

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herzzentrum Hamburg  
Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Willems

## **Einfluss der Pulmonalvenenisolation auf die respiratorische Sinusarrhythmie bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern**

### **Publikationsdissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Fares-Alexander Alken  
aus Lüneburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.07.2019**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Meyer**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof . Dr. Evaldas Girdauskas**

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>ORIGINALARBEIT DER PUBLIKATIONSPROMOTION.....</b>	<b>4</b>
	<b>JUNGEN C* / ALKEN FA*, [...] MEYER C. RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA IS REDUCED AFTER PULMONARY VEIN ISOLATION IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION.....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>ZUSAMMENFASSENDER DARSTELLUNG .....</b>	<b>14</b>
2.1	Einleitung .....	14
2.2	Material und Methoden .....	16
2.2.1	Studienpopulation und Ablauf der Untersuchung.....	16
2.2.2	Autonome Testung .....	17
2.3	Ergebnisse.....	18
2.4	Diskussion .....	19
2.4.1	Reduktion der respiratorischen Sinusarrhythmie nach Pulmonalvenenisolation .....	19
2.4.2	Autonomer Tonus nach Pulmonalvenenisolation .....	20
2.4.3	Herzfrequenzänderung infolge sympathischer/parasymphischer Koaktivierung.....	22
2.4.4	Methodische Herausforderungen und Ausblick .....	23
2.5	Schlussfolgerung.....	24
2.6	Zusammenfassung.....	25
2.7	Abstract.....	26
<b>3</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>33</b>
<b>5</b>	<b>ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS .....</b>	<b>34</b>
<b>6</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>36</b>
<b>8</b>	<b>EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>37</b>

## **1 Originalarbeit der Publikationspromotion**

**Jungen C\* / Alken FA\*, [...] Meyer C. Respiratory sinus arrhythmia is reduced after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation.**

# Respiratory sinus arrhythmia is reduced after pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation

Christiane Jungen, Fares-Alexander Alken, Christian Eickholt, Katharina Scherschel, Pawel Kuklik, Niklas Klatt, Jana Schwarzl, Julia Moser, Mario Jularic, Ruken Oezge Akbulak, Benjamin Schaeffer, Stephan Willems, Christian Meyer

Department of Cardiology – Electrophysiology University Heart Center,  
University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

**Submitted:** 12 December 2017

**Accepted:** 11 February 2018

Arch Med Sci

DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.83883>

Copyright © 2019 Termedia & Banach

## Corresponding author:

Dr. Christian Meyer  
Department of Cardiology  
– Electrophysiology  
University Heart Center  
University Hospital  
Hamburg-Eppendorf  
Martinistraße 52  
20246 Hamburg, Germany  
Phone: +49 1797498380  
E-mail: chr.meyer@uke.de

## Abstract

**Introduction:** Respiratory sinus arrhythmia (RSA) describes heart rate (HR) changes in synchrony with respiration. It is relevant for exercise capacity and mechanistically linked with the cardiac autonomic nervous system. After pulmonary vein isolation (PVI), the current therapy of choice for patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF), the cardiac vagal tone is often diminished. We hypothesized that RSA is modulated by PVI in patients with paroxysmal AF.

**Material and methods:** Respiratory sinus arrhythmia, measured by using a deep breathing test and heart rate variability parameters, was studied in 10 patients (64 ± 3 years) with paroxysmal AF presenting in stable sinus rhythm for their first catheter-based PVI. Additionally, heart rate dynamics before and after PVI were studied during sympathetic/parasympathetic coactivation by using a cold-face test. All tests were performed within 24 h before and 48 h after PVI.

**Results:** After PVI RSA (E/I difference: 7.9 ± 1.0 vs. 3.5 ± 0.6 bpm,  $p = 0.006$ ; E/I ratio: 1.14 ± 0.02 vs. 1.05 ± 0.01,  $p = 0.003$ ), heart rate variability (SDNN: 31 ± 3 vs. 14 ± 3 ms,  $p = 0.006$ ; RMSSD: 17 ± 2 vs. 8 ± 2 ms,  $p = 0.002$ ) and the HR response to sympathetic/parasympathetic coactivation (10.2 ± 0.7% vs. 5.7 ± 1.1%,  $p = 0.014$ ) were diminished. The PVI-related changes in RSA correlated with the heart rate change during sympathetic/parasympathetic coactivation before vs. after PVI (E/I difference:  $r = 0.849$ ,  $p = 0.002$ ; E/I ratio:  $r = 0.786$ ,  $p = 0.007$ ). One patient with vagal driven arrhythmia experienced AF recurrence during follow-up (mean: 6.5 ± 0.6 months).

**Conclusions:** Respiratory sinus arrhythmia is reduced after PVI in patients with paroxysmal AF. Our findings suggest that this is related to a decrease in cardiac vagal tone. Whether and how this affects the clinical outcome including exercise capacity need to be determined.

**Key words:** vagal activity, cold face test, deep breathing test, heart rate variability, exercise, physical fitness.

## Introduction

Respiratory sinus arrhythmia (RSA) describes heart rate (HR) changes in synchrony with respiration, with an increased HR in inspiration and a decreased HR in expiration [1]. First described by Carl Ludwig

more than 150 years ago [2], RSA is caused by phasic changes of efferent vagal neural discharge directed to the sinus node. At rest, RSA is known to improve the efficiency of the pulmonary gas exchange, to reduce variations in blood pressure as well as in cardiac output and further to reduce cardiac energy expenditure [3–5]. In patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF), the most common sustained arrhythmia in humans, alterations in HR variability (HRV), are well known as indicated by HRV time- and frequency-domain analysis [6, 7]. Of interest, RSA has not been studied in patients with symptomatic paroxysmal AF.

A relevant number of patients with paroxysmal AF exhibit reduced physical fitness, which in some patients has been shown to be only partly restored after conversion to sinus rhythm [8]. The current therapy of choice for patients suffering from paroxysmal AF is catheter-based pulmonary vein isolation (PVI). During this procedure vagal intracardiac neurons are inevitably obliterated, leading to a reduced cardiac vagal tone [9]. Transient (< 6 months) elevation of HR, inappropriate sinus tachycardia and reduction of HRV have been observed after PVI [10]. Cardiac sympathetic and vagal activation by using the cold face test has been found to be modulated in patients after PVI [11], but its relation with RSA has not been studied so far.

Here, we hypothesized that a decrease in cardiac vagal control following PVI is accompanied by a decrease in RSA in patients with paroxysmal AF.

## Material and methods

### Study design and patient selection

Patients with a history of paroxysmal AF, who were referred for their first PVI, were included. The autonomic etiology of AF was classified as vagal, adrenergic and mixed type [12]. The RSA and HRV were measured prior to ablation and within 24 to 48 h after ablation. Subjects were advised to refrain from exercise and alcohol (> 24 h) as well as from food intake, nicotine and caffeine (> 4 h) prior to testing [13]. Informed consent was obtained from each patient. The following exclusion criteria applied: persistent/long standing persistent AF, arrhythmias during autonomic tests, sick sinus syndrome, unstable angina pectoris, history of myocardial infarction, heart failure, left ventricular ejection fraction < 30%, prior heart surgery, neuromodulation therapy (including electrical stimulation of the spinal cord, vagus nerve stimulation or deep brain stimulation), hyperthyroidism, chronic obstructive pulmonary disease, acute inflammation (C-reactive protein > 5 mg/l) and short-term AF recurrence after PVI.

### Assessment of HRV and RSA

Patients rested in a supine position in a quiet, temperature-controlled environment for at least 10 min before testing commenced [13]. A mobile digital HR monitor (Polar Flow V800, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) measuring RR intervals with a sample rate of 1000 Hz was used to record all data. Additionally, a 12-channel electrocardiogram was recorded. Short-term HRV at rest was recorded over a period of 5 min. For RSA assessment a deep breathing test was performed during which patients were guided by an acoustic signal to deeply inhale and exhale for 5 s each over a period of 60 s [14]. HRV parameters, the expiratory-inspiratory HR difference (E/I difference) and the expiratory-inspiratory HR ratio (E/I ratio) were calculated.

The cold face test was conducted to analyze the functional activation of the autonomic nervous system by coactivation of the peripheral sympathetic and cardiac parasympathetic nervous system [15]. Cold gel packs (0°C to 1°C) were applied to the forehead as well as the maxillary region for 120 s [14], while avoiding ocular contact to prevent the oculocardiac reflex [16]. The maximum HR response in comparison to the baseline, assessed by the relative difference between baseline HR and peak response as a result of the cold face test, and the time from onset until the maximum response (the maximum latency) were utilized to assess the effect of sympathetic/parasympathetic coactivation [17]. Patients rested for at least 10 min between autonomic maneuvers to prevent interferences. All tests were conducted under standardized surrounding conditions. In case of poor signal quality, outside interference or lack of patient compliance during maneuvers the recordings were not further analyzed.

The HRV was analyzed with the Kubios Software (Version 2.2, Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics and Mathematics, University of Eastern Finland) following established protocols [18, 19]. Premature supraventricular and ventricular beats as well as artifacts were extracted to prevent a change and falsification of HR and HRV [19]. The intrinsic HR was assessed using the following formula: intrinsic HR = 118.1 – (0.57 × age) [20].

### Catheter ablation

All patients underwent catheter-based PVI as described before [21]. Deep sedation was achieved by continuous propofol infusion and fentanyl bolus administration throughout the procedure. Surface electrocardiograms and bipolar endocardial electrograms were continuously recorded and stored on a computer-based digital amplifier/recorder system (LabSystem PRO, Bard Electrophysiology Inc., Lowell, MA, USA). Catheters were introduced

via femoral venous access and through a transeptal puncture into the left atrium. A 6-French diagnostic decapolar catheter (Inquiry, 5 mm spacing; St. Jude Medical, Saint Paul, MN, USA) was placed within the coronary sinus. Esophageal temperature was measured by a multipolar temperature-sensing catheter (CIRCA-S-CATHTM, Circa Scientific, Englewood, CO, USA) and ablation was interrupted when 38.5°C was reached. Radiofrequency catheter ablation procedures were guided by 3-dimensional mapping of the left atria using the Carto 3 system (Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA). A decapolar mapping catheter (Lasso, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) and an open-irrigated 3.5 mm tip mapping and ablation catheter (Navistar, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA) were used. An antral ablation line was created around each pair of ipsilateral pulmonary veins by application of point-by-point lesions using 25–30 W and an irrigation rate of 17–30 ml/min.

For cryoballoon ablation, a 28 mm catheter (Arctic Front Advance, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) and an endoluminal spiral mapping catheter (Achieve, Medtronic) were used. For assessment of the exact position of the inflated cryoballoon catheter and optimal PV occlusion, contrast medium was administered. Target application time was 240 s. For prevention of phrenic nerve injury, monitoring of diaphragmatic compound motor action potentials was conducted during phrenic nerve pacing throughout the ablation procedure. Diaphragmatic excursion was monitored by fluoroscopy and abdominal palpation. Ablation was terminated when the balloon temperature exceeded –60°C, esophageal temperature fell below 17°C or impairment of phrenic capture was observed.

### Statistical analysis

Continuous variables are presented as mean ± standard error of the mean (S.E.M.). Categorical variables are given as absolute or relative numbers. Normal distribution was analyzed using the Kolmogorov-Smirnov test. Student's *t*-test, Mann-Whitney or Wilcoxon signed rank tests were used as appropriate for continuous variables. Correlations between variables were assessed using the Pearson test. A *p*-value of < 0.05 was considered statistically significant and denoted with asterisks (\**p* < 0.05, \*\**p* < 0.01). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 6 (GraphPad Inc., La Jolla, CA, USA).

## Results

### Patient characteristics and follow-up

A detailed overview of clinical characteristics of the enrolled patients (*n* = 10, 50% men, 64 ± 3 years) is presented in Table I. The AF etiology was

**Table I.** Patient characteristics

Parameter	Value
Patient characteristics:	
Age [years]	64 ± 3
Sex (male)	5
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27 ± 1
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score 0/1/ ≥ 2	1/2/7
EHRA score I/II/III/IV	1/4/5/0
Comorbidities:	
Coronary artery disease	1
Congestive heart failure	0
Hypertension	7
Hyperlipidemia	4
Diabetes mellitus	1
Chronic kidney disease (GFR < 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	0
Medication before PVI:	
Patients with antiarrhythmic medication intake	9
Number of antiarrhythmic agents per patient	1.2 ± 0.2
β-Blocker	7
Flecainide	3
Propafenone	0
Amiodarone	1
Dronedarone	1
Oral anticoagulation	9
ACE inhibitor/AT-II antagonist	6
Statin	3
Diuretics	1
Oral antidiabetics/insulin	1
Pulmonary vein isolation:	
Radiofrequency/cryoballoon ablation	5/5
Procedure duration [minutes]	123 ± 11
Follow-up:	
Mean follow-up time [days]	183 ± 17
Patients with antiarrhythmic medication intake	6
Number of antiarrhythmic agents per patient:	0.7 ± 0.2
β-Blocker	5
Flecainide	1
Propafenone	0
Amiodarone	1
Dronedarone	0
AF recurrence and re-ablation	1
EHRA score I/II/III/IV	9/0/1/0

Values are mean ± S.E.M. or *n*. ACE – angiotensin-converting enzyme, AT-II – angiotensin II, BMI – body mass index, EHRA – European Heart Rhythm Association, GFR – glomerular filtration rate, PVI – pulmonary vein isolation.

vagal in 5 patients and mixed adrenergic/vagal in 3 patients, whereas a clear classification was not possible in 2 patients. Mean follow-up time was  $6.5 \pm 0.6$  months. One patient with a vagal driven arrhythmia suffered from AF recurrence and underwent a second AF ablation procedure 12 months after the first procedure. Two patients, initially suffering from vagal AF, without recurrence of AF, reported palpitations in the follow-up without an impact on physical activity (both EHRA I).

### PVI modulates HR and HRV

The HR at rest increased following PVI ( $61 \pm 2$  bpm vs.  $77 \pm 3$  bpm,  $p < 0.0001$ ) in 10 out of 10 patients. The intrinsic HR was different from the HR at rest ( $82 \pm 2$  bpm vs.  $61 \pm 2$  bpm,  $p < 0.0001$ ), but similar to the HR after PVI ( $82 \pm 2$  bpm vs.  $77 \pm 3$  bpm,  $p = 0.147$ ). HRV parameters of the time, frequency and nonlinear domain at rest were reduced after PVI (Table II). During follow-up ( $6.5 \pm 0.6$  months), resting HR remained elevated at a rate similar to that directly after ablation ( $76 \pm 3$  bpm vs.  $76 \pm 4$  bpm,  $p = 0.796$ ).

### PVI reduces RSA and HR dynamics during sympathetic/parasympathetic coactivation

The RSA was diminished after PVI in all patients: The E/I difference (before PVI:  $7.9 \pm 1.0$  vs.

after PVI:  $3.5 \pm 0.6$  bpm,  $p = 0.006$ ) and the E/I ratio (before PVI:  $1.14 \pm 0.02$  vs. after PVI:  $1.05 \pm 0.01$ ,  $p = 0.003$ ) were reduced after PVI (Figures 1, 2).

The maximum HR response to sympathetic/parasympathetic coactivation was diminished after PVI (before PVI:  $10.2 \pm 0.7\%$  vs. after PVI:  $5.7 \pm 1.1\%$ ,  $p = 0.0144$ ; Figure 3 A), with half of the patients showing a paradoxical HR increase. The maximum latency until the maximum HR response was prolonged after PVI (before PVI:  $29 \pm 8$  s vs. after PVI:  $77 \pm 8$  s,  $p = 0.003$ ,  $n = 9$ ).

The difference between the maximum HR change during sympathetic/parasympathetic coactivation before vs. after PVI correlated with the difference in RSA before vs. after PVI ( $\Delta E/I$  difference:  $r = 0.849$ ,  $p = 0.002$ ;  $\Delta E/I$  ratio:  $r = 0.786$ ,  $p = 0.007$ ; Figures 3 B, C).

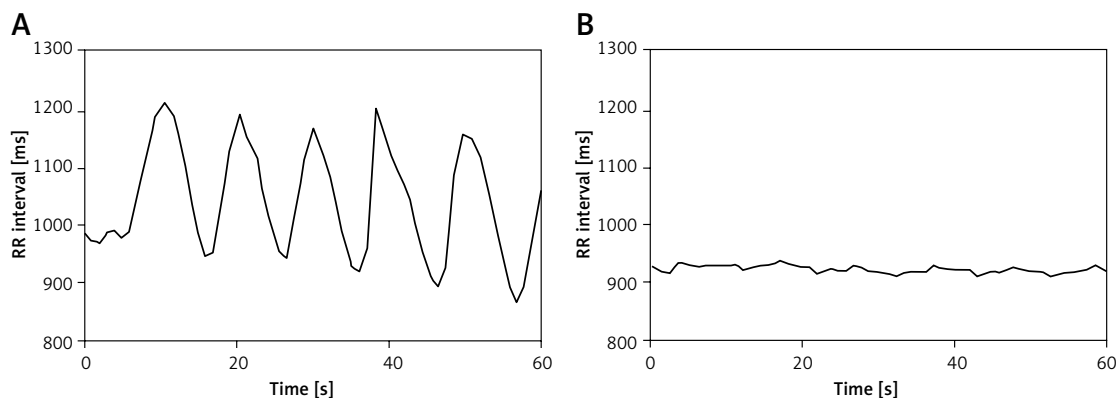
PVI-induced changes in RSA ( $\Delta E/I$  difference, radiofrequency:  $-4.2 \pm 2.2$  vs. cryoballoon:  $-4.6 \pm 1.5$  bpm,  $p = 0.886$ ;  $\Delta E/I$  ratio:  $-0.09 \pm 0.04$  vs.  $-0.10 \pm 0.03$ ,  $p = 0.928$ ) and HRV parameters ( $\Delta SDNN$ :  $-16 \pm 5$  vs.  $-18 \pm 9$  ms,  $p = 0.879$ ;  $\Delta RMSSD$ :  $-7 \pm 3$  vs.  $-12 \pm 3$  ms,  $p = 0.282$ ;  $\Delta pNN50$ :  $-0.2 \pm 0.6$  vs.  $-2.4 \pm 1.5$  %,  $p = 0.207$ ;  $\Delta LF$ :  $-300 \pm 90$  vs.  $-229 \pm 102$  ms<sup>2</sup>,  $p = 0.615$ ;  $\Delta HF$ :  $-30 \pm 38$  vs.  $-114 \pm 46$  ms<sup>2</sup>,  $p = 0.199$ ;  $\Delta LF/HF$  ratio:  $-3.1 \pm 1.1$  vs.  $-1.0 \pm 1.4$ ,  $p = 0.252$ ;  $\Delta SD1$ :  $-4.8 \pm 2.3$  vs.  $-8.3 \pm 2.1$  ms,  $p = 0.279$ ;  $\Delta DFA1$ :  $-0.38 \pm 0.12$  vs.  $-0.20 \pm 0.22$ ,  $p = 0.491$ ;  $\Delta REC$ :  $4.8 \pm 7.1$  vs.  $4.5 \pm 8.9$  %,  $p = 0.979$ ;

**Table II.** Cardiac autonomic tone at rest in patients with paroxysmal AF before and after pulmonary vein isolation (PVI)

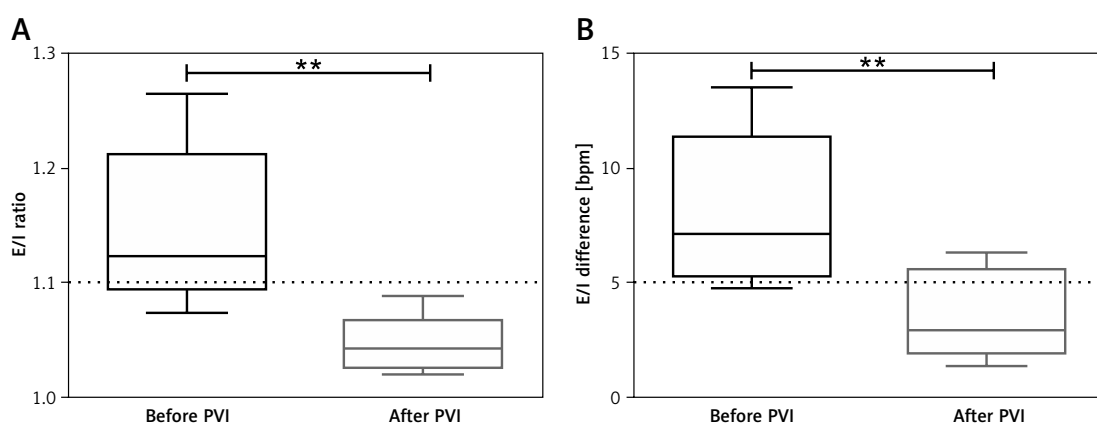
Parameter	Before PVI	After PVI	P-value
Time domain:			
HR [bpm]	61 ± 2	76 ± 3	<b>&lt; 0.0001</b>
SDNN [ms]	31 ± 3	14 ± 3	<b>0.006</b>
RMSSD [ms]	17 ± 2	8 ± 2	<b>0.002</b>
pNN50 (%)	2 ± 1	14 ± 3	<b>0.004</b>
Frequency domain:			
LF [ms <sup>2</sup> ]	327 ± 65	63 ± 33	<b>0.003</b>
HF [ms <sup>2</sup> ]	117 ± 25	46 ± 24	<b>0.049</b>
LF/HF	3.2 ± 0.7	1.2 ± 0.4	<b>0.050</b>
Non-linear parameters:			
SD1 [ms]	12 ± 1	6 ± 1	<b>0.002</b>
REC (%)	33 ± 3	41 ± 4	0.408
DFA1	1.26 ± 0.04	0.97 ± 0.10	<b>0.039</b>
SampEn	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	0.153

Values are mean ± S.E.M. Heart rate variability measurements are shown. Bold numbers denote significance. AF – atrial fibrillation, DFA1 – short-term fractal scaling exponent of the detrended fluctuation analysis, HF – high frequency, HR – heart rate, LF – low frequency, pNN50 – NN50 count (number of pairs of adjacent normal-to-normal (NN) intervals differing by more than 50 ms in the entire recording) divided by the total number of all NN intervals, PVI – pulmonary vein isolation, REC – recurrence rate, RMSSD – square root of the mean squared differences of successive NN intervals, SampEn – sample entropy, SDNN – standard deviation of the NN interval, SD1 – sensitivities of short-term variability.





**Figure 1.** Change of heart rate variation during deep breathing before and after pulmonary vein isolation (PVI). Example curves during the deep breathing test demonstrating normal heart rate variation in a patient with paroxysmal atrial fibrillation before PVI (A). The heart rate response during the deep breathing test is diminished after PVI (B)



**Figure 2.** Respiratory sinus arrhythmia during deep breathing before and after pulmonary vein isolation (PVI). The E/I ratio (A) and E/I difference (B) diminished after PVI. The dashed line depicts the limit for physiological values, which is  $> 1.1$  for the E/I ratio and  $> 5$  bpm for the E/I difference. Asterisks denote significance (\*\* $p < 0.01$ )

$\Delta$ SampEn:  $-0.02 \pm 0.17$  vs.  $-0.36 \pm 0.15$ ,  $p = 0.185$ ) did not differ between patients who were treated by using radiofrequency vs. cryoballoon ablation.

## Discussion

The main finding of this study is that RSA is reduced after PVI in patients with paroxysmal AF. We found that this is related to a decrease in cardiac vagal tone as indicated by changes in HR and HRV following PVI. The PVI-related changes in RSA are correlated with those during sympathetic/parasympathetic coactivation.

### RSA is reduced after PVI

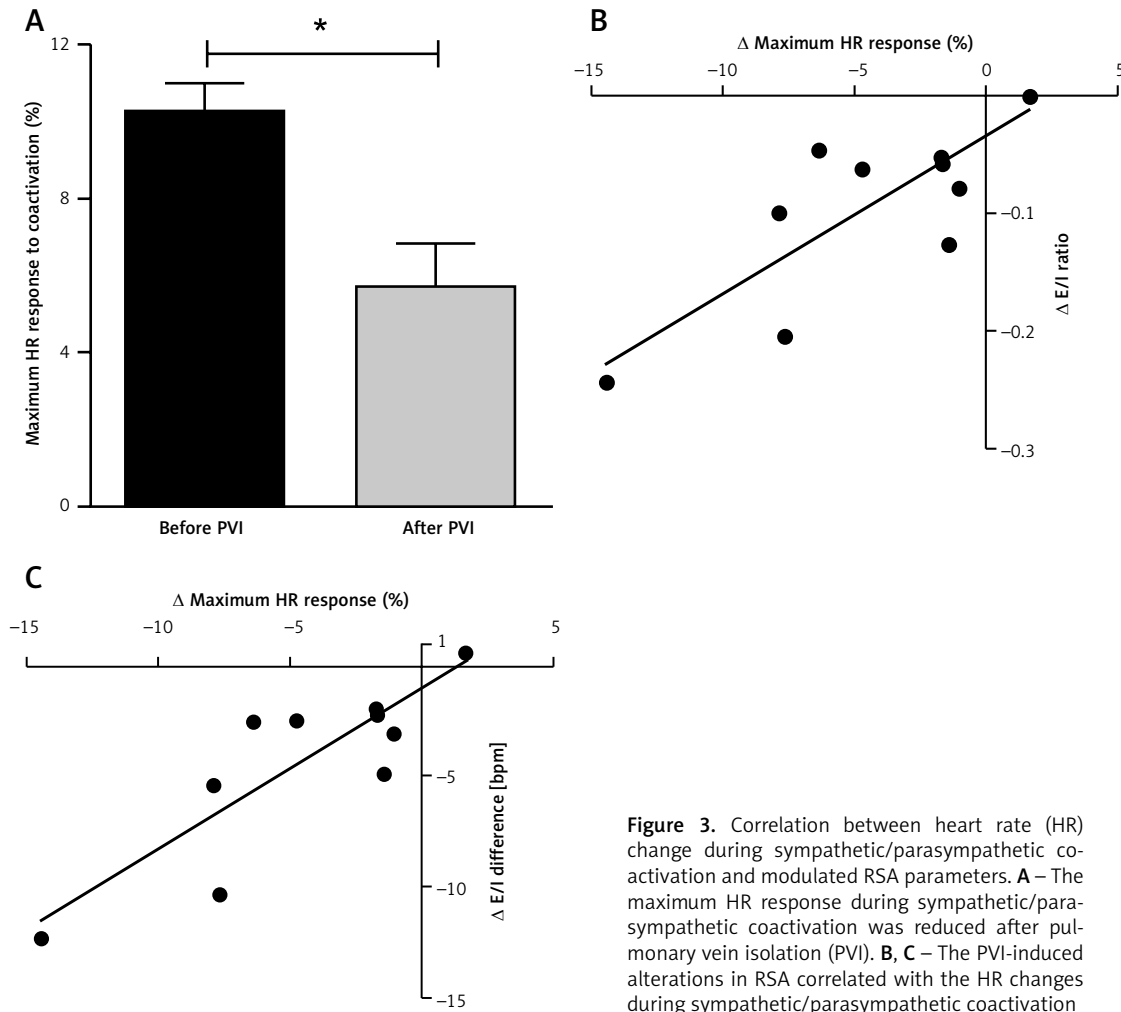
More than 2 decades ago RSA was found to improve the energy efficiency of pulmonary circulation by “saving heartbeats” [3]. Since then, various methods using spontaneous or controlled breathing have been used for RSA quantification and its use as a predictor for subsequent patient outcome [22].

We here demonstrate for the first time a significant reduction of RSA after PVI, which is related to the decrease in cardiac vagal tone, as supported

by the observed changes of resting HR and HRV in our patients. Supporting this, RSA is known to be reduced after atropine application in healthy humans [23, 24] and is modulated in diseases such as diabetic autonomic neuropathy [25, 26]. Although RSA also depends on feedback regulation such as chemoreceptors [27] and pulmonary afferents and is further modulated by central respiratory drive [28–32], the direct cardiac influence and the related decrease in intracardiac vagal control following PVI seem to be key in our patients.

### Cardiac vagal tone is decreased after PVI

An increased HR and diminished HRV after PVI are widely recognized to result from the withdrawal of cardiac vagal activity induced by the inevitable obliteration of cholinergic intracardiac neurons during ablation [33]. In this study relevant HRV parameters were diminished after PVI, which is in line with previous findings [11, 34–36]. Although cryoballoon ablation has been reported to induce greater tissue damage [37], HRV parameters were similarly reduced compared with RF ablation.



**Figure 3.** Correlation between heart rate (HR) change during sympathetic/parasympathetic coactivation and modulated RSA parameters. **A** – The maximum HR response during sympathetic/parasympathetic coactivation was reduced after pulmonary vein isolation (PVI). **B, C** – The PVI-induced alterations in RSA correlated with the HR changes during sympathetic/parasympathetic coactivation

Besides RSA, the diminished maximum HR response to sympathetic/parasympathetic coactivation and the increase in maximum latency after PVI indicate an impairment of the trigeminal-brainstem-vagal reflex and vagal activity [17, 38]. Similar observations have been made after vagotomy, pharmacological cholinergic blockade and in patients with brainstem stroke as well as in patients with amyotrophic lateral sclerosis [16, 39].

Tonic vagal activity describes the basal cardiac vagal activity during rest and is measured using HRV parameters [19, 40]. Basal phasic vagal activity describes the phasic activity at rest of the autonomic nervous system, which can be analyzed using RSA [41]. Although tonic vagal activity seems to be related to phasic vagal control [42], no relation between phasic tone and sympathetic/parasympathetic coactivation has been described before. The PVI-induced changes in RSA in our patients correlated with those during sympathetic/parasympathetic coactivation. This is important since cholinergic and adrenergic neurons and their axons are highly collocated at the pulmonary vein-atrial junction.

In addition, in patients with comorbidities involving sinus nodal or left ventricular function, additional hemodynamic and/or electrophysiological adaptations might impact patient outcome since both the extrinsic [43, 44] and intrinsic [45] cardiac neural network are well known to modulate cardiac electrophysiology at different levels within the hierarchy of the autonomic nervous system.

Targeted ablation of ganglionated plexi is under investigation for symptomatic bradycardia including cardioinhibitory syncope [46, 47]. As the autonomic nervous system and ganglionated plexi are inevitably modulated during PVI, one might speculate whether intermittent bradycardia or left ventricular sympathetic control can be diminished by PVI. However, this might still result in sympathetic/parasympathetic imbalance due to the colocalization of cholinergic and adrenergic neurons.

### Clinical implications

The latest consensus statement on catheter and surgical ablation of AF emphasizes the potential side effects of PVI including transient and

permanent alterations in HR [10]. Elevation of HR, inappropriate sinus tachycardia and reduction of HRV are well described after PVI, but are in most cases not associated with significant symptoms.

Currently, exercise performance [48] in patients with AF following catheter ablation has not been fully explored: On the one hand, in patients with longstanding asymptomatic persistent AF catheter ablation improved exercise performance [49]. On the other hand, HR recovery as well as chronotropic reserve has been found to be reduced in patients with paroxysmal AF for at least up to 3 months after PVI [50]. One might speculate that the latter is linked to reduced exercise performance even after successful restoration of sinus rhythm, especially considering our findings.

This is relevant since although most autonomic alterations associated with PVI are transient, some of these changes can last for over a year [51, 52]. In addition, the deep breathing test used here can be implemented as a relatively simple bedside test. Currently, PVI-induced changes are mostly assessed using specific parameters measured during the ablation procedure. Changes in HR, in the cycle length at which 1 : 1 conduction over the atrioventricular node stops (Wenckebach cycle length) and in the interval describing the time between the first atrial and His bundle deflection (AH interval), associated with a negative response to atropine, have been considered as immediate end points of those procedures [47]. However, positioning of catheters is necessary to investigate these parameters, which might be influenced by sedation and pain medication during the procedure. Therefore, evaluation of RSA using the deep breathing test before and after the procedure might be useful to evaluate safety and success of targeted or accidental cardiac autonomic denervation during follow-up.

### Limitations

This proof-of-concept study, presenting the first evidence that RSA is reduced after PVI as a result of decreased cardiac vagal control, has several limitations that need to be addressed: First, this is a single-center study with a small number of patients. However, RSA is a strong physiological signal and the marked changes in HR, HRV, and RSA following PVI support our study design. This is in line with another study having investigated targets and end points in cardiac autonomic denervation procedures in 14 patients including right and left atrial procedures [47].

Next, we here focused on the acute effect of PVI on RSA and its relation to cardiac vagal control. The RSA has not been investigated during follow-up. How RSA is related to exercise capacity in patients with AF was beyond the aim of the pres-

ent study. No conclusions can be drawn from the present study how the decrease in RSA impacts exercise capacity [53] and patient outcome during long-term follow-up.

In addition, related pathomechanisms and their potential clinical implications, especially in patients with various comorbidities including heart failure, need to be studied in detail. Although the sympathetic neuronal tone is upregulated in heart failure, there is a paradoxical reduction in norepinephrine synthesis and reuptake in the cardiac sympathetic nervous system as well as a cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves [54]. Therefore, our findings support the need for future studies investigating the importance of changes in RSA and its clinical relevance in patients with AF following PVI during long-term follow-up.

In conclusion, RSA is reduced after PVI in patients with paroxysmal AF. Our findings suggest that this is related to the decrease in cardiac vagal tone after PVI. Whether this affects clinical outcomes including patients' exercise capacity needs to be investigated.

### Acknowledgments

Christiane Jungen and Fares-Alexander Alken have contributed equally to this work.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

### References

1. Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, Laude D, Elghozi JL. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst* 1990; 30: 91-100.
2. Ludwig C. Beiträge zur Kenntnis des Einflusses der Respirationsbewegung auf den Blutlauf im Aortensystem. *Arch Anat Physiol* 1847; 13: 242-302.
3. Hayano J, Yasuma F, Okada A, Mukai S, Fujinami T. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation* 1996; 94: 842-7.
4. Ben-Tal A, Shamailov SS, Paton JF. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency. *J Physiol* 2012; 590: 1989-2008.
5. Toska K, Eriksen M. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol* 1993; 472: 501-12.
6. Perkiomaki J, Ukkola O, Kiviniemi A, et al. Heart rate variability findings as a predictor of atrial fibrillation in middle-aged population. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 719-24.
7. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, et al. Cardiac autonomic dysfunction and incidence of atrial fibrillation: results from 20 years follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 291-9.
8. Guazzi M, Belletti S, Tumminello G, Fiorentini C, Guazzi MD. Exercise hyperventilation, dyspnea sensation,

- and ergoreflex activation in lone atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H2899-905.
9. Wickramasinghe SR, Patel VV. Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 128: 1566-75.
  10. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *J Interv Card Electrophysiol* 2017; 50: 1-55.
  11. Eickholt C, Jungen C, Drexel T, et al. Sympathetic and parasympathetic coactivation induces perturbed heart rate dynamics in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Med Sci Monit* 2018; 24: 2164-72.
  12. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-429.
  13. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, et al. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation* 2005; 112: 314-9.
  14. Hilz MJ, Dutsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve* 2006; 33: 6-20.
  15. Hilz MJ, Stemper B, Sauer P, Haertl U, Singer W, Axelrod FB. Cold face test demonstrates parasympathetic cardiac dysfunction in familial dysautonomia. *Am J Physiol* 1999; 276: R1833-9.
  16. Khurana RK, Watabiki S, Hebel JR, Toro R, Nelson E. Cold face test in the assessment of trigeminal-brainstem-vagal function in humans. *Ann Neurol* 1980; 7: 144-9.
  17. Khurana RK, Wu R. The cold face test: a non-baroreflex mediated test of cardiac vagal function. *Clin Auton Res* 2006; 16: 202-7.
  18. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV: heart rate variability analysis software. *Comput Methods Programs Biomed* 2014; 113: 210-20.
  19. 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* 1996; 93: 1043-65.
  20. Jose AD, Collison D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovasc Res* 1970; 4: 160-7.
  21. Gunawardene MA, Hoffmann BA, Schaeffer B, et al. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace* 2018; 20: 43-49.
  22. Sinnecker D, Dommasch M, Steger A, et al. Expiration-triggered sinus arrhythmia predicts outcome in survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2213-20.
  23. Lacroix D, Logier R, Kacet S, Hazard JR, Dagano J, Lekieffre J. Effects of consecutive administration of central and peripheral anticholinergic agents on respiratory sinus arrhythmia in normal subjects. *J Auton Nerv Syst* 1992; 39: 211-7.
  24. Araujo CG, Nobrega AC, Castro CL. Heart rate responses to deep breathing and 4-seconds of exercise before and after pharmacological blockade with atropine and propranolol. *Clin Auton Res* 1992; 2: 35-40.
  25. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 1973; 4: 584-6.
  26. Smith SA. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1599-601.
  27. Drexel T, Eickholt C, Muhlsteff J, et al. Vagal heart rate control in patients with atrial fibrillation: impact of tonic activation of peripheral chemosensory function in heart failure. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 287-97.
  28. Al-Ani M, Forkins AS, Townend JN, Coote JH. Respiratory sinus arrhythmia and central respiratory drive in humans. *Clin Sci* 1996; 90: 235-41.
  29. Jewett DL. Activity of single efferent fibres in the cervical vagus nerve of the dog, with special reference to possible cardio-inhibitory fibres. *J Physiol* 1964; 175: 321-57.
  30. Kunze DL. Reflex discharge patterns of cardiac vagal efferent fibres. *J Physiol* 1972; 222: 1-15.
  31. McAllen RM, Spyer KM. Two types of vagal preganglionic motoneurons projecting to the heart and lungs. *J Physiol* 1978; 282: 353-64.
  32. Taha BH, Simon PM, Dempsey JA, Skatrud JB, Iber C. Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. *J Appl Physiol* 1995; 78: 638-45.
  33. Jungen C, Scherschel K, Eickholt C, et al. Disruption of cardiac cholinergic neurons enhances susceptibility to ventricular arrhythmias. *Nat Commun* 2017; 8: 14155.
  34. Seaborn GE, Todd K, Michael KA, et al. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2014; 19: 23-33.
  35. Oswald H, Klein G, Koenig T, Luesebrink U, Duncker D, Gardiwal A. Cryoballoon pulmonary vein isolation temporarily modulates the intrinsic cardiac autonomic nervous system. *J Interv Card Electrophysiol* 2010; 29: 57-62.
  36. Pappone C, Santinelli V, Manguso F, et al. Pulmonary vein denervation enhances long-term benefit after circumferential ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 2004; 109: 327-34.
  37. Aryana A, Singh SM, Mugnai G, et al. Pulmonary vein reconnection following catheter ablation of atrial fibrillation using the second-generation cryoballoon versus open-irrigated radiofrequency: results of a multicenter analysis. *J Interv Card Electrophysiol* 2016; 47: 341-8.
  38. Panneton WM, McCulloch PF, Sun W. Trigemino-autonomic connections in the muskrat: the neural substrate for the diving response. *Brain Res* 2000; 874: 48-65.
  39. Tutaj M, Miller M, Tomik B, et al. Sympathetic vascular response to facial cooling is increased in flail phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Later Scler Frontotemporal Degener* 2017; 5: 1-9.
  40. Ciesielczyk K, Furgala A, Dobrek L, Juszczyk K, Thor P. Altered sympathovagal balance and pain hypersensitivity in TNBS-induced colitis. *Arch Med Sci* 2017; 13: 246-55.
  41. Shields RW Jr. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 Suppl 2: S37-40.
  42. Park G, Vasey MW, Van Bavel JJ, Thayer JF. When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: the role of fear and perceptual load. *Psychophysiology* 2014; 51: 419-26.
  43. Meyer C, Rana OR, Saygili E, et al. Hyperoxic chemoreflex sensitivity is impaired in patients with neurocardiogenic syncope. *Int J Cardiol* 2010; 142: 38-43.
  44. Mehlsen J, Kaijser MN, Mehlsen AB. Autonomic and electrocardiographic changes in cardioinhibitory syncope. *Europace* 2008; 10: 91-5.
  45. Meyer C, Rana OR, Saygili E, et al. Augmentation of left ventricular contractility by cardiac sympathetic neural stimulation. *Circulation* 2010; 121: 1286-94.

46. Pachon JC, Pachon EI, Pachon JC, et al. "Cardioneuroablation": new treatment for neurocardiogenic syncope, functional AV block and sinus dysfunction using catheter RF-ablation. *Europace* 2005; 7: 1-13.
47. Rivarola EW, Hachul D, Wu T, et al. Targets and end points in cardiac autonomic denervation procedures. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017; 10: e004638.
48. Kim J, Al-Mallah M, Juraschek SP, et al. The association of clinical indication for exercise stress testing with all-cause mortality: the FIT Project. *Arch Med Sci* 2016; 12: 303-9.
49. Mohanty S, Santangeli P, Mohanty P, et al. Catheter ablation of asymptomatic longstanding persistent atrial fibrillation: impact on quality of life, exercise performance, arrhythmia perception, and arrhythmia-free survival. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 1057-64.
50. Kuyumcu MS, Ozeke O, Cay S, et al. The short-term impact of the catheter ablation on noninvasive autonomic nervous system parameters in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017; 40: 1193-9.
51. Kang KW, Kim TH, Park J, et al. Long-term changes in heart rate variability after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: 1-year follow-up study with irrigation tip catheter. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 693-700.
52. Qin M, Liu X, Jiang WF, Wu SH, Zhang XD, Po S. Vagal response during pulmonary vein isolation: re-recognized its characteristics and implications in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2016; 211: 7-13.
53. Porta A, Barrabes JA, Candell-Riera J, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels are poorly related to the occurrence of ischemia or ventricular arrhythmias during symptom-limited exercise in low-risk patients. *Arch Med Sci* 2016; 12: 341-8.
54. Kanazawa H, Ieda M, Kimura K, et al. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-signaling cytokines in rodents. *J Clin Invest* 2010; 120: 408-21.

## 2 Zusammenfassende Darstellung

### 2.1 Einleitung

Das Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste supraventrikuläre Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter, an welcher in industriellen Staaten durchschnittlich jeder vierte Erwachsene mittleren Alters im Laufe seines Lebens mit steigender Inzidenz erkrankt (Heeringa et al., 2006, Lloyd-Jones et al., 2004, Kirchhof et al., 2016). Erstmals beschrieben und publiziert von Sir James MacKenzie im Jahre 1905 ist das VHF mit einer relevant verminderten Lebensqualität, Morbidität (u.a. linksventrikuläre Dysfunktion, Herzinsuffizienz, Schlaganfall) und einer zwei- bis dreifach erhöhten Mortalität sowie Hospitalisierungsrate verbunden (Mackenzie, 1905, Stewart et al., 2002, Andersson et al., 2013, Thrall et al., 2006).

Die dem VHF zugrundeliegende Pathophysiologie ist aktuell aufgrund ihrer Vielschichtigkeit noch nicht vollständig verstanden. Einen Faktor stellt der strukturelle Umbau des Vorhofes in Form von myokardialer Fibrose, lokaler Inflammation und elektrischer Dissoziation von Muskelbündeln dar, welcher durch Begleiterkrankungen wie einem Diabetes Mellitus, arteriellem Hypertonus oder weiteren strukturellen Herzerkrankungen begünstigt werden kann. Jedoch ist auch eine Autoinduktion dieser Prozesse durch das VHF selbst möglich (Nguyen et al., 2009, Venteclef et al., 2015, Alessie et al., 2010, Kirchhof et al., 2016).

Dem autonomen atrialen Nervensystem (ANS) kommt zusätzlich eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des VHF zu. Sympathisch-parasympathische Dysbalancen scheinen hierbei ursächlich zu sein (Zimmermann and Kalusche, 2001, Arora, 2012). Erhöhte Aktivitäten des sympathischen oder parasympathischen Nervensystems wurden direkt vor Einsetzen von VHF beschrieben (Fioranelli et al., 1999, Gallo et al., 2017). Darüber hinaus zeigten experimentelle Daten, dass das VHF selbst Dysbalancen des ANS durch eine sympathische Hyperinnervation mit z.T. begleitender Denervierung parasympathischer sowie Substanz P-immunoreaktiver Nerven verstärken kann (Yu et al., 2012). Ein erhöhter sympathischer Tonus führt unter anderem zu einer Dysregulation des Kalziumhaushalts durch erhöhten Kalziumeinstrom und spontaner Kalziumfreisetzung aus dem sarkoplasmatischem Retikulum, welche proarrhythmisch in Form von frühen oder späten Nachdepolarisationen wirken

kann (Van Wagoner et al., 1999, Hove-Madsen et al., 2004, Chen et al., 2014). Vagale Stimulationen hingegen tragen zu einer inhomogenen Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärzeit mittels Erhöhung des Kaliumstromes bei und können ebenso ektope Erregungen im Vorhof auslösen (Dobrev et al., 2005, Nemirovsky et al., 2008, Arora, 2012).

In den vergangenen Jahren wurden einige klinisch sowie nichtinvasiv messbare autonome Parameter beschrieben, welche Dysbalancen des ANS im klinischen Alltag demaskieren können. Hierzu zählt unter anderem die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), welche Herzfrequenzänderungen in Synchronisation mit der Atmung beschreibt, wobei erhöhte Herzfrequenzen (HR) während der Inspiration und verminderte HR in Expiration beobachtet werden (Japundzic et al., 1990). Es ist bekannt, dass die RSA durch eine phasische Ruheaktivität des Parasympathikus entsteht, welche sowohl durch respiratorische als auch kreislaufrelevante Zentren im Hirnstamm moduliert wird (Yasuma and Hayano, 2004). Zwei Mechanismen sind maßgeblich: Einerseits erfolgt eine direkte Suppression vagaler kardialer präganglionärer Neurone im Rahmen des zentralen Atemantriebs während der Inspiration (Taha et al., 1995, Hirsch and Bishop, 1981), andererseits inhibieren stimulierte pulmonale C-Faserafferenzen die kardiale vagale efferente Aktivität während der Lungeninflation (Yasuma and Hayano, 2004, Shykoff et al., 1991). Die RSA trägt hiermit unter anderem wesentlich zu einer Verbesserung des kardiopulmonalen Gasaustausches, der Blutdruckvariabilität und des kardialen Energieverbrauchs bei, wobei ihre Amplitude als Maß für die kardiale vagale Aktivität angesehen wird (Hayano et al., 1996, Toska and Eriksen, 1993, Ben-Tal et al., 2012, Katona and Jih, 1975). Neben der RSA zählen unter anderem die in Ruhe ermittelte Herzratenvariabilität (HRV) sowie die simultane Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus zu den etablierten, nichtinvasiv messbaren autonomen Parametern.

Gemäß aktueller Leitlinien ist das paroxysmale VHF selbstlimitierend und mit einer Dauer von maximal 48h bis 7 Tagen definiert. Auch innerhalb dieser Zeit elektrisch oder medikamentös kardiovertierte VHF-Episoden werden als paroxysmal angesehen. Bei symptomatischen Patienten, welche auf eine medikamentöse antiarrhythmische Therapie nicht ansprechen, ist die katheterbasierte Pulmonalvenenisolation (PVI) Therapie der ersten Wahl (Kirchhof et al., 2016). Diese elektrische Isolation wird mittels Applikation von Radiofrequenz- (RF) oder

Kryoenergie mit daraus resultierender Gewebeverödung erreicht. Hierbei kommt es unausweichlich zu einer Modulation des kardialen ANS, da sich cholinerge und adrenerge neuronale Strukturen in direktem anatomischen Bezug zu den Pulmonalvenenostien sowie dem angrenzenden Antrum befinden (Tan et al., 2006) und damit unmittelbar von der Gewebeverödung betroffen sind.

Die Folgen dieser Modulation für das kardiale ANS und die globale kardiovaskuläre Funktion wurden bereits beschrieben, sind jedoch noch nicht vollständig verstanden: Ein transienter Anstieg der HR und Abfall der HRV über sechs bis zwölf Monate nach PVI sind als Hinweis auf eine transiente autonome Modulation bekannt (Bauer et al., 2006, Wang et al., 2013). Des Weiteren ist die Reaktion des ANS auf eine sympathische/parasymphatische Koaktivierung mittels des sog. *Cold Face Test* (CFT), validiert durch eine Veränderung der HR, nach PVI vermindert (Eickholt et al., 2018). Die Veränderung der RSA bei Patienten mit paroxysmalen VHF nach PVI und ihr Bezug zu weiteren Parametern des ANS sind hingegen aktuell noch nicht untersucht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den Einfluss einer Modulation des kardialen ANS infolge der PVI auf die RSA zu charakterisieren. Als Hypothese wurde daher angenommen, dass eine Abnahme des vagalen kardialen Tonus infolge einer PVI mit einer Abnahme der RSA bei Patienten mit paroxysmalem VHF einhergeht.

## **2.2 Material und Methoden**

### **2.2.1 Studienpopulation und Ablauf der Untersuchung**

Initial wurden 60 symptomatische Patienten mit paroxysmalem VHF gesichtet, welche sich zur erstmaligen PVI in unserem Universitären Herzzentrum Hamburg vorstellten und sich gemäß unserer definierten Einschlusskriterien geeignet für die Untersuchung zeigten. Eine detaillierte Darstellung der Ausschlusskriterien ist im Originalmanuskript aufgeführt.

Es durchliefen 20 Patienten die basale Funktionstestung vor PVI, wobei 10 Patienten nachträglich ausgeschlossen wurden: n=2 Patienten konnten aufgrund von VHF-Frührezidiven während des stationären Aufenthaltes nach erfolgter Katheterablation nicht untersucht werden, während n=4 Patienten mit einer ausgeprägten supraventrikulären oder ventrikulären Extrasystolie von >30 Extrasystolen/Stunde vor PVI (Bikkina et al., 1992) aufgrund einer möglichen



Verfälschung der HRV-Werte ausgeschlossen wurden (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996, Vikman et al., 1999). Darüber hinaus erhielt n=1 Patient bei während der elektrophysiologischen Untersuchung nachgewiesenem isoliertem typischem Vorhofflattern lediglich eine Isolation des cavotrikuspidalen Isthmus, welche nachträglich zum Ausschluss führte. Zuletzt lehnten n=3 Patienten eine Untersuchung innerhalb des 48-stündigen Intervall nach erfolgreicher PVI ab und wurden daher für die Analyse nicht berücksichtigt.

10 hochselektive Patienten, welche zum Zeitpunkt der erstmaligen PVI frei von mit bekanntermaßen ausgeprägten Veränderungen des ANS einhergehenden Komorbiditäten waren (z.B. Sick-Sinus-Syndrome, instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt), wurden detailliert untersucht. Die Pulmonalvenenisolation erfolgte mittels RF- oder Kryoablation, wie zuvor detailliert beschrieben (Gunawardene et al., 2016). Die Untersuchungen des autonomen Nervensystems mittels Messung der RSA, HRV und der HR-Änderung unter sympathischer/parasympathischer Koaktivierung wurden hierbei vor sowie 24 bis 48 Stunden nach erfolgter PVI unter Verzicht von möglichen externen Einflussfaktoren (sportliche Aktivität, Alkohol-, Nikotin- und Koffeinkonsum, Nahrungsaufnahme) durchgeführt (Tulppo et al., 2005).

### **2.2.2 Autonome Testung**

Vor jeder Untersuchung und zwischen den autonomen Testungen erfolgte eine Ruheadaptation über 10 Minuten, um einen vergleichbaren basalen parasympathischen Tonus zu gewährleisten (Tulppo et al., 2005, Meyer et al., 2010). Die HR wurde hierbei mittels eines digitalen, mobilen HR-Monitors (Polar Flow V800®, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) aufgenommen, welcher nachweislich gegenüber klassischen EKG-Aufnahmen vergleichbare RR-Intervall- sowie HRV-Werte bereitstellt (Giles et al., 2016). Eine Auswertung der Daten erfolgte nach automatischer Entfernung von Artefakten und Extrasystolen mit begleitender manueller Kontrolle durch die Software Kubios HRV (Version 2.2, *Biosignal Analysis and Medical Imaging Group, Department of Physics and Mathematics, University of Eastern Finland*). Jene Datenpunkte wurden durch eine Interpolation von Datenpunkten mithilfe angrenzender RR-Intervalle ersetzt.

Die RSA wurde mithilfe des tiefen Atemtests (*Deep Breathing Test*) ermittelt, bei welchem der Patient unter akustischer Anleitung sechs tiefe Atemzüge mit maximaler Inspiration und Expiration über eine Dauer von einer Minute vollführt und hierdurch die maximale respiratorische Variabilität der HR provoziert (Hilz and Dutsch, 2006, Angelone and Coulter, 1964). Sie stellt hierdurch einen Parameter zur Evaluation der kardialen phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus dar (Levy et al., 1966).

Die HRV wurde in einem Kurzzeitintervall während einer Ruhezeit von fünf Minuten gemäß des aktuellen Konsensus der europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Bestimmung der tonischen Aktivität des ANS gemessen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Eine sympathische/parasympathische Koaktivierung erfolgte durch den CFT, einer nicht-invasiven Simulation des Tauchreflexes. Kalte Kompressen (0 - 1°C) werden hierbei auf Stirn- und Wangenregion unter Ausschluss der Augenareale des Patienten über eine Dauer von 120 Sekunden appliziert, um eine simultane Stimulation des peripheren sympathischen und kardialen parasympathischen ANS hervorzurufen (Khurana et al., 1980, Hilz and Dutsch, 2006). Dies führt zu einem HR-Abfall und einer gleichzeitigen Erhöhung des arteriellen Blutdrucks (Khurana and Wu, 2006).

## 2.3 Ergebnisse

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse findet sich im Originalartikel.

Während sich die HR vor PVI (61/min) deutlich niedriger gegenüber der mittels einer Formel theoretisch berechneten intrinsischen HR (82/min) zeigte, erhöhte diese sich nach PVI auf etwa 77 Schlägen/min und zeigte sowohl akut nach Ablation (77 Schläge/min) als auch im Follow-up (76 Schläge/min) keine signifikante Abweichung im Vergleich zur intrinsischen HR. Der überwiegende Anteil der HRV-Parameter war nach PVI signifikant reduziert.

Die RSA stellte sich nach PVI signifikant reduziert dar: Sowohl die E/I-Differenz als auch das E/I-Verhältnis lagen bei z.T. noch physiologischen Ausgangswerten nach der PVI deutlich unter den in der Literatur diskutierten physiologischen Grenzwerten von 5 Schläge/min (E/I-Differenz:  $7,9 \pm 1,0$  vor vs.  $3,5 \pm 0,6$

Schläge/Minute nach PVI,  $P=0,006$ ) bzw. 1,1 (E/I-Verhältnis: E/I-ratio:  $1,14\pm 0,02$  vor PVI vs.  $1,05\pm 0,01$  nach PVI,  $P=0,003$ ) (Hilz and Dutsch, 2006, O'Brien et al., 1986, Sundkvist et al., 1979).

Vor PVI führte eine sympathische/parasympathische Koaktivierung bei der Hälfte der Patienten zu einem paradoxen HR-Anstieg, wobei die andere Hälfte den erwarteten HR-Abfall zeigte. Nach PVI zeigte sich jedoch die maximale HR-Antwort auf den CFT, ausgehend vom basalen Wert unmittelbar vor Beginn der Testung, von im Durchschnitt 10,2% auf 5,7% signifikant vermindert. Parallel hierzu war ebenfalls die Latenzzeit der maximalen HR-Antwort auf den CFT nach PVI von im Durchschnitt 29 auf 77 Sekunden deutlich verlängert.

Es bestand eine Korrelation der Veränderungen von RSA und Koaktivierung vor gegenüber nach PVI ( $\Delta E/I$ -Differenz:  $P=0,002$ ;  $\Delta E/I$ -Verhältnis:  $P=0,007$ ). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen RF- und Kryoablation im Hinblick auf HR-, HRV-, oder RSA-Veränderungen. Zusammenfassend lag die VHF-Rezidivfreiheit zum Zeitpunkt des Follow-up 6 Monate nach PVI bei 90%, bei einer Patientin (10%) erfolgte eine zweite Ablation 12 Monate nach erstmaliger PVI.

## **2.4 Diskussion**

Es zeigten sich während dieser Untersuchung folgende zentrale Beobachtungen: 1. Die RSA ist nach PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF reduziert. 2. Diese Reduktion der RSA ist mit einer Verminderung des globalen kardialen parasympathischen Tonus nach PVI vergesellschaftet. 3. Eine Abnahme der Reaktion des ANS auf eine sympathische/parasympathische Koaktivierung korreliert mit der Änderung der RSA nach PVI.

### **2.4.1 Reduktion der respiratorischen Sinusarrhythmie nach Pulmonalvenenisolation**

Die RSA wird bereits seit einigen Jahrzehnten als möglicher klinischer Parameter der HRV zur Evaluation der Funktion des ANS, insbesondere der phasischen Ruheaktivität des Parasympathikus, verwendet (Katona and Jih, 1975, Fouad et al., 1984). In unserem Kollektiv zeigte sich eine signifikante Reduktion der RSA infolge eines verminderten parasympathischen Tonus nach PVI. Frühere Publikationen bestätigen unsere Ergebnisse: Sowohl im Rahmen von

Erkrankungen des ANS wie beispielsweise der diabetischen Neuropathie als auch nach pharmakologischer cholinergischer Blockade mittels Atropinapplikation wurden verminderte RSA-Werte beschrieben (Smith, 1982, Lacroix et al., 1992). Auch Stress, übermäßige Alkoholfuhr sowie eine Applikation von Sedativa können temporär die RSA signifikant herabsetzen (Wang et al., 1993, La Marca et al., 2011, Brunner et al., 2017). Diese Einflussfaktoren zeigen, dass die RSA zusätzlich zur Regulation über Atemantrieb und Lungeninflation durch eine Änderung des intrakardialen parasympathischen Tonus moduliert wird.

Welche Auswirkungen diese Reduktion der RSA mittel- und langfristig auf den Kreislauf und die Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten nach PVI hat wurde jedoch noch nicht systematisch untersucht. Patienten mit paroxysmalem VHF zeigten einerseits eine reduzierte chronotrope Reserve sowie Erholung der HR bis zu drei Monate nach PVI (Kuyumcu et al., 2017). Andererseits scheinen unter Belastung auch vermehrt nicht-neuronale Faktoren bei der Regulation der RSA eine Rolle zu spielen, da sich hierbei der autonome Tonus zugunsten des Sympathikus verschiebt. Mehrere experimentelle Untersuchungen zeigten, dass eine druckbedingte Dehnung des Sinusknoten durch eine atriale Druckerhöhung im Rahmen des Atmungsvorganges HR und HRV modulieren können (Perlini et al., 1995, Blinks, 1956). Jene nicht-neuronale Faktoren können bis zu einem Drittel der RSA-Amplitude bei jungen, gesunden Probanden ausmachen (Casadei et al., 1996) oder sogar im Rahmen der Atmung einen im Vergleich zu den neuronalen Mechanismen ähnlich hohen Einfluss auf die RSA selbst haben (Blinks, 1956).

Inwieweit sich ein Verlust des „neuronalen Anteils“ der in Ruhe gemessenen RSA auf die individuelle Leistungsfähigkeit der Patienten unter Belastung auswirkt bleibt daher zunächst unklar. Für eine Evaluation der kurz- und langfristigen Auswirkungen bei Belastung sind daher weitergehende Untersuchungen nötig. Standardisierte und leicht durchführbare Leistungstests im Sinusrhythmus und unter VHF vor sowie während eines engmaschigen Follow-up nach PVI könnten hierbei Aufschluss über die absolute Leistungsveränderung nach Ablation geben.

#### **2.4.2 Autonomer Tonus nach Pulmonalvenenisolation**

Die kurz- und langfristigen Auswirkungen der PVI auf das kardiale ANS werden aktuell kontrovers diskutiert. Dass eine Modulation des kardialen atrialen ANS im

Rahmen der Ablation supraventrikulärer Tachykardien im linken Vorhof zu einer transienten Erhöhung von HR und Verminderung der HRV führen kann wurde bereits in den 1990er-Jahren beschrieben (Tsai et al., 1999, Hsieh et al., 1999). Seit 2017 wird der resultierende HR-Anstieg von etwa 10-20 Schlägen/min, welcher in seltenen Fällen zu einer Sinustachykardie führen kann, unter Vorbehalt als Komplikation der PVI in der Konsensusmitteilung für die katheterbasierte und chirurgische VHF-Ablation aufgeführt (Calkins et al., 2017). Derweil stimmen die in der Literatur diskutierten Werte mit den in unserem Kollektiv beobachteten akuten HR-Anstiegen von durchschnittlich 15 Schlägen/min sowie einer signifikanten Reduktion nahezu aller HRV-Parameter überein. Diese HR-Anstiege sind gemäß klinischer Daten mit einem transient verminderten Parasympathiko- und erhöhten Sympathikotonus nach PVI verbunden (Wang et al., 2013, Park et al., 2015). Allgemein gültige Normwerte wurden jedoch bis heute aufgrund der großen individuellen Variabilität noch nicht etabliert, weshalb eine Bewertung der individuell sehr variablen HRV und ihrer Veränderung nach PVI im klinischen Alltag klinisch bislang noch keine Anwendung fanden.

Darüber hinaus ist ein wesentlicher Bestandteil dieser Diskussionen eine mögliche gezielte therapeutische Ablation im Bereich atrial lokalisierter ganglionärer Plexi, welche sich epikardial in lokalem Bezug unter anderem zu den Pulmonalvenenostien, der atrialen Hinterwand sowie im Bereich des sog. "ligament of marshall" befinden (Katristsis et al., 2011, Armour et al., 1997, Po et al., 2009, Ulphani et al., 2007). Autonome ganglionäre Plexi, welche vagale und adrenerge Anteile zeigen, können bei endokardialer Katheterstimulation VHF mit begleitenden AV-Blöcken auslösen (Po et al., 2009, Scherlag et al., 2005). Mehrfach beschreiben verschiedene Arbeitsgruppen verminderte VHF-Rezidivraten bei stärkerer Vorhofdenervierung durch (un-)gezielte Modulation ganglionärer Plexi, validiert durch einen Anstieg der HR und Abfall diverser HRV-Parameter sowie Auftreten von AV-Blöcken oder Sinuspausen (Seaborn et al., 2014, Katristsis et al., 2013, Qin et al., 2016). Insgesamt ist die Datenlage jedoch noch sehr heterogen und aufgrund fehlender randomisiert-kontrollierter Studien nicht eindeutig zu bewerten.

Weiterhin wurden Verbindungen zwischen atrial lokalisierten vagalen Nervenfasern und der Ventrikel Ebene beschrieben, welche jenen Anteilen des ANS eine wichtige Rolle in der Regulation der ventrikulären Funktion und

Elektrophysiologie zuschreiben (Armour, 2008, Chiou and Zipes, 1998, Lewis et al., 2001). Eine erhöhte Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien wurde nach erstmaliger PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF infolge reduzierter parasympathischer und gleichzeitig dominanter, räumlich heterogener sympathischer Aktivität gezeigt (Jungen et al., 2017).

Zusammengefasst scheint sich eine prophylaktische, gezielte Vorhofdenervierung im Rahmen der PVI möglicherweise positiv auf das Ablationsergebnis des VHF hinsichtlich der Vorhofflimmerrezidivrate auszuwirken. Jedoch ist diese aktuell aufgrund der nicht vollständig beleuchtenden Langzeitfolgen insbesondere auf die globale Funktion des Ventrikels noch nicht zu empfehlen.

### **2.4.3 Herzfrequenzänderung infolge sympathischer/parasympathischer Koaktivierung**

Der CFT, erstmalig 1980 von Ramesh K. Khurana et al. beschrieben, wird bereits seit über 30 Jahren in klinischen Studien als Screeningtest zur Evaluation der unabhängig vom Barorezeptor-Reflex bestehenden Funktion des ANS bei simultaner Aktivierung von Sympathikus und Parasympathikus verwendet. Hierbei wurde dieser ursprünglich für Patientenkollektive mit z.B. einer Hirnstammdysfunktion entwickelt, bei welchen andere autonome Manöver nicht adäquat durchführbar sind (Hilz and Dutsch, 2006).

In unseren Untersuchungen zeigte die Hälfte der Patienten eine paradoxe maximale HR-Reaktion in Form eines HR-Anstiegs. Ähnliche Beobachtungen wurden bei Patienten mit schweren neurologischen Erkrankungen wie einem Hirnstamminfarkt, der Amyotrophen Lateralsklerose sowie nach Vagotomie und pharmakologischer cholinerg Blockade beschrieben (Khurana et al., 1980, Tutaj et al., 2017). Nach PVI wurde eine akut signifikant reduzierte maximale HR-Reaktion auf den Kältestimulus beobachtet, welche im Einklang mit bereits publizierten Daten steht: Eine akute systemische cholinerge Blockade mittels Atropin führte ebenfalls zu einer reduzierten HR-Antwort in Ruhe und unter Belastung während einer Simulation des Tauchreflexes (Finley et al., 1979). Die Latenzzeit der maximalen HR-Antwort von durchschnittlich 29 s vor PVI in unserem Kollektiv stimmt mit Daten gesunder Kontrollkohorten von 39 bzw. 30 s annähernd überein (Khurana and Wu, 2006, La Marca et al., 2011), zeigte sich jedoch nach PVI deutlich verlängert. Insgesamt deutet dies auf einen gestörten

trigeminalen-vagalen Hirnstammreflexbogen und eine verminderte parasympathische Aktivität bereits vor PVI bei Patienten mit paroxysmalem VHF hin, welche infolge der autonomen Denervierung nach PVI aggraviert (Khurana and Wu, 2006, Panneton et al., 2000).

Veränderungen der RSA nach PVI korrelierten mit der Änderung der HR-Reaktion unter sympathischer/parasympathischer Koaktivierung. Dies wird durch den engen lokalen Zusammenhang adrenerger und cholinerg neuronaler Strukturen im Bereich der Pulmonalvenenostien erklärt. Während wahrscheinlich Verbindungen zwischen tonischer (HRV) und phasischer parasympathischer Aktivität (RSA) bestehen (Park et al., 2014), zeigen unsere Beobachtungen erstmals einen Zusammenhang zwischen der phasischen parasympathischen Aktivität und einer sympathischen/parasympathischen Koaktivierung.

#### **2.4.4 Methodische Herausforderungen und Ausblick**

Folgende Limitationen sind im Rahmen unserer Untersuchungen zu berücksichtigen: Zunächst wurde ein hochselektioniertes Kollektiv an Patienten untersucht, sodass eine Übertragung unserer Ergebnisse auf das komplexe VHF-Gesamtkollektiv nicht ohne Weiteres möglich ist. Auch die aufwendige standardisierte Durchführung und Auswertung der durchgeführten Tests kann eine Untersuchung an großen Kollektiven erschweren. Jedoch wurden die in dieser Studie verwendeten autonomen Manöver bereits über verschiedene Patientenkollektive hinweg hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Pathophysiologie untersucht. Darüber hinaus zeigten sich in unseren autonomen Tests bei allen Patienten eindeutige Veränderungen nach PVI, sodass diese Untersuchung als sog. *proof-of-concept*-Studie die Basis weiterführender Studien darstellen kann.

Weiterhin ist eine Beurteilung der tonischen Aktivität des ANS auf alleiniger Basis einer fünfminütigen HRV-Messung mit Bedacht durchzuführen. Die HRV-Bestimmung gewichtet möglicherweise als nichtinvasive Messung des autonomen Tonus die parasympathische Aktivität stärker gegenüber der sympathischen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Die durch die Task Force bestätigte Gültigkeit dieser Methode zur Charakterisierung des ANS sowie unsere

einheitlichen Ergebnisse in allen drei autonomen Tests bekräftigen dennoch die Validität der Ergebnisse dieser Untersuchung.

Darüber hinaus können aus dieser Arbeit keine mittel- und langfristigen Auswirkungen der PVI auf das ANS ermittelt werden. Auch ein möglicher Einfluss auf die langfristige Belastbarkeit der Patienten nach PVI war nicht Ziel der Untersuchung. Es bedarf weiterer Studien zur Bestimmung des Zusammenhanges zwischen HRV-/RSA-Reduktion und Ablationserfolg sowie Belastbarkeit der Patienten nach PVI.

## **2.5 Schlussfolgerung**

Die tonische sowie phasische parasympathische Aktivität in Form von HRV und RSA sind bei Patienten mit paroxysmalem VHF nach erstmaliger PVI akut reduziert. In Zusammenschau unserer Ergebnisse und der aktuellen Literatur resultiert dies aus einem akut intrakardial verminderten tonischen sowie phasischen parasympathischen Tonus infolge der ungezielten Ablation mit folgender Modulation atrial lokalisierter neuronaler Strukturen. Des Weiteren zeigte sich bereits vor PVI ein reduzierter vagaler Ruhetonus bei sympathischer/parasympathischer Koaktivierung, welcher mit der phasischen vagalen Aktivität in Zusammenhang steht und nach PVI weiter beeinträchtigt wird. Der *Deep Breathing Test* demaskiert hiermit eine akut verminderte autonome Funktion nach PVI, welche bei schweren neurologischen Systemerkrankungen ebenfalls zu beobachten ist.

Ob jene akut reduzierte RSA das kurz- und langfristige Ablationsergebnis einschließlich der Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten unter Belastung signifikant beeinflusst bedarf weiterer Untersuchung. Sollte sich in der Zukunft eine Verbindung zwischen RSA-Änderung nach PVI und Ablationsergebnis bestimmen lassen, kann die RSA möglicherweise als einfach zu bestimmender Parameter zur Evaluation von Prozedur und Follow-up verwendet werden.



## 2.6 Zusammenfassung

Die Respiratorische Sinusarrhythmie (RSA) beschreibt die Synchronisation von Herzfrequenzvariation und Atmung. Maßgeblich bestimmt durch die phasische Ruheaktivität des parasympathischen Nervensystems, ist die RSA an der Optimierung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit des Menschen beteiligt. Experimentelle und klinische Daten zeigten, dass die Pulmonalvenenisolation (PVI) als Therapie der Wahl bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (VHF) häufig mit einer transienten Verminderung der tonischen parasympathischen Aktivität einhergeht. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es daher herauszufinden, ob ein verminderter kardialer tonischer parasympathischer Tonus nach PVI mit einer Veränderung der RSA bei Patienten mit paroxysmalem VHF einhergeht. Die Untersuchung des ANS erfolgte mittels nichtinvasiver autonomer Testungen (*Deep Breathing Test* zur Bestimmung der RSA, Bestimmung der Herzratenvariabilität, *Cold Face Test* zur sympathischen/parasympathischen Koaktivierung des ANS) bei 10 Patienten mit paroxysmalem VHF vor und innerhalb von 48 Stunden nach erstmaliger PVI, welche zum Zeitpunkt der Untersuchung im stabilen Sinusrhythmus und frei von weiteren schweren systemischen Erkrankungen waren. Die RSA stellte sich hierbei nach PVI deutlich vermindert dar (E/I-Differenz:  $7,9 \pm 1,0$  vs.  $3,5 \pm 0,6$  Schläge/Minute,  $P=0,006$ ; E/I-ratio:  $1,14 \pm 0,02$  vs.  $1,05 \pm 0,01$ ,  $P=0,003$ ). Darüber hinaus zeigten sich nach PVI eine erhöhte Herzfrequenz ( $61 \pm 2$  vs.  $77 \pm 3$  Schläge/Minute,  $P < 0,0001$ ) sowie reduzierte Werte der Herzratenvariabilität (SDNN:  $31 \pm 3$  vs.  $14 \pm 3$  ms,  $P=0,006$ ; RMSSD:  $17 \pm 2$  vs.  $8 \pm 2$  ms,  $P=0,002$ ) und der Änderung der Herzfrequenz unter sympathischer/parasympathischer Koaktivierung ( $10,2 \pm 0,7$  vs.  $5,7 \pm 1,1\%$ ,  $P=0,014$ ). Die Änderung der RSA nach PVI korrelierte zudem mit der Veränderung der Herzfrequenzantwort auf die sympathische/parasympathische Koaktivierung. Zusammenfassend sind die tonische sowie phasische parasympathische Aktivität in Form von HRV und RSA bei Patienten mit paroxysmalem VHF nach erstmaliger PVI akut reduziert. Sollte sich eine Verbindung zwischen der akuten Beeinträchtigung der RSA nach PVI und mittel-/langfristigen Auswirkungen auf VHF-Rezidivraten sowie der Belastbarkeit der Patienten zeigen, kann die RSA einen nichtinvasiven, einfach zu bestimmenden Parameter zur Evaluation des Ablationsergebnisses bzw. deren Auswirkung auf das kardiale autonome Nervensystem darstellen.

## 2.7 Abstract

Respiratory sinus arrhythmia (RSA) describes heart rate (HR) changes in synchrony with respiration. It is an established parameter for the noninvasive estimation of phasic vagal tone and relevant for exercise capacity. The cardiac vagal tone is often transiently diminished after pulmonary vein isolation (PVI) in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF). The aim of this study was to determine whether RSA is acutely modulated by PVI in patients with paroxysmal AF. RSA was studied in 10 patients ( $64 \pm 3$  years) with paroxysmal AF presenting in stable sinus rhythm for their first catheter-based PVI and measured using a deep breathing test as well as heart rate variability parameters. Additionally, heart rate dynamics before and after PVI were studied during sympathetic/parasympathetic coactivation using a cold face test. All tests were performed within 24 hours before and 48 hours after PVI. After PVI, RSA (E/I difference:  $7.9 \pm 1.0$  vs.  $3.5 \pm 0.6$  bpm,  $P=0.006$ ; E/I ratio:  $1.14 \pm 0.02$  vs.  $1.05 \pm 0.01$ ,  $P=0.003$ ), heart rate variability (SDNN:  $31 \pm 3$  vs.  $14 \pm 3$ ms,  $P=0.006$ ; RMSSD:  $17 \pm 2$  vs.  $8 \pm 2$ ms,  $P=0.002$ ) and the HR response to sympathetic/parasympathetic coactivation ( $10.2 \pm 0.7$  vs.  $5.7 \pm 1.1\%$ ,  $P=0.014$ ) were diminished. The PVI-related changes in RSA correlated with the heart rate change during sympathetic/parasympathetic coactivation before vs. after PVI (E/I difference:  $r=0.849$ ,  $P=0.002$ ; E/I ratio:  $r=0.786$ ,  $P=0.007$ ).

In conclusion, RSA is reduced after PVI in patients with paroxysmal AF. Whether and how this affects AF recurrence rates as well as exercise capacity needs to be determined. In case of a positive correlation, the RSA may resemble a noninvasive and easy-to-measure parameter for the evaluation of phasic vagal tone and clinical outcome after PVI.

### 3 Literaturverzeichnis

- ALLESSIE, M. A., DE GROOT, N. M., HOUBEN, R. P., SCHOTTEN, U., BOERSMA, E., SMEETS, J. L. & CRIJNS, H. J. 2010. Electropathological substrate of long-standing persistent atrial fibrillation in patients with structural heart disease: longitudinal dissociation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3, 606-15.
- ANDERSSON, T., MAGNUSON, A., BRYNGELSSON, I. L., FROBERT, O., HENRIKSSON, K. M., EDVARDSSON, N. & POCL, D. 2013. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*, 34, 1061-7.
- ANGELONE, A. & COULTER, N. A., JR. 1964. Respiratory Sinus Arrhythmia: A Frequency Dependent Phenomenon. *J Appl Physiol*, 19, 479-82.
- ARMOUR, J. A. 2008. Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. *Exp Physiol*, 93, 165-76.
- ARMOUR, J. A., MURPHY, D. A., YUAN, B. X., MACDONALD, S. & HOPKINS, D. A. 1997. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*, 247, 289-98.
- ARORA, R. 2012. Recent insights into the role of the autonomic nervous system in the creation of substrate for atrial fibrillation: implications for therapies targeting the atrial autonomic nervous system. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5, 850-9.
- BAUER, A., DEISENHOFER, I., SCHNEIDER, R., ZRENNER, B., BARTHEL, P., KARCH, M., WAGENPFEIL, S., SCHMITT, C. & SCHMIDT, G. 2006. Effects of circumferential or segmental pulmonary vein ablation for paroxysmal atrial fibrillation on cardiac autonomic function. *Heart Rhythm*, 3, 1428-35.
- BEN-TAL, A., SHAMAILOV, S. S. & PATON, J. F. 2012. Evaluating the physiological significance of respiratory sinus arrhythmia: looking beyond ventilation-perfusion efficiency. *J Physiol*, 590, 1989-2008.
- BIKKINA, M., LARSON, M. G. & LEVY, D. 1992. Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*, 117, 990-6.
- BLINKS, J. R. 1956. Positive chronotropic effect of increasing right atrial pressure in the isolated mammalian heart. *Am J Physiol*, 186, 299-303.
- BRUNNER, S., HERBEL, R., DROBESCH, C., PETERS, A., MASSBERG, S., KAAB, S. & SINNER, M. F. 2017. Alcohol consumption, sinus tachycardia, and cardiac arrhythmias at the Munich Oktoberfest: results from the Munich Beer Related Electrocardiogram Workup Study (MunichBREW). *Eur Heart J*, 38, 2100-2106.
- CALKINS, H., HINDRICKS, G., CAPPATO, R., KIM, Y. H., SAAD, E. B., AGUINAGA, L., AKAR, J. G., BADHWAR, V., BRUGADA, J., CAMM, J., CHEN, P. S., CHEN, S. A., CHUNG, M. K., NIELSEN, J. C., CURTIS, A. B., WYN DAVIES, D., DAY, J. D., D'AVILA, A., DE GROOT, N., DI BIASE, L., DUYSCHAEVER, M., EDGERTON, J. R., ELLENBOGEN, K. A., ELLINOR, P. T., ERNST, S., FENELON, G., GERSTENFELD, E. P., HAINES, D. E., HAISSAGUERRE, M., HELM, R. H., HYLEK, E., JACKMAN, W. M., JALIFE, J., KALMAN, J. M., KAUTZNER, J., KOTTKAMP, H., KUCK, K. H., KUMAGAI, K., LEE, R., LEWALTER, T., LINDSAY, B. D., MACLE, L., MANSOUR, M., MARCHLINSKI, F. E.,

- MICHAUD, G. F., NAKAGAWA, H., NATALE, A., NATTEL, S., OKUMURA, K., PACKER, D., POKUSHALOV, E., REYNOLDS, M. R., SANDERS, P., SCANAVACCA, M., SCHILLING, R., TONDO, C., TSAO, H. M., VERMA, A., WILBER, D. J. & YAMANE, T. 2017. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Executive summary. *J Interv Card Electrophysiol*, Oct;50(1), 1-55.
- CASADEI, B., MOON, J., JOHNSTON, J., CAIAZZA, A. & SLEIGHT, P. 1996. Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise? *J Appl Physiol* (1985), 81, 556-64.
- CHEN, P. S., CHEN, L. S., FISHBEIN, M. C., LIN, S. F. & NATTEL, S. 2014. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*, 114, 1500-15.
- CHIOU, C. W. & ZIPES, D. P. 1998. Selective vagal denervation of the atria eliminates heart rate variability and baroreflex sensitivity while preserving ventricular innervation. *Circulation*, 98, 360-8.
- DOBREV, D., FRIEDRICH, A., VOIGT, N., JOST, N., WETTWER, E., CHRIST, T., KNAUT, M. & RAVENS, U. 2005. The G protein-gated potassium current I(K,ACh) is constitutively active in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, 112, 3697-706.
- EICKHOLT, C., JUNGEN, C., DREXEL, T., ALKEN, F., KUKLIK, P., MUEHLSTEFF, J., MAKIMOTO, H., HOFFMANN, B., KELM, M., ZIEGLER, D., KLOECKER, N., WILLEMS, S. & MEYER, C. 2018. Sympathetic and Parasympathetic Coactivation Induces Perturbed Heart Rate Dynamics in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Med Sci Monit*, 24, 2164-2172.
- FINLEY, J. P., BONET, J. F. & WAXMAN, M. B. 1979. Autonomic pathways responsible for bradycardia on facial immersion. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 47, 1218-22.
- FIORANELLI, M., PICCOLI, M., MILETO, G. M., SGRECCIA, F., AZZOLINI, P., RISA, M. P., FRANCARDELLI, R. L., VENTURINI, E. & PUGLISI, A. 1999. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 22, 743-9.
- FOUAD, F. M., TARAIZI, R. C., FERRARIO, C. M., FIGHALY, S. & ALICANDRI, C. 1984. Assessment of parasympathetic control of heart rate by a noninvasive method. *Am J Physiol*, 246, H838-42.
- GALLO, C., BOCCHINO, P. P., MAGNANO, M., GAIDO, L., ZEMA, D., BATTAGLIA, A., ANSELMINO, M. & GAITA, F. 2017. Autonomic Tone Activity Before the Onset of Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 28, 304-314.
- GILES, D., DRAPER, N. & NEIL, W. 2016. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol*, 116, 563-71.
- GUNAWARDENE, M. A., HOFFMANN, B. A., SCHAEFFER, B., CHUNG, D. U., MOSER, J., AKBULAK, R. O., JULARIC, M., EICKHOLT, C., NUEHRICH, J., MEYER, C. & WILLEMS, S. 2016. Influence of energy source on early atrial fibrillation recurrences: a comparison of cryoballoon vs. radiofrequency current energy ablation with the endpoint of unexcitability in pulmonary vein isolation. *Europace*, doi:10.1093/europace/euw307.
- HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A., MUKAI, S. & FUJINAMI, T. 1996. Respiratory sinus arrhythmia. A phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation*, 94, 842-7.

- HEERINGA, J., VAN DER KUIP, D. A., HOFMAN, A., KORS, J. A., VAN HERPEN, G., STRICKER, B. H., STIJNEN, T., LIP, G. Y. & WITTEMAN, J. C. 2006. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 27, 949-53.
- HILZ, M. J. & DUTSCH, M. 2006. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve*, 33, 6-20.
- HIRSCH, J. A. & BISHOP, B. 1981. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*, 241, H620-9.
- HOVE-MADSEN, L., LLACH, A., BAYES-GENIS, A., ROURA, S., RODRIGUEZ FONT, E., ARIS, A. & CINCA, J. 2004. Atrial fibrillation is associated with increased spontaneous calcium release from the sarcoplasmic reticulum in human atrial myocytes. *Circulation*, 110, 1358-63.
- HSIEH, M. H., CHIOU, C. W., WEN, Z. C., WU, C. H., TAI, C. T., TSAI, C. F., DING, Y. A., CHANG, M. S. & CHEN, S. A. 1999. Alterations of heart rate variability after radiofrequency catheter ablation of focal atrial fibrillation originating from pulmonary veins. *Circulation*, 100, 2237-43.
- JAPUNDZIC, N., GRICHOIS, M. L., ZITOUN, P., LAUDE, D. & ELGHOZI, J. L. 1990. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst*, 30, 91-100.
- JUNGEN, C., SCHERSCHEL, K., EICKHOLT, C., KUKLIK, P., KLATT, N., BORK, N., SALZBRUNN, T., ALKEN, F., ANGENDOHR, S., KLENE, C., MESTER, J., KLOCKER, N., VELDKAMP, M. W., SCHUMACHER, U., WILLEMS, S., NIKOLAEV, V. O. & MEYER, C. 2017. Disruption of cardiac cholinergic neurons enhances susceptibility to ventricular arrhythmias. *Nat Commun*, 8, 14155.
- KATONA, P. G. & JIH, F. 1975. Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*, 39, 801-5.
- KATRITSIS, D. G., GIAZITZOGLU, E., ZOGRAFOS, T., POKUSHALOV, E., PO, S. S. & CAMM, A. J. 2011. Rapid pulmonary vein isolation combined with autonomic ganglia modification: a randomized study. *Heart Rhythm*, 8, 672-8.
- KATRITSIS, D. G., POKUSHALOV, E., ROMANOV, A., GIAZITZOGLU, E., SIONTIS, G. C., PO, S. S., CAMM, A. J. & IOANNIDIS, J. P. 2013. Autonomic denervation added to pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol*, 62, 2318-25.
- KHURANA, R. K., WATABIKI, S., HEBEL, J. R., TORO, R. & NELSON, E. 1980. Cold face test in the assessment of trigeminal-brainstem-vagal function in humans. *Ann Neurol*, 7, 144-9.
- KHURANA, R. K. & WU, R. 2006. The cold face test: a non-baroreflex mediated test of cardiac vagal function. *Clin Auton Res*, 16, 202-7.
- KIRCHHOF, P., BENUSSI, S., KOTECHEA, D., AHLSSON, A., ATAR, D., CASADEI, B., CASTELLA, M., DIENER, H. C., HEIDBUCHEL, H., HENDRIKS, J., HINDRICKS, G., MANOLIS, A. S., OLDGREN, J., POPESCU, B. A., SCHOTTEN, U., VAN PUTTE, B., VARDAS, P. & GROUP, E. S. C. S. D. 2016. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 37, 2893-2962.
- KUYUMCU, M. S., OZEKE, O., CAY, S., OZCAN, F., BAYRAKTAR, M. F., KARA, M., VICDAN, M., ACAR, B., AYDOGDU, S., TOPALOGLU, S. & ARAS, D. 2017. The short-term impact of the catheter ablation on noninvasive

- autonomic nervous system parameters in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 40(11), 1193-1199.
- LA MARCA, R., WALDVOGEL, P., THORN, H., TRIPOD, M., WIRTZ, P. H., PRUESSNER, J. C. & EHLERT, U. 2011. Association between Cold Face Test-induced vagal inhibition and cortisol response to acute stress. *Psychophysiology*, 48, 420-9.
- LACROIX, D., LOGIER, R., KACET, S., HAZARD, J. R., DAGANO, J. & LEKIEFFRE, J. 1992. Effects of consecutive administration of central and peripheral anticholinergic agents on respiratory sinus arrhythmia in normal subjects. *J Auton Nerv Syst*, 39, 211-7.
- LEVY, M. N., DEGEEST, H. & ZIESKE, H. 1966. Effects of respiratory center activity on the heart. *Circ Res*, 18, 67-78.
- LEWIS, M. E., AL-KHALIDI, A. H., BONSER, R. S., CLUTTON-BROCK, T., MORTON, D., PATERSON, D., TOWNEND, J. N. & COOTE, J. H. 2001. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol*, 534, 547-52.
- LLOYD-JONES, D. M., WANG, T. J., LEIP, E. P., LARSON, M. G., LEVY, D., VASAN, R. S., D'AGOSTINO, R. B., MASSARO, J. M., BEISER, A., WOLF, P. A. & BENJAMIN, E. J. 2004. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 110, 1042-6.
- MACKENZIE, J. 1905. New Methods of Studying Affections of the Heart. *Br Med J*, 1, 812-5.
- MEYER, C., RANA, O. R., SAYGILI, E., OZUYAMAN, B., LATZ, K., RASSAF, T., KELM, M. & SCHAUERTE, P. 2010. Hyperoxic chemoreflex sensitivity is impaired in patients with neurocardiogenic syncope. *Int J Cardiol*, 142, 38-43.
- NEMIROVSKY, D., HUTTER, R. & GOMES, J. A. 2008. The electrical substrate of vagal atrial fibrillation as assessed by the signal-averaged electrocardiogram of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*, 31, 308-13.
- NGUYEN, B. L., FISHBEIN, M. C., CHEN, L. S., CHEN, P. S. & MASROOR, S. 2009. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. *Heart Rhythm*, 6, 454-60.
- O'BRIEN, I. A., O'HARE, P. & CORRALL, R. J. 1986. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J*, 55, 348-54.
- PANNETON, W. M., MCCULLOCH, P. F. & SUN, W. 2000. Trigemino-autonomic connections in the muskrat: the neural substrate for the diving response. *Brain Res*, 874, 48-65.
- PARK, G., VASEY, M. W., VAN BAVEL, J. J. & THAYER, J. F. 2014. When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone: the role of fear and perceptual load. *Psychophysiology*, 51, 419-26.
- PARK, J. H., HONG, S. Y., WI, J., LEE DA, L., JOUNG, B., LEE, M. H. & PAK, H. N. 2015. Catheter Ablation of Atrial Fibrillation Raises the Plasma Level of NGF-beta Which Is Associated with Sympathetic Nerve Activity. *Yonsei Med J*, 56, 1530-7.
- PERLINI, S., SOLDA, P. L., PIEPOLI, M., SALA-GALLINI, G., CALCIATI, A., FINARDI, G. & BERNARDI, L. 1995. Determinants of respiratory sinus arrhythmia in the vagotomized rabbit. *Am J Physiol*, 269, H909-15.
- PO, S. S., NAKAGAWA, H. & JACKMAN, W. M. 2009. Localization of left atrial ganglionated plexi in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20, 1186-9.

- QIN, M., LIU, X., JIANG, W. F., WU, S. H., ZHANG, X. D. & PO, S. 2016. Vagal response during pulmonary vein isolation: Re-recognized its characteristics and implications in lone paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 211, 7-13.
- SCHERLAG, B. J., NAKAGAWA, H., JACKMAN, W. M., YAMANASHI, W. S., PATTERSON, E., PO, S. & LAZZARA, R. 2005. Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, 13 Suppl 1, 37-42.
- SEABORN, G. E., TODD, K., MICHAEL, K. A., BARANCHUK, A., ABDOLLAH, H., SIMPSON, C. S., AKL, S. G. & REDFEARN, D. P. 2014. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 19, 23-33.
- SHYKOFF, B. E., NAQVI, S. S., MENON, A. S. & SLUTSKY, A. S. 1991. Respiratory sinus arrhythmia in dogs. Effects of phasic afferents and chemostimulation. *J Clin Invest*, 87, 1621-7.
- SMITH, S. A. 1982. Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 285, 1599-601.
- STEWART, S., HART, C. L., HOLE, D. J. & MCMURRAY, J. J. 2002. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *Am J Med*, 113, 359-64.
- SUNDKVIST, G., ALMER, L. & LILJA, B. 1979. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J*, 1, 924-5.
- TAHA, B. H., SIMON, P. M., DEMPSEY, J. A., SKATRUD, J. B. & IBER, C. 1995. Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. *J Appl Physiol*, 78, 638-45.
- TAN, A. Y., LI, H., WACHSMANN-HOGIU, S., CHEN, L. S., CHEN, P. S. & FISHBEIN, M. C. 2006. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol*, 48, 132-43.
- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY 1996. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-65.
- THRALL, G., LANE, D., CARROLL, D. & LIP, G. Y. 2006. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med*, 119, 448 e1-19.
- TOSKA, K. & ERIKSEN, M. 1993. Respiration-synchronous fluctuations in stroke volume, heart rate and arterial pressure in humans. *J Physiol*, 472, 501-12.
- TSAI, C. F., CHEN, S. A., TAI, C. T., CHIOU, C. W., PRAKASH, V. S., YU, W. C., HSIEH, M. H., DING, Y. A. & CHANG, M. S. 1999. Bezold-Jarisch-like reflex during radiofrequency ablation of the pulmonary vein tissues in patients with paroxysmal focal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 10, 27-35.
- TULPPO, M. P., KIVINIEMI, A. M., HAUTALA, A. J., KALLIO, M., SEPPANEN, T., MAKIKALLIO, T. H. & HUIKURI, H. V. 2005. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation*, 112, 314-9.
- TUTAJ, M., MILLER, M., TOMIK, B., GOLENIA, A., STANUSZEK, A., K, B. L. & A, S. L. 2017. Sympathetic vascular response to facial cooling is increased in

- flail phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 5, 1-9.
- ULPHANI, J. S., ARORA, R., CAIN, J. H., VILLUENDAS, R., SHEN, S., GORDON, D., INDERYAS, F., HARVEY, L. A., MORRIS, A., GOLDBERGER, J. J. & KADISH, A. H. 2007. The ligament of Marshall as a parasympathetic conduit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 293, H1629-35.
- VAN WAGONER, D. R., POND, A. L., LAMORGESE, M., ROSSIE, S. S., MCCARTHY, P. M. & NERBONNE, J. M. 1999. Atrial L-type Ca<sup>2+</sup> currents and human atrial fibrillation. *Circ Res*, 85, 428-36.
- VENTECLEF, N., GUGLIELMI, V., BALSE, E., GABORIT, B., COTILLARD, A., ATASSI, F., AMOUR, J., LEPRINCE, P., DUTOUR, A., CLEMENT, K. & HATEM, S. N. 2015. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokinases. *Eur Heart J*, 36, 795-805a.
- VIKMAN, S., MAKIKALLIO, T. H., YLI-MAYRY, S., PIKKUJAMSA, S., KOIVISTO, A. M., REINIKAINEN, P., AIRAKSINEN, K. E. & HUIKURI, H. V. 1999. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation*, 100, 2079-84.
- WANG, D. Y., POMFRETT, C. J. & HEALY, T. E. 1993. Respiratory sinus arrhythmia: a new, objective sedation score. *Br J Anaesth*, 71, 354-8.
- WANG, K., CHANG, D., CHU, Z., YANG, Y., GAO, L., ZHANG, S., XIA, Y., DONG, Y., YIN, X., CONG, P. & JIA, J. 2013. Denervation as a common mechanism underlying different pulmonary vein isolation strategies for paroxysmal atrial fibrillation: evidenced by heart rate variability after ablation. *ScientificWorldJournal*, 2013, 569564.
- YASUMA, F. & HAYANO, J. 2004. Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm? *Chest*, 125, 683-90.
- YU, Y., LIU, L., JIANG, J. Y., QU, X. F. & YU, G. 2012. Parasympathetic and substance P-immunoreactive nerve denervation in atrial fibrillation models. *Cardiovasc Pathol*, 21, 39-45.
- ZIMMERMANN, M. & KALUSCHE, D. 2001. Fluctuation in autonomic tone is a major determinant of sustained atrial arrhythmias in patients with focal ectopy originating from the pulmonary veins. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 12, 285-91.



## **4 Abkürzungsverzeichnis**

ANS	Autonomes Nervensystem
CFT	Cold Face Test
E/I	Expiration zu Inspiration
HR	Herzrate (-frequenz)
HRV	Herzratenvariabilität
PVI	Pulmonalvenenisolation
RF	Radiofrequenz
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
VHF	Vorhofflimmern

## **5 Erklärung des Eigenanteils**

Im Rahmen der Vorbereitung der Studie führte ich eigenständig eine Literaturrecherche sowie Anpassung des Versuchsprotokolls in Anlehnung an die vorgegebene Projektskizze und in Absprache mit Prof. Meyer und Dr. Jungen durch. Hierbei war ich zudem an einer Konkretisierung des angedachten Themengebietes im Hinblick auf Datenerhebung und Studienprotokoll beteiligt. Ebenfalls erstellte ich selbstständig die Promotionsskizze.

Des Weiteren definierte ich Einschluss- sowie Ausschlusskriterien potentieller Probanden und führte die Datenerhebung selbstständig durch. Dies beinhaltet die Patientenrekrutierung und -untersuchung sowie Analyse der Patientenakten. Diese Daten überführte ich in selbstständig erstellte digitalisierte, anonymisierte Datenbanken. Die Pulmonalvenenisolationen wurden im Rahmen der klinischen Routine vom Team der Elektrophysiologie unter der Leitung von Herrn Prof. Willems am Universitären Herzzentrum Hamburg durchgeführt.

Die Datenauswertung und -bewertung erfolgte eigenständig in Zusammenarbeit mit Dr. Jungen. Dr. Jungen und ich hatten einen gleichwertigen Anteil an der Ersterstellung und Bearbeitung des Publikationsmanuskripts. Die Korrektur des Manuskripts führte Herr Prof. Meyer durch.

## 6 Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Meyer, welcher mir dieses äußerst interessante Themengebiet anvertraute und das Erstellen dieser Publikationsdissertation möglich machte. Seine ausgezeichnete fachliche sowie soziale Kompetenz wirkten stets sowohl motivierend als auch inspirierend auf mich und prägte meinen medizinischen Werdegang nachhaltig.

Weiterhin gilt ein ebenso großer Dank Frau Dr. med. Christiane Jungen, welche für die Betreuung meiner Dissertation verantwortlich war und dies mit höchstem Engagement sowie Fachwissen umsetzte. Sie war zu jeder Zeit erreichbar und half stets bei auftretenden Fragen und Problemen mit größter Geduld.

Herr Prof. Meyer und Frau Dr. Jungen sind für mich wertvolle Vorbilder in Hinblick auf Arbeitsmoral, medizinischer Kompetenz und Menschlichkeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitgliedern der cNEP-Arbeitsgruppe des Universitären Herzzentrum Hamburg bedanken, welche bei unseren Sitzungen stets wertvolle Hinweise gaben und so zur deutlichen Verbesserung dieser Arbeit beitrugen.

Danken möchte ich außerdem Herrn Prof. Dr. med. Stephan Willems als Direktor der Klinik für Kardiologie mit Schwerpunkt Elektrophysiologie sowie dem gesamten Team der EPU und der Station H5a für ihre große Hilfe bei Probandensuche, Ablationsdurchführung und Unterstützung meiner Arbeit auf Station.

Ich bedanke mich herzlich bei allen Patienten und Probanden für Ihre Teilnahme und Einsatzbereitschaft. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Hervorheben möchte ich zuletzt meine Eltern Dr. med. Aiman Alken und Nour Alrifai sowie Geschwister Fatma und Maian Alken, welche mich in jeglichen Phasen dieser Arbeit und des gesamten Studiums unterstützten und motivierten. Erst sie haben mir diesen Werdegang ermöglicht.

## **7 Lebenslauf**

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

## 8 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

A handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long tail, positioned below the text 'Unterschrift:'.

Fares-Alexander Alken

---