of heart rate variability.  
*Med Biol Eng Comput* 31(5), 539-44.(1993)
- Malliani, A., M. Pagani, F. Lombardiet S. Cerutti: Cardiovascular neural regulation  
explored in the frequency domain. *Circulation* 84(2), 482-92.(1991)
- Massagram, W., O. Boric-Lubecke, L. Macchiaruloet M. Chen: Heart Rate  
Variability Monitoring and Assessment System on Chip. *Conf Proc IEEE  
Eng Med Biol Soc* 7(1), 7369-7372.(2005)

- Mieszczanska, H., G. Pietrasik, K. Piotrowicz, S. McNitt, A. J. Mosset W. Zareba: Gender-related differences in electrocardiographic parameters and their association with cardiac events in patients after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 101(1), 20-4.(2008)
- Moe, G. K. et J. A. Abildskov: Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 58(1), 59-70.(1959)
- Myers, G. A., G. J. Martin, N. M. Magid, P. S. Barnett, J. W. Schaad, J. S. Weiss, M. Leschet D. H. Singer: Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death: comparison to other methods. *IEEE Trans Biomed Eng* 33(12), 1149-56.(1986)
- Nieuwlaat, R., A. Capucci, A. J. Camm, S. B. Olsson, D. Andresen, D. W. Davies, S. Cobbe, G. Breithardt, J. Y. Le Heuzey, M. H. Prins, S. Levyet H. J. Crijns: Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J* 26(22), 2422-34.(2005)
- Pagani, M., F. Lombardi, S. Guzzetti, O. Rimoldi, R. Furlan, P. Pizzinelli, G. Sandrone, G. Malfatto, S. Dell'Orto, E. Piccaluga et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59(2), 178-93.(1986)
- Page, R. L., W. E. Wilkinson, W. K. Clair, E. A. McCarthy et E. L. Pritchett: Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 89(1), 224-7.(1994)
- Pappone, C., V. Santinelli, F. Manguso, G. Vicedomini, F. Gugliotta, G. Augello, P. Mazzone, V. Tortoriello, G. Landoni, A. Zangrillo, C. Lang, T. Tomita, C. Mesas, E. Mastella et O. Alfieri: Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 109(3), 327-34.(2004)

- Patten, M., R. Maas, A. Karim, H. W. Muller, R. Simonovsky et T. Meinertz: Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17(11), 1216-20.(2006)
- Peng, C. K., S. Havlin, H. E. Stanley et A. L. Goldberger: Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5(1), 82-7.(1995)
- Pincus, S.: Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 5(1), 110-117.(1995)
- Pincus, S. M.: Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(6), 2297-301.(1991)
- Pincus, S. M. et A. L. Goldberger: Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol* 266(4 Pt 2), H1643-56.(1994)
- Pomeranz, B., R. J. Macaulay, M. A. Caudill, I. Kutz, D. Adam, D. Gordon, K. M. Kilborn, A. C. Barger, D. C. Shannon, R. J. Cohen et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248(1 Pt 2), H151-3.(1985)
- Porta, A., T. Gnecci-Ruscione, E. Tobaldini, S. Guzzetti, R. Furlan et N. Montano: Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt. *J Appl Physiol* 103(4), 1143-9.(2007)
- Raitt, M. H., W. Kusumoto, G. Giraudet J. H. McAnulty: Reversal of electrical remodeling after cardioversion of persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(5), 507-12.(2004)
- Rienstra, M., D. J. Van Veldhuisen, V. E. Hagens, A. V. Ranchar, N. J. Veeger, H. J. Crijns et I. C. Van Gelder: Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data of the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 46(7), 1298-306.(2005)

- Rosano, G. M., F. Leonardo, P. M. Sarrel, C. M. Beale, F. De Lucaet P. Collins:  
Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women.  
Lancet 347(9004), 786-8.(1996)
- Ruigomez, A., S. Johansson, M. A. Wallander, N. Edvardssonet L. A. Garcia  
Rodriguez: Risk of cardiovascular and cerebrovascular events after atrial  
fibrillation diagnosis. Int J Cardiol.(2008)
- Sachs, L.et J. Hedderich: Angewandte Statistik. 12 Aufl., Springer Verlag, Berlin  
Heidelberg. (2006)
- Schotten, U., M. Duytschaever, J. Ausma, S. Eijsbouts, H. R. Neubergeret M.  
Allesie: Electrical and contractile remodeling during the first days of atrial  
fibrillation go hand in hand. Circulation 107(10), 1433-9.(2003)
- Shin, D. G., C. S. Yoo, S. H. Yi, J. H. Bae, Y. J. Kim, J. S. Parket G. R. Hong:  
Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-  
R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation. Circ J  
70(1), 94-9.(2006)
- Sinner, M. F., A. Pfeuferet S. Kaab: [Genetics of atrial fibrillation: rare mutations,  
common variants and clinical relevance?]. Herzschriftmacherther  
Elektrophysiol 17(2), 95-105.(2006)
- Smetana, P., V. N. Batchvarov, K. Hnatkova, A. J. Cammet M. Malik: Sex  
differences in repolarization homogeneity and its circadian pattern. Am J  
Physiol Heart Circ Physiol 282(5), H1889-97.(2002)
- TaskForceofESCandNASPE: 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. Circulation 93(5), 1043-65.(1996)
- Tulppo, M. P., A. M. Kiviniemi, A. J. Hautala, M. Kallio, T. Seppanen, T. H.  
Makikallioet H. V. Huikuri: Physiological background of the loss of fractal  
heart rate dynamics. Circulation 112(3), 314-9.(2005)

- Tulppo, M. P., T. H. Makikallio, T. E. Takala, T. Seppänenet H. V. Huikuri:  
Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise.  
*Am J Physiol* 271(1 Pt 2), H244-52.(1996)
- Tuzcu, V., S. Nas, T. Borkluet A. Ugur: Decrease in the heart rate complexity prior  
to the onset of atrial fibrillation. *Europace* 8(6), 398-402.(2006)
- Van Wagoner, D. R., A. L. Pond, M. Lamorgese, S. S. Rossie, P. M. McCarthyet J.  
M. Nerbonne: Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ  
Res* 85(5), 428-36.(1999)
- Vikman, S., T. H. Makikallio, S. Yli-Mayry, S. Pikkujamsa, A. M. Koivisto, P.  
Reinikainen, K. E. Airaksinenet H. V. Huikuri: Altered complexity and  
correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous  
onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 100(20), 2079-84.(1999)
- Vincenti, A., R. Brambilla, M. G. Fumagalli, R. Merolaet S. Pedretti: Onset  
mechanism of paroxysmal atrial fibrillation detected by ambulatory Holter  
monitoring. *Europace* 8(3), 204-10.(2006)
- Waktare, J. E., K. Hnatkova, S. M. Sopher, F. D. Murgatroyd, X. Guo, A. J.  
Cammet M. Malik: The role of atrial ectopics in initiating paroxysmal atrial  
fibrillation. *Eur Heart J* 22(4), 333-9.(2001)
- Wang, X., M. Chen, L. Macchiaruloet O. Boric-Lubecke: Fully-integrated heart rate  
variability monitoring system with an efficient memory. *Conf Proc IEEE Eng  
Med Biol Soc* 1, 5064-7.(2006)
- Wijffels, M. C., C. J. Kirchhof, R. Dorlandet M. A. Allesie: Atrial fibrillation begets  
atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats.  
*Circulation* 92(7), 1954-68.(1995)
- Wolf, P. A., R. D. Abbottet W. B. Kannel: Atrial fibrillation as an independent risk  
factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 22(8), 983-8.(1991)
- Ziemssen, T., M. Süssset H. Reichmann: The investigation of the cardiovascular  
part of the autonomic nervous system- an introduction. *Neurophysiol. Lab.*  
24(2), 57-77.(2002)

Zipes, D. et J. Jalife: Cardiac Electrophysiology From Cell to Bedside. 4.Aufl.,  
Saunders, Philadelphia, Pennsylvania. (2004)

## 7 Anhang

### 7.1 Tabellen der HRV- Parameter

#### 7.1.1 Der Zeitbereich

**Tabelle 19.** Messwerte  $\pm$  Standardabweichung der HRV Parameter des Zeitbereichs in den 11x 5 Minuten Abschnitten vor dem Vorhofflimmerbeginn und der 4x 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode am Tage und der Nacht und Ergebnisse der statistischen Berechnung (p- Werte und Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) Teil1

	RR-Intervall (ms)	HF (1/min)	SDNN (ms)	SDANN (ms)	SDNN index (ms)
<b>T10</b>	836,14	73,85	34,37	16,19	29,94
<b><math>\pm</math>SD</b>	166,73	16,14	21,16	18,43	18,39
<b>T9</b>	846,25	73,63	35,90	15,08	31,69
<b><math>\pm</math>SD</b>	147,78	15,35	22,76	17,68	18,83
<b>T8</b>	849,10	73,57	33,61	11,49	30,10
<b><math>\pm</math>SD</b>	154,76	15,61	20,86	13,77	18,05
<b>T7</b>	849,07	73,51	34,70	13,91	30,40
<b><math>\pm</math>SD</b>	152,41	15,22	19,48	16,60	17,69
<b>T6</b>	857,50	72,65	33,94	14,75	30,07
<b><math>\pm</math>SD</b>	152,13	15,02	19,89	18,20	17,62
<b>T5</b>	856,11	72,50	34,52	12,60	31,52
<b><math>\pm</math>SD</b>	148,37	15,08	21,09	16,67	20,84
<b>T4</b>	852,91	73,44	33,98	13,15	30,45
<b><math>\pm</math>SD</b>	157,94	16,93	20,75	15,34	18,13
<b>T3</b>	854,75	73,44	32,70	11,11	29,81
<b><math>\pm</math>SD</b>	160,31	17,23	19,45	11,83	17,96
<b>T2</b>	850,21	73,82	34,42	13,69	30,81
<b><math>\pm</math>SD</b>	161,14	17,25	20,31	17,61	18,40
<b>T1</b>	844,35	74,44	34,01	13,50	30,17
<b><math>\pm</math>SD</b>	159,38	17,75	23,07	19,37	19,18
<b>T0</b>	828,95	75,28	38,52	21,33	32,61
<b><math>\pm</math>SD</b>	145,92	16,69	26,22	27,09	23,21
<b>Tag</b>	858,61	72,78	24,50	9,15	21,96
<b><math>\pm</math>SD</b>	159,32	15,32	13,45	9,03	12,02
<b>Nacht</b>	902,25	69,03	25,30	8,41	23,32
<b><math>\pm</math>SD</b>	163,82	13,22	14,79	9,26	14,37
<b>Friedmann- Test</b>	*	*	ns	ns	ns
<b>p-Wert</b>	0,010	0,010	0,638	0,312	0,469
<b>T0- Tag</b>	ns	ns	***	***	***
<b>p-Wert</b>	0,085	0,170	<0,001	<0,001	<0,001
<b>T0- Nacht</b>	**	**	***	***	***
<b>p-Wert</b>	0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Tag- Nacht</b>	**	***	ns	ns	ns
<b>p-Wert</b>	0,001	<0,001	0,992	0,386	0,722

**Tabelle 20.** Messwerte  $\pm$  Standardabweichung der HRV Parameter des Zeitbereichs in den 11x 5 Minuten Abschnitten vor dem Vorhofflimmerbeginn und der 4x 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode am Tage und der Nacht und Ergebnisse der statistischen Berechnung (p- Werte und Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ) Teil 2

	<b>RMSSD (ms)</b>	<b>pNN50 (%)</b>	<b>HRV triangular index</b>	<b>PPSD1 (ms)</b>	<b>PPSD2 (ms)</b>
<b>T10</b>	26,49	5,52	7,38	18,79	43,85
<b><math>\pm</math>SD</b>	18,12	7,72	3,56	12,86	29,32
<b>T9</b>	29,17	6,15	7,62	20,60	44,90
<b><math>\pm</math>SD</b>	20,80	7,60	3,71	14,78	31,02
<b>T8</b>	28,47	5,45	7,28	20,08	41,54
<b><math>\pm</math>SD</b>	20,19	6,58	3,43	14,19	28,45
<b>T7</b>	29,61	6,21	7,37	20,99	43,29
<b><math>\pm</math>SD</b>	20,73	7,34	3,47	14,70	25,90
<b>T6</b>	29,73	6,44	7,25	20,98	41,88
<b><math>\pm</math>SD</b>	19,46	8,07	3,48	13,78	27,21
<b>T5</b>	29,54	6,46	7,48	20,77	42,80
<b><math>\pm</math>SD</b>	20,47	7,49	3,49	14,47	28,13
<b>T4</b>	29,61	6,30	7,40	21,06	41,35
<b><math>\pm</math>SD</b>	20,36	7,80	3,54	14,35	27,64
<b>T3</b>	28,98	6,45	7,26	20,35	40,13
<b><math>\pm</math>SD</b>	19,81	9,36	3,86	14,04	25,55
<b>T2</b>	30,17	6,15	7,23	21,34	42,39
<b><math>\pm</math>SD</b>	19,29	8,50	3,57	13,76	27,43
<b>T1</b>	28,53	5,89	7,38	20,13	42,52
<b><math>\pm</math>SD</b>	17,65	8,24	3,97	12,52	32,05
<b>T0</b>	29,06	5,99	7,81	20,60	49,18
<b><math>\pm</math>SD</b>	19,00	8,22	4,23	13,44	36,27
<b>Tag</b>	20,49	4,40	6,38	14,54	30,89
<b><math>\pm</math>SD</b>	15,70	6,36	2,58	11,12	16,64
<b>Nacht</b>	22,37	5,62	6,44	15,86	31,21
<b><math>\pm</math>SD</b>	15,58	7,95	2,75	11,04	18,93
<b>Friedmann- Test</b>	ns	ns	ns	ns	ns
<b>p-Wert</b>	0,696	0,222	0,809	0,605	0,517
<b>T0- Tag</b>	***	ns	***	***	***
<b>p-Wert</b>	<0,001	0,061	<0,001	<0,001	<0,001
<b>T0- Nacht</b>	***	ns	***	***	***
<b>p-Wert</b>	<0,001	0,191	<0,001	<0,001	<0,001
<b>Tag- Nacht</b>	*	ns	ns	*	ns
<b>p-Wert</b>	0,041	0,100	0,723	0,037	0,502

## 7.1.2 Der Frequenzbereich

**Tabelle 21.** Messwerte  $\pm$  Standardabweichung der HRV Parameter des Frequenzbereichs in den 11x 5 Minuten Abschnitten vor dem Vorhofflimmerbeginn und der 4x 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode am Tage und der Nacht und Ergebnisse der statistischen Berechnung (p- Werte und Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

	FFT Power (ms <sup>2</sup> )	HF FFT Power (ms <sup>2</sup> )	LF FFT Power (n.u.)	HF FFT Power (n.u.)	LF FFT Power (n.u.)	LF/HF ratio (%)
T10	67,96	67,09	57,36	42,64		1,26
$\pm$ SD	104,97	92,25	24,37	24,37		1,46
T9	80,54	71,64	59,61	40,38		1,23
$\pm$ SD	130,67	100,45	24,85	24,85		1,61
T8	76,29	57,76	60,43	39,57		1,26
$\pm$ SD	113,03	78,17	24,43	24,43		1,87
T7	77,13	78,24	59,32	40,27		1,19
$\pm$ SD	103,65	118,71	23,98	23,81		1,51
T6	80,67	72,12	59,80	40,20		1,21
$\pm$ SD	128,08	113,57	24,83	24,83		1,63
T5	81,32	72,89	59,69	40,43		1,16
$\pm$ SD	130,04	123,83	23,87	23,78		1,42
T4	81,07	79,66	60,41	39,48		1,20
$\pm$ SD	134,73	138,75	24,16	24,23		1,67
T3	74,12	75,19	59,25	40,83		1,21
$\pm$ SD	130,99	123,50	23,08	23,12		1,51
T2	83,69	82,24	59,64	40,52		1,12
$\pm$ SD	119,78	132,11	23,54	23,53		1,47
T1	77,89	84,45	59,78	40,22		1,16
$\pm$ SD	109,38	146,62	24,47	24,47		1,57
T0	94,66	102,06	56,64	43,88		1,34
$\pm$ SD	151,66	201,40	22,92	23,07		1,81
Tag	47,72	45,70	59,55	42,02		1,26
$\pm$ SD	70,36	67,80	22,70	22,03		1,57
Nacht	62,57	59,06	59,75	40,25		1,15
$\pm$ SD	117,28	92,92	21,67	21,67		1,31
Friedmann- Test	ns	*	*	*		ns
p-Wert	0,192	0,049	0,034	0,032		0,052
T0- Tag	***	***	*	ns		ns
p-Wert	<0,001	<0,001	0,043	0,172		0,369
T0- Nacht	**	***	**	**		**
p-Wert	0,002	<0,001	0,002	0,002		0,006
Tag- Nacht	*	ns	ns	ns		ns
p-Wert	0,016	0,188	0,624	0,330		0,447

### 7.1.3 Nichtlineare Methoden

**Tabelle 22.** Messwerte  $\pm$  Standardabweichung der HRV Parameter der nichtlinearen Methoden in den 11x 5 Minuten Abschnitten vor dem Vorhofflimmerbeginn und der 4x 5 Minuten Abschnitte ohne nachfolgende Vorhofflimmerepisode am Tage und der Nacht und Ergebnisse der statistischen Berechnung (p- Werte und Signifikanz: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

	Approximierte Entropie	DFA ( $\alpha$ )
T10	0,43	0,82
$\pm$ SD	0,25	0,21
T9	0,44	0,81
$\pm$ SD	0,25	0,22
T8	0,44	0,80
$\pm$ SD	0,24	0,24
T7	0,46	0,78
$\pm$ SD	0,25	0,22
T6	0,46	0,78
$\pm$ SD	0,26	0,21
T5	0,47	0,79
$\pm$ SD	0,26	0,20
T4	0,46	0,78
$\pm$ SD	0,25	0,20
T3	0,45	0,75
$\pm$ SD	0,27	0,21
T2	0,46	0,79
$\pm$ SD	0,26	0,21
T1	0,44	0,78
$\pm$ SD	0,25	0,22
T0	0,43	0,80
$\pm$ SD	0,24	0,22
Tag	0,42	0,80
$\pm$ SD	0,24	0,15
Nacht	0,44	0,72
$\pm$ SD	0,24	0,16
Friedmann-Test	ns	ns
p-Wert	0,667	0,122
T0- Tag	ns	ns
p-Wert	0,134	0,485
T0- Nacht	ns	**
p-Wert	0,341	0,001
Tag- Nacht	ns	***
p-Wert	0,616	<0,001