

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktion von Vorhofflimmerrezidiven nach  
Pulmonalvenenisolation und Elektrokardioversion mittels eines  
nichtinvasiven computergestützten EKG Analyseverfahrens

Prediction of Atrial Fibrillation Recurrence after Pulmonary Vein  
Isolation and Electrocardioversion via a non-invasive Computer-  
based ECG Analysis

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ludmila Sidorenko

aus Chisinau, Republik Moldova

Datum der Promotion: 18.09.2020

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	4
Abbildungsverzeichnis .....	5
Tabellenverzeichnis .....	6
<b>I Zusammenfassung .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Abstrakt .....</b>	<b>7</b>
1.1 Abstrakt (Deutsch) .....	7
1.2 Abstract (Englisch) .....	9
<b>2. Einleitung und Fragenstellung .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Material und Methodik .....</b>	<b>13</b>
3.1.1 Studienpopulation .....	13
3.1.2 Demographische Daten der Studienpatienten. Patientenselektion und -behandlung	13
3.2 Interne und externe Validität .....	14
3.3 Untersuchungsablauf. Computergestütztes EKG Analyseverfahren .....	14
3.4 Kardiorhythmogramm Analyse: Erweiterung durch Prädiktoren .....	16
3.5 Standardanalyse der Daten .....	20
3.6 Datenerhebung und Auswertung .....	20
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>21</b>
4.1 Ergebnisse nach einem Jahr Follow-up .....	21
4.2 Statistische Auswertung der Daten. Teststatistik (analytische Statistik) .....	23
4.3 Prädiktive Werte der Parameter des neuen Analyseverfahrens. PPV, NPV, Sensitivität, Spezifität. Post-test Probabilität .....	23
4.4 Darstellung der statistischen Daten der prädiktiven Parameter .....	24
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>26</b>
5.1 Diskussion statistischer Daten .....	26
5.1.1 Interpretation der statistischen Ergebnisse des Parameters „HF-Gegenregulation“	26
5.1.2 Interpretation der statistischen Ergebnisse des Parameters „LF-Absturz“ .....	26
5.2 Gegenwärtiger Forschungsstand in Bezug auf die gewonnenen Ergebnisse .....	27
5.3 Optimaler Zeitpunkt für die Durchführung von Interventionen .....	31
5.4 Prädiktion im Follow-up von VHF Rezidiven Verhältnis .....	31
5.5 Kosten–Nutzen Verhältnis .....	31

5.6 Weitere Vorteile der Methode.....	32
5.7 Prädiktion von VHF bei genetischen Formen von VHF.....	32
5.8 Kritische Aspekte der Studie und Limitationen.....	32
5.9 Schlussfolgerung und Ausblick .....	33
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>35</b>
<b>II Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>39</b>
<b>III Anteilserklärung .....</b>	<b>40</b>
<b>IV Publikationen .....</b>	<b>42</b>
<b>Publikation 1:</b> Sidorenko L., Kraemer Jan F., Wessel N. Standard heart rate variability spectral analysis: Does it purely assess cardiac autonomic function?.....	42
<b>Publikation 2:</b> Sidorenko L., Diaz-Ramirez I., Vovc V., Baumann G. New approach to heart rate variability analysis based on cardiac physiological biomarkers. ....	43
<b>Publikation 3:</b> Sidorenko L., Diaz-Ramirez I., Vovc V., Baumann G. Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation.....	44
<b>Publikation 4:</b> Wessel N., Sidorenko L., Kraemer JF., Schoebel C., Baumann G. Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration.....	45
<b>V Lebenslauf .....</b>	<b>46</b>
<b>VI Gesamte Publikationslistung .....</b>	<b>48</b>
<b>VII Danksagung .....</b>	<b>52</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AF – Atrial Fibrillation

ANS – Autonomes Nervensystem

CI – Confidence interval

ECG – Electrocardiogram

ECV – electrical cardioversion

EKG – Elektrokardiogramm

eKV – Elektrokardioversion

EPU – elektrophysiologische Untersuchung

HF – high frequency

HRV – Herzrhythmusvariabilität

KHK – Koronare Herzkrankheit

LF – low frequency

LR- – likelihood ratio negative (likelihood ratio of a negative test result)

LR+ – likelihood ratio positive (likelihood ratio of a positive test result)

MKI – Mitralklappeninsuffizienz

NPV – negative predictive value

PPV – positive predictive value

PVI – Pulmonalvenenisolation

Re-PVI – repeated Pulmonalvenenisolation

STROBE – strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

STARD – standards for reporting diagnostic accuracy

VHF – Vorhofflimmern

VLf – very low frequency

ACC/AHA/ESC Guidelines: American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1 Zentrale Aktivierung stellt ein Risiko für die Rezidivgefährdung dar Erhaltene vagale Gegenregulation entspricht einer Rhythmusstabilisierung	12
Abb. 2 Beispiel eines Kardiorhythmogramms (Originalregistrierung)	15
Abb. 3 Die Umwandlung eines 5-Minuten-EKG-Signals in ein Kardiorhythmogramm	15
Abb. 4 Kardiorhythmogramm ohne „LF-Absturz“ und mit „LF-Absturz“ (Originalregistrierung)	16
Abb. 5 Beispiel einer durch die Parameter erweiterte Kardiorhythmogramm Analyse (Originalregistrierung)	17
Abb. 6 Exemplarische Darstellung der Methodik der Ermittlung der Parameter bei einem Kardio- und Spektrogramm (Originalregistrierung)	19
Abb. 7 Flow-chart: Ergebnisse nach einem Jahr Follow-up	21
Abb. 8 Flow-chart: Studienablauf	22

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1</b> Echokardiographische Parameter der Studienpatienten	22
<b>Tabelle 2</b> Statistische Auswertung des Parameters „HF-Gegenregulation“	24
<b>Tabelle 3</b> Statistische Auswertung des Parameters „LF-Absturz“	24

## **I. Zusammenfassung**

### **1. Abstrakt**

#### **1.1. Abstrakt (Deutsch)**

Eine hohe Prävalenz von Vorhofflimmern (VHF) (6 Millionen Menschen in der EU, 33,5 Millionen weltweit), begründen eine ständige Suche nach neuen Therapieverfahren. Eine Metaanalyse von 63 Studien zeigt, dass wegen der hohen Anzahl der Non-Responder die Primärerfolgsquote einer VHF-Behandlung mit Pulmonalvenenisolation (PVI) bei 52%-57%, bzw. bei 71%-77% im Falle einer Re-PVI liegt. Allein in Deutschland bewegen sich die Kosten für die 30–40% der prospektiv nicht-identifizierbaren Non-Responder in einem hohen dreistelligen Millionenbereich. Die Methode, die in dieser Pilotstudie überprüft wurde, könnte in Zukunft zu einer exakten Patientenselektion führen und somit die Patienten vor einer unnötigen Intervention verschonen, dadurch auch immense Kosten einsparen. Es handelt sich um eine Observationsstudie mit Kohortenverteilung und eine diagnostische Studie (entsprechend den Richtlinien STROBE und STARD) in der das neue Analyseverfahren überprüft und bewertet wurde. Diese neue Methode hat die Vorteile, dass sie sicher, preiswert und einfach in der Durchführung ist. Darüber hinaus ist sie nicht invasiv, somit für den Patienten nicht belastend, komplikationsfrei und exakt reproduzierbar. Dies konnte in der vorliegenden Studie definitiv belegt werden.

Es wurden 68 Patienten mit Vorhofflimmern („lone atrial fibrillation“) einbezogen die mit PVI, bzw. Elektrokardioversion (eKV) regularisiert wurden. Der prädiktive Wert der neuen Parameter wurde im Rahmen eines 12-monatigen Follow-up charakterisiert und quantifiziert. Als Grundlage für die weitere Analyse diente eine 5-Minuten-EKG-Registrierung unter Ruhebedingungen. Die Ergebnisse wurden mit geeigneten statistischen Verfahren analysiert.

Es haben sich zwei Parameter als valide Prädiktoren erwiesen: der Parameter „High-Frequency-Gegenregulation“ (HF-Counterregulation) mit  $p < 0,0001$  und „Low-Frequency-Absturz“ (LF-Drops) mit  $p < 0,001$ . Die post-test probability des Parameteres „HF-Gegenregulation“ zeigt eine Sensitivität von 100% (CI 0.83-1) und Spezifität von 90% (CI 0.75-0.97), mit einem positiv prädiktiven Wert (PPV) von 86% (CI 0.67-0.95) und negativ prädiktiven Wert (NPV) von 100% (CI 0.88-1). Der Parameter „LF-Absturz“ zeigt eine Sensitivität von 94% (CI 0.75-0.99), eine Spezifität von 51% (CI 0.35-0.68), einen PPV von 55% (CI 0.38-0.70) und NPV von 94% (CI 0.73-0.99).

Somit eignet sich der Parameter „LF-Absturz“ zum Screening von VHF-Rezidiven, und der Parameter „HF-Gegenregulation“ – zur Konkretisierung vom Timing des Auftretens von VHF-Rezidiven sowie zur Prädiktion eines Sinusrhythmus im Follow-up. Alle anderen Standardanalyseverfahren erwiesen sich ohne prädiktiven Wert.

Zusammenfassend, erwiesen sich die zwei neu-beschriebenen Parameter als zuverlässige Prädiktoren zur Diskriminierung von Respondern und Non-Respondern bezüglich VHF-Rezidiven nach PVI und eKV.

## 1.2. Abstract (Englisch)

Worldwide, the number of detected atrial fibrillation (AF) in patients is steadily increasing. A high prevalence of AF (6 million people in the EU, 33.5 million worldwide), is the reason for a permanent search for new therapy options. In a meta-analysis of 63 studies it was reported that the primary success rate of AF-treatment by PVI is 52%-57%, for Re-PVI 71%-77%. In Germany alone, the costs for the 30-40% of prospectively unidentifiable non-responders are in a high three-digit million range. The method, which was applied in this pilot study, could lead in future to a more accurate patient selection and consequently avoid unnecessary intervention, hence saving huge costs. It is an observational study with a cohort distribution (see STROBE guidelines) and a diagnostic study in which a new diagnostic method was reviewed and evaluated (see STARD guidelines). This method has the following advantage: it is safe, inexpensive and easy to carry out in practice. Moreover, it is not invasive, therefore without complications for patients and the results are exactly reproducible. This was proven in the present study.

68 patients with atrial fibrillation („lone atrial fibrillation“) treated by PVI or electrical cardioversion (ECV) were included in this study. The predictive value of the new parameters was characterized and quantified in a 12-month follow-up. The basis for further analysis was a 5-minute ECG registration under resting conditions. The results of the study were analyzed using appropriate statistical methods.

Two parameters have proven to be valid predictors: the parameter "High-Frequency-Counterregulation" (HF-Counterregulation) with  $p < 0,0001$  and "Low-Frequency-Drops" (LF-Drops) with  $p < 0,001$ . The post-test probability of the parameter "HF-Counterregulation" shows a sensitivity of 100% (CI 0.83-1) and a specificity of 90% (CI 0.75-0.97), with a positive predictive value (PPV) of 86% (CI 0.67-0.95) and a negative predictive value (NPV) of 100% (CI 0.88-1). The parameter "LF-Drops" shows a sensitivity of 94% (CI 0.75-0.99) and specificity of 51% (CI 0.35-0.68), PPV of 55% (CI 0.38-0.70) and NPV of 94% (CI 0.73-0.99).

Thus, the parameter "LF-Drops" is suitable for screening of AF-recurrence, and the parameter "HF-Counterregulation" for concretization of timing of the AF-recurrence, as well as for prediction of sinus rhythm in follow-up. All other standard analysis methods proved to be of no predictive value. In conclusion, the two newly described parameters proved to be reliable predictors for discrimination of responders and non-responders regarding the AF-recurrence after PVI or ECV.

## 2. Einleitung und Fragestellungen

Der Gegenstand der Dissertation ist eine EKG-basierte computergestützte nicht-invasive Methode zur Prädiktion von Vorhofflimmerrezidiven nach Interventionen zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus. Diese basiert auf einer erweiterten spezifischen Kardiorhythmogramm-Analyse. Zuvor wurde ein s.g. Kardiorhythmogramm hauptsächlich zur Analyse der Herzrhythmusvariabilität (HRV) angewandt [12]. Letzteres hat sich schon in vielen Medizingebieten (z.B. Sportmedizin, Arbeitsmedizin etc.) als hilfreich erwiesen [12, 35], hat allerdings Einschränkungen, vor allem die Standardanalyse der HRV [9, 11]. Die Problematik der Einschränkungen in der klinischen Anwendung einer alleinigen Standardanalyse in der Kardiologie ist bereits an einem repräsentativen klinischen Fall publiziert worden (Wessel, Sidorenko et al.) [10]. In einer Folgepublikation dazu erfolgte eine weitere Publikation in Form eines „Letter to the editor“. In diesem Brief wurde erläutert, weshalb eine Kardiorhythmogramm-Analyse allein durch Standardparameter nur begrenzt Informationen bietet, dabei in einigen Fällen sogar Fehlinformation liefert (Sidorenko et al.) [11]. Dabei wurde dies anhand von nur einem problematischen Aspekt, der oft nicht beachtet wird, veranschaulicht. Darüber hinaus gibt es noch weitere problematische Aspekte [3].

Aus dieser Erkenntnis entstand die Idee, die wichtigsten Parameter aus physiologischer Sicht, die sonst bei einer Standardanalyse nicht beachtet werden, als Parameter in eine Kardiorhythmogramm-Analyse zu integrieren. Aus physiologischer Sicht bietet dieses neu erbrachte Analyseverfahren auch erheblich mehr prädiktive Präzision. Es bot sich zu überprüfen ob diese Parameter als kardiovaskuläre Prädiktoren bei Patienten in der Abteilung für Kardiologie und Angiologie der Charité geeignet sind. Die physiologischen Aspekte der kardiovaskulären Regulation, die einer solchen Analyse zugrunde liegen, sind ausführlich an anderer Stelle dargelegt und beschrieben (Sidorenko et al.) [5]. Es werden hier vor allem neue Aspekte der zentralen Herzrhythmusregulation beleuchtet, die zu einer Hypersympathikotonie des Herzens im Ruhezustand führen. Bis dahin wurden diese weder bei einer HRV-Analyse noch zur Prädiktion von Vorhofflimmerrezidiv kaum betrachtet. Die Methodik zur Prädiktion anhand eines Kardiorhythmogramms, wurde von Sidorenko et al. kürzlich ausführlich beschrieben [3]. In dieser Arbeit sind zwei bisher nicht gekannte Parameter als physiologische Biomarker identifiziert worden. Das um diese zwei neuen Parameter erweiterte Analyseverfahren erhöhte die Aussagekraft eines Kardiorhythmogramms erheblich.

Es ergab sich somit die Frage, ob ein durch neue Parameter erweitertes Kardiorhythmogramm-Analyseverfahren in der Klinik diagnostisch einsetzbar wäre und damit Vorteile für eine prädiktive Diagnostik in der Kardiologie mit sich bringen könnte. Es

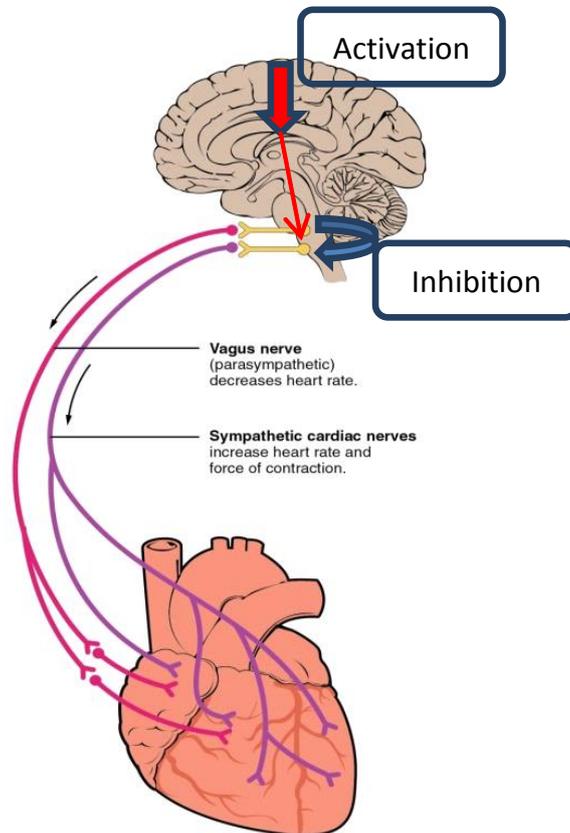
handelt sich um die Parameter low-frequency Absturz ("LF-Absturz") – charakterisiert die Sympathikus Aktivität, und high-frequency Gegenregulation ("HF-Gegenregulation") charakterisiert den Zustand des Parasympathikus, welche zuverlässig die Analyse einer sympathovagalen Imbalance ermöglichen. Diese Parameter sind weiter im Text ausführlicher beschrieben. Um den prädiktiven Wert für die kardiologische Diagnostik zu überprüfen, wurden die Parameter an einem Patientenkollektiv mit Vorhofflimmern (VHF), das für eine Pulmonalvenenisolation (PVI) oder Elektrokardioversion (eKV) vorgesehen war, analysiert. Dies erscheint interessant, da weltweit die Anzahl erkannter Patienten mit VHF dramatisch und stetig ansteigt [1]. Eine hohe Prävalenz von VHF (6 Millionen Menschen in der EU, 33.5 Millionen weltweit [4, 13]), Komplikationen, die durch VHF hervorgerufen werden und eine Verschlechterung der Lebensqualität, die das VHF oft mit sich bringt [4, 36, 37], begründet eine ständige Suche nach neuen Therapieverfahren. In der Metaanalyse von 63 Studien berichtet Epicoco et al., dass sogar von dem, momentan am häufigsten angewandten Therapieverfahren – der PVI, nur 57 % - 75 % der Patienten profitieren [13]. Laut dieser Analyse, vor allem wegen mangelhafter Patientenselektion, liegt die Primärerfolgsquote von VHF-Behandlung durch PVI bei 52 % - 57 %, bei Re-PVI 71 % - 77 % [13]. Diese Daten entsprechen auch anderen relevanten Literaturquellen [1, 4, 19]. Allein in Deutschland bewegen sich die Kosten für die 30 - 40 % der Non-Responder in einem hohen dreistelligen Millionenbereich [2, 8]. Die Methode, die in dieser Pilotstudie benutzt wurde, könnte zu einer genaueren Patientenselektion führen. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie sicher, preiswert und einfach in der Durchführung ist, darüber hinaus ist sie nicht invasiv und die Ergebnisse sind exakt reproduzierbar.

Die weiter oben diskutierte Problematik einer hohen Rezidivrate, der Notwendigkeit von Re-Ablationen und der damit oft verbundenen Frustration bei Patienten und Ärzten, sowie der hohe Sachmittelverbrauch und die damit verbundenen Personalkosten haben uns dazu veranlasst, in der vorliegenden Studie folgende Fragestellungen in den Vordergrund zu stellen:

1. Wäre es denkbar, dass das Verfahren zur Prädiktion von Vorhofflimmerrezidiven nach Pulmonalvenenisolation oder Elektrokardioversion zur Prognose eines langfristigen Therapieerfolgs angewandt werden kann?
2. Ermöglicht diese Methode die Festlegung eines optimalen Zeitpunktes für die Intervention?
3. Sind die oben beschriebenen Prädiktoren zur besseren Patientenselektion geeignet?

4. Ist es möglich, durch die Anwendung dieses Verfahrens prozedurale Kosten einzusparen?
5. Gibt es im positiven Falle für diese Methode noch weitere Indikationen?

Daraus ergibt sich folgende Arbeitshypothese: Eine erhöhte zentrale Modulation des Herzrhythmus führt zur Erhöhung der efferenten sympathikotonen Impulse zum Herzen im Ruhezustand, und zwar umso stärker der parasympathische breakdown ist [3, 5]. Dieser neue pathophysiologische background bildet die Basis für diese klinische Studie. Die Parameter „LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation“ sind dabei Prädiktoren eines VHF. Diese Hypothese wurde prospektiv in unserer Pilotstudie überprüft, um dann letztendlich die Frage zu beantworten, ob diese als prospektive Prädiktoren für VHF Rezidiven angewandt werden können.



**Abb. 1. Aktivierung der kortikalen Modulationsintensität des Herzens unter Ruhebedingungen stellt ein Risiko für die Rezidivgefährdung dar. Erhaltene vagale Gegenregulation entspricht einer Rhythmusstabilisierung. Eine vom Kortex ausgehende Aktivierung ist prinzipiell sympathogen. Die medulläre Inhibition eines Teils dieser Impulse ist nur bei physiologisch funktionierendem Parasympathikus möglich („parasympathisches Abfiltern“). (Modifiziert nach Guyton A. 12-th ed. 2010)**

### **3. Material und Methodik**

Die vorliegende Studie wurde im Zeitraum zwischen dem 01.12.2015 und 02.10.2017 in der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte unter der Leitung von Univ. Prof. Dr. med. Gert Baumann und Univ. Prof. Dr. med. Karl Stangl durchgeführt.

#### **3.1.1. Studienpopulation**

Um der Arbeitshypothese nachzugehen, wurde ein Kollektiv von 68 Patienten mit einem diagnostizierten paroxysmalen und persistierenden VHF als Zielgruppe ausgewählt. Die Patientenrekrutierung erfolgte konsekutiv. Einschlusskriterium war ein diagnostiziertes paroxysmales oder persistierendes VHF. Diagnose wurde definiert gemäß der aktuellen Definition der AHA/ACC/ESC Guidelines 2010 [4]. Ausschlusskriterien stellten strukturelle Herzerkrankungen dar. Dabei erfolgte die Patientenselektion nach gängigen echokardiographischen Parametern. Diese sind in der Tabelle 1 im Abschnitt Ergebnisse aufgeführt. Neben den echokardiographischen Ausschlusskriterien zählten ebenfalls das zentrale Schlafapnoe-Syndrom, das metabolische Syndrom, Herzschrittmacher, eine unbehandelte Hypo- oder Hyperthyreose und KHK dazu.

Gemäß der formulierten Fragestellungen und Arbeitshypothesen handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, Kohortenstudie und eine diagnostische Studie. Aus diesem Grund wurde die vorliegende Arbeit entsprechend den STROBE und den STARD Richtlinien verfasst.

#### **3.1.2. Demographische Daten der Studienpatienten. Patientenselektion und -behandlung**

27 Frauen (46 %) und 33 Männer, das Durchschnittsalter war  $64,07 \pm 12,75$  Jahre und der BMI Mittelwert betrug  $27,57 \pm 5,18$ . KHK wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten durch Herzkatheter ausgeschlossen. Von den 68 Patienten wurden 38 mit einer PVI behandelt und 30 mit einer eKV. Die Patientenzuteilung zu den jeweiligen Behandlungsgruppen erfolgte willkürlich aus medizinischer Erwägung. Die Medikation in beiden Gruppen war gleich verteilt. Die Patienten wurden im Rahmen einer routinemäßigen EKG-Diagnostik vor eingeplanter PVI, bzw. vor und nach eKV, untersucht. Die abschließenden 5-Minuten der EKG-Registrierung wurde mit dem neuen Analyseverfahren initial untersucht. Darauf folgte ein Follow-up über insgesamt ein Jahr, in dem nach drei, sechs und zwölf Monaten die Patienten nachbeobachtet wurden, ob sich der Sinusrhythmus gehalten hat oder ob ein VHF Rezidiv aufgetreten ist. Zu jedem Zeitpunkt des Follow-up

wurden folgende Messungen durchgeführt: Elektrokardiogramm (EKG) mit einer erweiterten 5-Minuten Ruheregistrierung sowie ein 24h-EKG und eine Echokardiographie. Dabei wurde jeweils die Prozedur wiederholt und der Rhythmus dokumentiert.

### **3.2. Interne und externe Validität**

Um die interne Validität zu sichern, wurden weitestgehend systematische Fehler vorgebeugt. Aus diesem Grund waren die Standardbedingungen der 5-Minuten EKG Registrierung strikt eingehalten um bei allen Patienten eine steady-state Ruhemessung zu sichern. Es wurden ebenfalls folgende Faktoren ausgeschlossen, die die Messergebnisse beeinflussen können: Zustand einer Grippe oder Rekonvaleszenzzeit, Hunger, Durst, Alkohol etc. Alle Untersuchungen wurden zu fest definierten Zeitpunkten durchgeführt, ebenso die Zwischenuntersuchungen im Rahmen der Nachsorge. Die Follow-up wurden strikt nach drei, sechs und zwölf Monaten durchgeführt. Die externe Validität wird durch die Wiederreproduzierbarkeit der Daten gesichert.

### **3.3. Untersuchungsablauf. Computergestütztes EKG Analyseverfahren**

Für das neue zu prüfende Analyseverfahren wurde immer der abschließende, um 5 Minuten erweiterte Abschnitt eines routinemäßig in der Charité registrierten Ruhe-EKGs verwendet. Es folgte eine computergestützte Umwandlung des EKG-Biosignals in ein Kardiorhythmogramm (s.Abb. 2). Dieses basiert auf einer mathematisch-statistischen Bearbeitung des EKG Signals durch die Software „NeuroSoft“ von der Firma Neurosoft, Ivanovo, Russische Föderation. Die Umwandlung eines EKG Signals in ein Kardiorhythmogramm, ist in der Abbildung 3 schematisch dargestellt. Auf der Abszisse eines Kardiorhythmogramms ist die Dauer der Aufnahme (in Sekunden) angegeben. Auf der Ordinate sind die Intervalle zwischen RR-Abständen. Standardmäßig wird ein Kardiorhythmogramm durch eine darauffolgende erweiterte mathematisch statistische Analyse zur weiteren linearen HRV Analyse durch Zeitreihen und zur nicht-linearen Analyse durch ein Spektrogramm analysiert. Es basiert auf dem Prinzip der drei Frequenzen, die in Form von Wellen im Kardiorhythmogramm widergespiegelt sind [12]. Diese entsprechen den drei wesentlichen neuronalen Regularisationskomponenten des Herzens [12]. In der vorliegenden Studie wird die Analyse eines Kardiorhythmogramms mittels der neuen, oben bereits erwähnten, Parameter erweitert – „LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation.“ Für weitere Details bezüglich des standardmäßigen operativen Vorgehens bei einer 5-Minuten

Ruhe-EKG Messung, um ein für eine weitere Analyse relevantes Kardiorhythmogramm zu bekommen, sind ausführlich an anderer Stelle beschrieben Sidorenko L. [5].

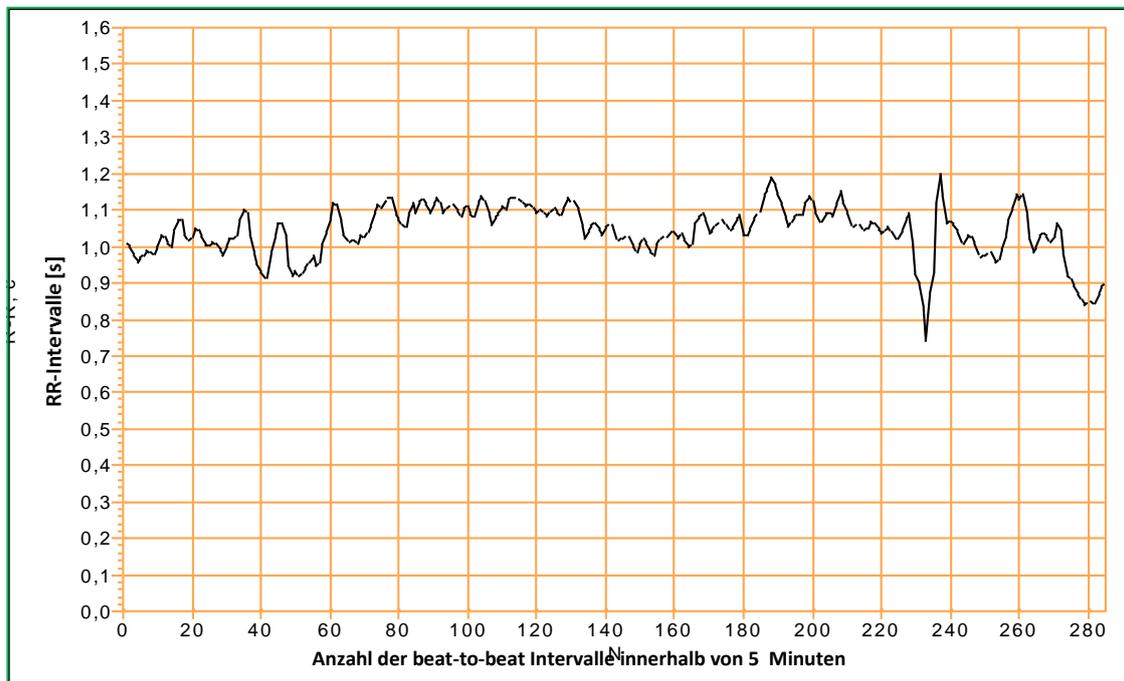


Abb. 2. Beispiel eines Kardiorhythmogramms (Originalregistrierung).

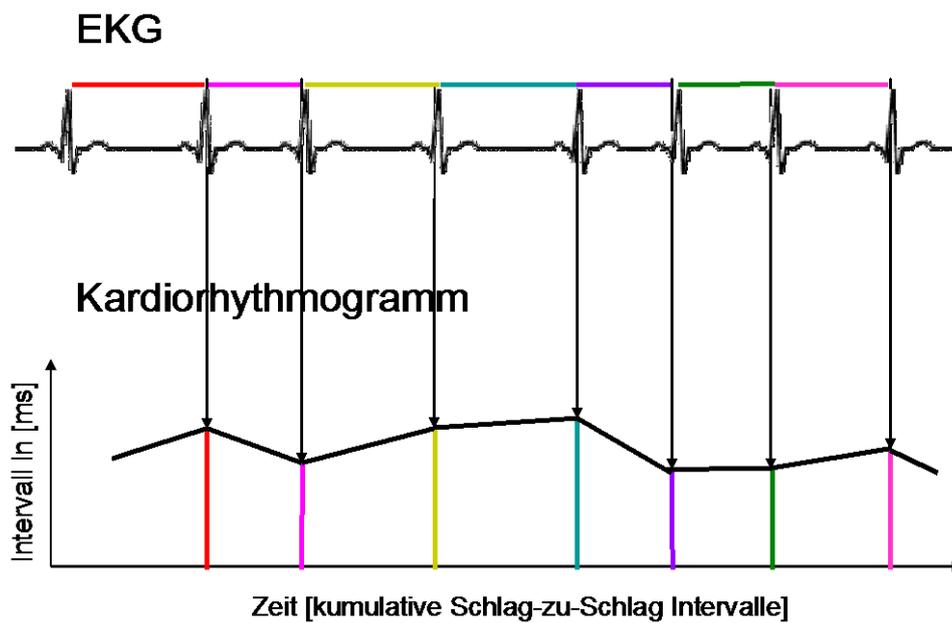
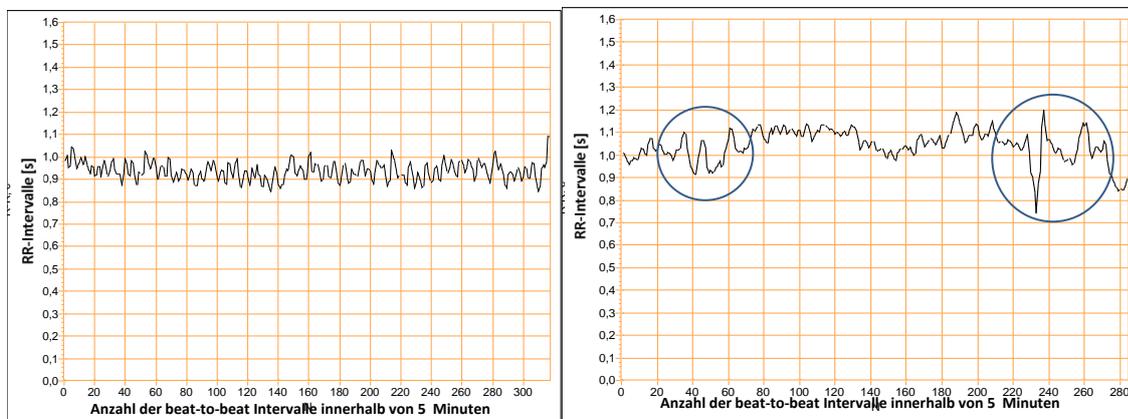


Abb. 3. Die Umwandlung eines 5-Minuten-EKG-Signals in ein Kardiorhythmogramm.

### 3.4. Kardiorhythmogramm Analyse: Erweiterung durch Prädiktoren

In dieser Studie ist es wichtig, in einem Kardiorhythmogramm die so genannten „LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation“, die prospektiv als Prädiktoren für ein VHF-Rezidiv definiert wurden, zu erkennen. Das Kardiorhythmogramm in der Abbildung 4 (s. Abb. 4) ist ein anschauliches Beispiel, wie man das Auftreten von „LF-Absturz“ erkennt (Abb. 4 rechts) im Gegensatz zu einem Kardiorhythmogramm ohne solche (links). In den blau eingekreisten Abschnitten ist ein steiler Abbruch nach unten zu beobachten – das sind die „LF-Abstürze“. Sie treten dann auf, wenn die kortikale efferente sympathikotone Aktivität am Herzen im Ruhezustand ansteigt und dabei die medulläre parasymphatische Gegenregulation insuffizient arbeitet. Letztere ist durch den Parameter „HF-Gegenregulation“ einzuschätzen. Auf einem Kardiorhythmogramm ist es durch den Abschnitt der nach einem „LF-Absturz“ folgt, zu erkennen (s. Abb. 5 blau eingerahmter Abschnitt). Es ist dabei wichtig diesen Abschnitt quantitativ einzuschätzen – wenn er vorwiegend durch LF Wellen bedingt ist, war ein VHF Rezidiv zu erwarten, wenn jedoch vorwiegend durch HF Wellen, wurde ein Sinus Rhythmus im Follow-up erwartet.



**Abb. 4. Originalregistrierung. Kardiorhythmogramm ohne „LF-Absturz“ (links) und mit vorhandenen „LF-Abstürzen“ blau eingekreist (rechts).**



**Abb. 5. Beispiel einer durch die Parameter erweiterte Kardiorhythmogramm-Analyse. Rot eingekreist sind die „LF-Abstürze“ und blau eingerahmt ist die „HF-Gegenregulation“. Letztere ist vergrößert dargestellt da dieser Abschnitt qualitativ zu analysieren ist – ob er durch LF- oder durch HF-Wellen charakterisiert ist. Davon hängt die Prognose ab. Es ist erkenntlich: die „HF-Gegenregulation“ wird hauptsächlich durch die LF Wellen moduliert, die HF-Wellen sind hingegen kaum erkennbar. Dies ist repräsentativ für eine pathologische Modulation des Herzens. In diesem Fall ist ein VHF Rezidiv zu erwarten.**

Ein anschauliches Beispiel bezüglich der gesamten Methodik, inklusive des Analyseverfahrens eines Kardiorhythmogramms, erweitert durch die oben beschriebenen Parameter, ist detailliert an anderer Stelle erklärt (Sidorenko et al.) [3, 5]. In Kürze ist in der Abbildung 6 die Methodik repräsentativ dargestellt. Es ist bekannt, dass jedes Kardiorhythmogramm aus drei Frequenzmustern besteht, entsprechend den drei Regulationskomponenten des Herzens. Diese sind auf dem Kardiorhythmogramm (Originaldaten) schematisch in Farbe gekennzeichnet: Sympathikus – durch Rot hinterlegt (entspricht den LF-Wellen im Kardiorhythmogramm), Parasympathikus – durch Blau hinterlegt (entspricht den HF-Wellen) und zentrale Modulation – durch Grün gekennzeichnet (entspricht den VLF-Wellen). Letzteres spiegelt allerdings die zentrale Modulation nur in einer 5-Minuten Ruhe EKG-Registrierung unter steady-state Bedingungen [12] wider. Bei einer Kardiorhythmogramm Analyse aus einem 12- oder 24-Stunden-EKG hat die VLF Komponente einen gemischten Ursprung [5, 9, 12]. Das in dieser Studie beschriebene

Analyseverfahren ist erweitert durch die Beachtung vom Auftreten von „LF-Absturz“ am Ende einer VLF-Welle. Somit charakterisiert es eine zentralbedingte Sympathikotonie, welche, im Gegensatz zur Standardermittlung vom Sympathikus Einfluss alleinig durch LF-Wellen betrachtet, spiegelt eine langanhaltende Sympathikotonie, auch unter Ruhebedingungen wider. Letzteres führt zur progressiven parasympathischen Insuffizienz bis schließlich zum „parasympathischen Breakdown“. Aus diesem Grund wird die hier beschriebene Methode durch den zweiten Parameter, die „HF-Gegenregulation“ erweitert. Diese ermöglicht die Präzisierung einer parasympathischen Insuffizienz, im Gegensatz zu einer Standardanalyse vom Parasympathikus alleinig durch die HF-Wellen. Komplementär zu einem Kardiorhythmogramm wird ein Spektrogramm betrachtet. Dieses erhält man mittels einer Fast-Fourier Transformation des Kardiorhythmogramms [12]. Das Spektrogramm hat den Vorteil, dass es eine sofortige Erstsichtdiagnose ermöglicht. Denn in einem Spektrogramm wird der Zustand von jeder Regulationskomponente, welche in einem Kardiorhythmogramm durch Frequenzwellen zu sehen sind, in Form von «peaks» widerspiegelt [20]. Durch Grün ist der very low frequency (VLF) Spektralbereich, durch Rot der low frequency (LF) Spektralbereich und durch Blau der high frequency (HF) Spektralbereich dargestellt. Auf Abbildung 6 ist exemplarisch die Methodik der Ermittlung von kortikal bedingter Sympathikotonie und die parasympathische Antwort dazu, dargestellt. Durch die schwarz markierten Pfeile ist die kortikal bedingte Sympathikotonie dargestellt. Auf dem Rhythmogramm ist es durch den „LF-Absturz“ gekennzeichnet, korrespondierend dazu sind auf dem Spektrogramm die Peaks im grünen und roten Bereich zu erkennen.

Im Kardiorhythmogramm auf Abbildung 6 ist am Ende von einigen VLF-Wellen ein „LF-Absturz“ (durch Schwarz gekennzeichnet), zu sehen (s. Abb. 6 schwarze Pfeile). Der schwarze Pfeil im Spektrogramm kennzeichnet den Amplitudenpeak im grünen Bereich, die dem „LF-Absturz“ im Rhythmogramm entspricht. Das kennzeichnet eine Erschöpfung des Parasympathikus, erkenntlich am blaukodierte Frequenzbereich des Spektrogramms. Was hier deutlich zu sehen ist: Ein alleinstehender Hauptpeak und nur niedrigamplitudige Peaks, die im ganzen HF-Bereich verstreut sind. Korrespondierend dazu, ist im Rhythmogramm erkenntlich, dass die „HF-Gegenregulation“ vorwiegend durch LF-Wellen charakterisiert ist. Beide Merkmale, sowohl im Kardiorhythmogramm als auch im Spektrogramm sprechen für eine ausgeprägte parasympathische Insuffizienz, nahe an einem parasympathischen Zusammenbruch.

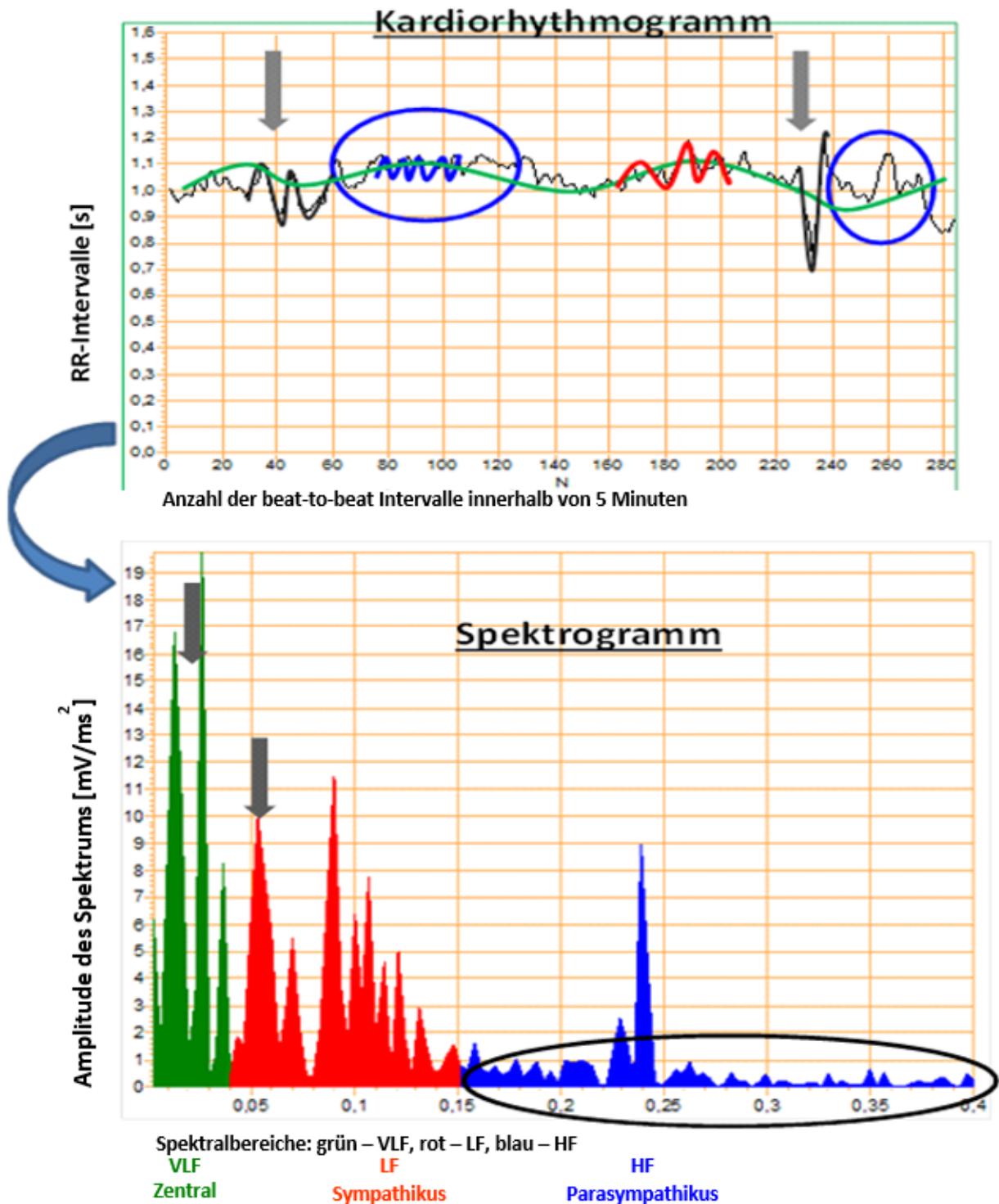


Abb. 6. Originalregistrierung. Oben Kardiorhythmogramm, unten das dazugehörige Spektrogramm. Exemplarisch ist die Methodik der Ermittlung von kortikal bedingter Sympathikotonie (schwarze Pfeile), und die parasympathische Antwort dazu (eingekreist), dargestellt. Dafür ist das Analyseverfahren durch die Parameter – „LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation“ erweitert. Es ist ein repräsentatives Beispiel für eine pathologische Modulation des Herzens, wo ein VHF Rezidiv zu erwarten ist.

### **3.5. Standardanalyse der Daten**

Einige der formulierten Fragestellungen der vorliegenden Arbeit entsprechen hinsichtlich der STARD Richtlinien einer diagnostischen Studie, in der ein neues diagnostisches Analyseverfahren überprüft wurde. Gemäß diesen Richtlinien sollte auch eine Vergleichsanalyse durch existierende Standardparameter durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde die Fragestellung auch durch existierende Standardverfahren einer Kardiorhythmogramm Analyse überprüft. Dies wurde in Form einer bivariaten Analyse zwischen jedem Standard Parameter [12, 20] und dem Ergebnisrhythmus realisiert.

### **3.6. Datenerhebung und Auswertung**

Aus Datenschutzgründen wurden alle Patientendaten vor der statistischen Bearbeitung und Auswertung kodiert.

Das Patientenkollektiv wurde mittels deskriptiver Statistik beschrieben. Für die deskriptive Statistik wurden die Mittelwerte und die Standardabweichungen berechnet. Dadurch wurden die demographischen Daten der Patienten, sowie die Daten der Echokardiographie veranschaulicht.

Die Datenanalyse erfolgte durch Teststatistik (analytische Statistik). Anfangs wurde eine Nullhypothese generiert und qualitative Variablen definiert. Diese wurden dann mit ja/nein Fragen beantwortet. Dafür wurden Kontingenztabellen verwendet. Der geeignete statistische Test, der dafür verwendet wurde, ist der Chi-Square Test. Dadurch wurden p-Werte errechnet. Für  $p < 0,05$  war das Ergebnis signifikant. Für  $p > 0,05$  war als nicht signifikant definiert. Mittels des Chi-Square-Tests wurde eine Korrelation zwischen zwei Merkmalen untersucht: Jeder beschriebene Parameter wurde mit dem Ergebnisrhythmus verglichen. Somit bei  $p < 0,05$  wurde die Null Hypothese abgelehnt, für  $p > 0,05$  wurde die Nullhypothese angenommen. Darüber hinaus, entsprechend den STARD Richtlinien einer diagnostischen Studie, wurden weiterhin für signifikante Parameter prädiktive Tests angewandt um den negativ prädiktiven Wert (NPV), den positiv prädiktiven Wert (PPV), die Sensitivität und die Spezifität zu ermitteln. Zum Abschluss wurden die zu überprüfenden Parameter in Bezug auf die Gesamtbevölkerung interpretiert durch die post-test Probabilität. Die Auswertung wurde mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS 25) durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Ergebnisse nach einem Jahr Follow-up

Ursprünglich wurden 68 konsekutive Patienten untersucht. Wie aus dem Flow-chart ersichtlich (Abb. 7), wurden acht Patienten ausgeschlossen. Gründe dafür waren: drei Patienten hatten eine erst im stationären Verlauf diagnostizierte zentrale Schlafapnoe, fünf Patienten hatten persistierendes VHF die aber durch eine PVI behandelt wurden. Beides war als Ausschlusskriterium definiert. Die verbliebenen 60 Patienten hatten echokardiographisch keinen Hinweis auf strukturelle Herzerkrankungen (s. Tab. 1). Sie wurden in zwei Behandlungsgruppen eingeteilt - 30 Patienten wurden einer PVI und 30 Patienten einer Elektrokardioversion (eKV) zugeteilt. Wichtig ist zu betonen, dass in dieser Studie kein Gruppenvergleich zwischen den Patienten, die durch PVI und eKV behandelt wurden, beabsichtigt war. Ziel der Studie war kein methodischer Vergleich der Behandlung in den beiden Gruppen, sondern die Validität der Methode – ob die Methode eine zuverlässige Prädiktion des VHF Rezidivs bietet, unabhängig von der Behandlung, ob durch PVI oder eKV. Aus den echokardiographischen Daten ist ersichtlich (Tab. 1), dass die 60 Patienten keine bedeutenden strukturellen Herzerkrankungen hatten. Somit wurden 60 Patienten analysiert. Es folgte ein Follow-up über drei, sechs, und zwölf Monate (s. Abb. 8). Von den 30 Patienten, die durch eine PVI behandelt wurden, hatten nach einem Jahr Follow-up 22 Patienten den Sinusrhythmus beibehalten und acht Patienten hatten ein VHF

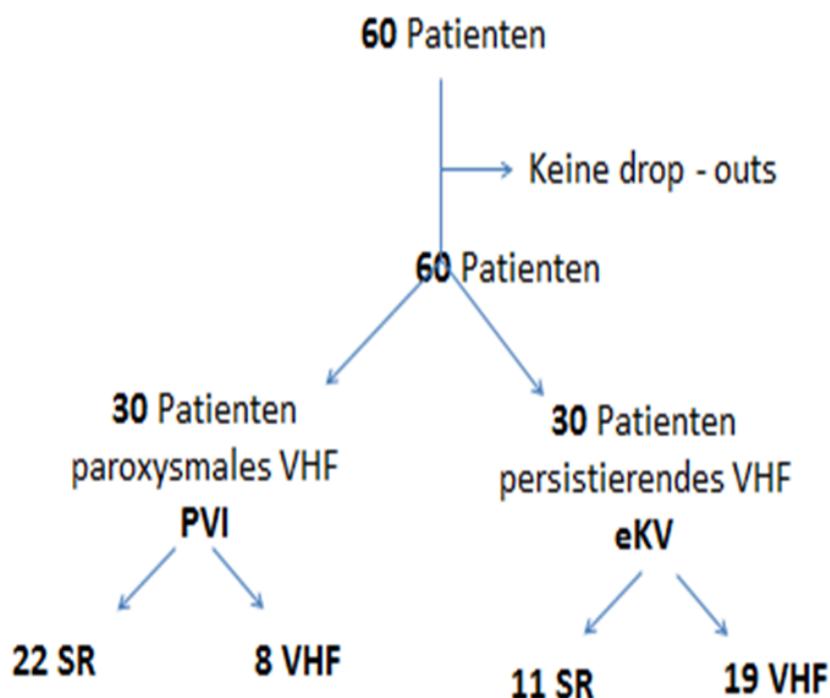
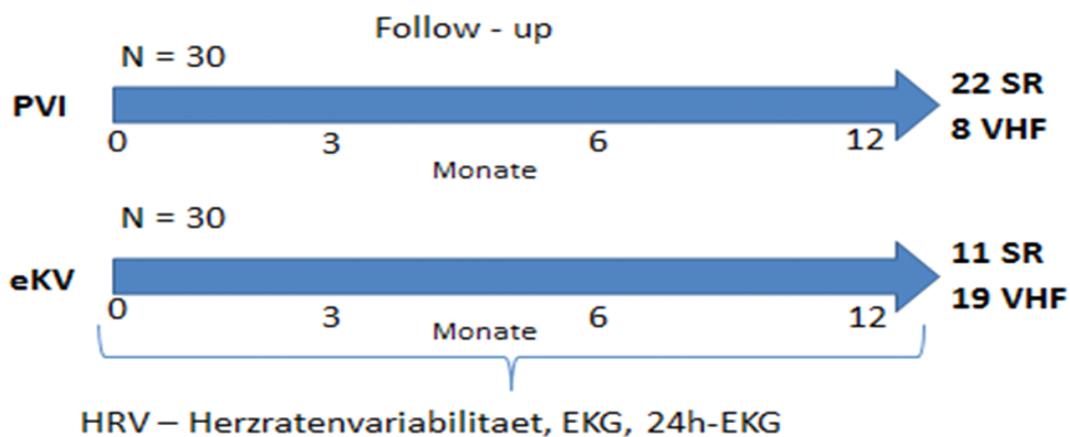


Abb. 7. Flow-chart: Ergebnisse nach einem Jahr Follow-up.

Rezidiv bekommen. Von den 30 Patienten, die durch eine eKV behandelt wurden, hatten nach einem Jahr Follow-up elf Patienten immer noch einen Sinusrhythmus und 19 Patienten hatten ein VHF Rezidiv.

Echokardiographische Parameter	Messergebnis
Septumdicke (mm)	11,77 ± 1,95
Hinterwanddicke (mm)	11,32 ± 1,52
Enddiastolischer Durchmesser (mm)	47, 23 ± 6,19
Auswurfraction (%)	50 ± 10,12
Linker Vorhof (TTE) (mm)	40,18 ± 7,58
Mitralklappeninsuffizienz (MKI)	17 keine MKI, 35 MKI I. Grades, 8 MKI II. Grades

**Tabelle 1. Echokardiographische Parameter der in der Studie verbliebenen Patienten.**



Initial und zu jedem Zeitpunkt des Follow-up wurde bei allen Patienten ein EKG, 24h-EKG, eine Echokardiographie und eine Kardiorhythmogramm Analyse durchgeführt.

**Abb. 8. Flow-chart. Studienablauf.**

#### **4.2. Statistische Auswertung der Daten. Teststatistik (analytische Statistik)**

Nach dem case processing summary und der crosstabulation wurde der Chi-Square Test durchgeführt. Der Test hat gezeigt, dass eine bivariate Korrelation zwischen dem Parameter „HF-Gegenregulation“ und dem outcome Rhythmus nach einem Jahr Follow-up einen signifikanten Zusammenhang nachweist mit  $p < 0,0001$ . Der Parameter „LF-Absturz“ hat einen signifikanten Zusammenhang mit dem outcome Rhythmus nach einem Jahr Follow-up, mit  $p < 0,001$ .

Die Standardparameter zur Kardiorhythmogramm Analyse haben keinen signifikanten Zusammenhang mit dem outcome Rhythmus nach einem Jahr Follow-up gezeigt.

#### **4.3. Prädiktive Werte der Parameter des neuen Analyseverfahrens PPV, NPV, Sensitivität, Spezifität. Post-test Probabilität**

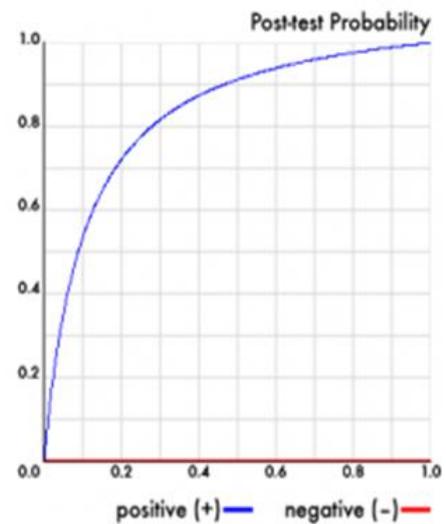
Der Parameter “HF-Gegenregulation” zeigt eine Sensitivität von 100%, mit einem Konfidenz Intervall von 0.83 bis 1 (Tab. 2). Die Spezifität des Parameters ist 90% mit einem Konfidenz Intervall von 0.75 bis 0.97. Der positiv prädiktive Wert (PPV) liegt bei 86%, mit einem Konfidenz Intervall von 0.67 bis 0.95. Der negativ prädiktive Wert (NPV) beträgt 100% mit einem Konfidenz Intervall von 0.88 bis 1. Likelihood ratio ist 10.3, mit einem Konfidenz Intervall von 3.52 bis 30.2.

Der Parameter “LF-Absturz” zeigt eine Sensitivität von 94%, mit einem Konfidenz Intervall von 0.75 bis 0.99 (Tab. 3). Die Spezifität des Parameters ist 51% mit einem Konfidenz Intervall von 0.35 bis 0.68. Der PPV liegt bei 55%, mit einem Konfidenz Intervall von 0.38 bis 0.70. Der NPV beträgt 94% mit einem Konfidenz Intervall von 0.73 bis 0.99. Likelihood ratio positive ist 1.96, mit einem Konfidenz Intervall von 1.34 bis 2.86. Likelihood ratio negative ist 0.1, mit einem Konfidenz Intervall von 0.01 bis 0.7.

#### 4.4. Darstellung der statistischen Daten der prädiktiven Parameter

	Estimate	95% CI
Sensitivity	1	[0.832 to 1]
Specificity	0.903	[0.751 to 0.967]
PPV	0.864	[0.667 to 0.953]
NPV	1	[0.879 to 1]
LR+	10.309	[3.525 to 30.29]
LR-	0	[0 to NaN]

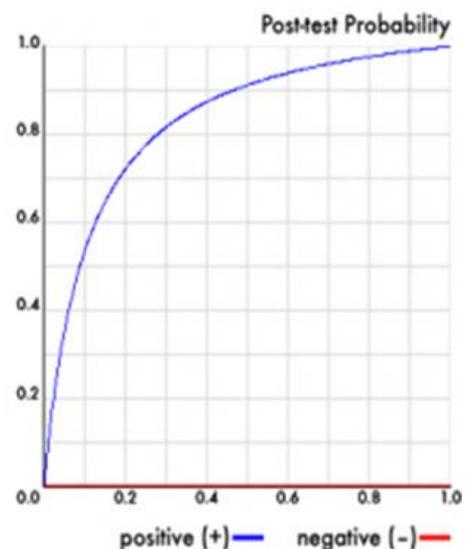
LR = Likelihood - ratio



**Tab. 2. Statistische Auswertung des Parameters „HF-Gegenregulation“ als Prädiktor. Post-test Probabilität, prädiktive Werte der Parameter. Die Werte von NPV und der Spezifität zeigen, dass dieser Parameter zur Prädiktion von Sinusrhythmus geeignet ist. Zudem weisen die Werte von PPV und der Sensitivität auf, dass er VHF Rezidive prognosieren kann. Dabei ist durch likelihood ratio positive erkenntlich, dass für alle Patienten die durch diesen Parameter als Rezidiv gefährdet eingestuft wurden, das Risiko eines VHF Rezidivs um Faktor zehn gestiegen ist.**

	Estimate	95% CI
Sensitivity	1	[0.832 to 1]
Specificity	0.903	[0.751 to 0.967]
PPV	0.864	[0.667 to 0.953]
NPV	1	[0.879 to 1]
LR+	10.309	[3.525 to 30.29]
LR-	0	[0 to NaN]

LR = Likelihood - ratio



**Tab. 3. Statistische Auswertung des Parameters „LF-Absturz“ als Prädiktor. Post-test Probabilität, prädiktive Werte der Parameter. Der Parameter „LF-Absturz“ ist als Screening Parameter zur VHF Prädiktion geeignet, bei gleichzeitig hoher Sensitivität. Der Wert von likelihood ratio positiv weist auf, dass für alle Patienten, die durch diesen**

**Parameter als Rezidiv gefährdet eingestuft wurden, das Risiko eines VHF Rezidivs zweifach gestiegen ist. Für die Prädiktion von Sinusrhythmus ist dieser Parameter als Monoparameter nicht geeignet.**

## **5. Diskussion**

### **5.1. Diskussion statistischer Daten**

#### **5.1.1. Interpretation der statistischen Ergebnisse des Parameters „HF-Gegenregulation“**

Der Konfidenzintervall (Tab. 2) von 0.83-1 für Sensitivität des Parameters „HF-Gegenregulation“ bedeutet, dass in 95% der Population ein VHF detektiert werden kann – nicht weniger als in 83%, jedoch bis zu – 100% der Fälle. Deshalb kann dieser Parameter zum Screening von VHF verwendet werden. Das Likelihood ratio positive liegt bei 10.3, dies bedeutet, dass für die Patienten, welche mittels des Parameters „HF-Gegenregulation“ in die Risiko-Gruppe für ein VHF Rezidiv eingestuft wurden, das Risiko um das 10-fache gestiegen ist. Der Konfidenzintervall von 3.52 – 30.29 zeigt, dass das Risiko in der Population ein VHF Rezidiv zu entwickeln nicht weniger als um das 3.5-fache und nicht mehr als um das 30-fache steigt. Ein hoher Spezifitätswert des Parameters „HF-Gegenregulation“ sowie der hohe negativ prädiktive Wert von 100% bedeuten, dass er die Prädiktion des Sinusrhythmus ermöglicht und kann deswegen als zuverlässiger Parameter für die präoperative Patientenselektion verwendet werden. Dies ermöglicht eine Diskriminierung von Responder und Non-Responder. Sein hoher positiv prädiktiver Wert von 86% bedeutet, dass er als zuverlässiger Prädiktor für ein VHF-Rezidiv verwendet werden kann. Die hohe Sensitivität, bezogen auf die Daten der Studie bedeutet, dass die Patienten welche präinterventionell einen pathologischen HF-Parameter im Kardiorhythmogramm aufwiesen, entwickelten im Outcome ein VHF Rezidiv. Die hohe Spezifität, bezogen auf die Studie bedeutet, dass Patienten mit präinterventionell identifiziertem physiologischem „HF-Gegenregulation“ Parameter konnten den Sinusrhythmus im Follow-up beibehalten.

#### **5.1.2. Interpretation der statistischen Ergebnisse des Parameters „LF-Absturz“**

Der Konfidenzintervall von 0.75-0.99 für Sensitivität für den Parameter „LF-Absturz“ (Tab. 3) bedeutet, dass in 95% der Population ein VHF detektiert werden kann – nicht weniger als in 75% und nicht mehr als in 99% der Fälle. Folglich kann dieser Parameter zum Screening von VHF verwendet werden. Das Likelihood ratio (LR) positive liegt bei 1.96, dies bedeutet, dass das Risiko eines VHF Rezidivs bei Individuen mit positivem Test um das Doppelte höher lag als bei solchen mit negativem Test. Der Konfidenzintervall von 1.34 – 2.86 verdeutlicht, dass das Risiko für die Bevölkerung ein VHF zu entwickeln mindestens um das 1.34-fache und höchstens um das 2.86-fache steigt. „LF-Absturz“ ist

ein Langzeitparameter, welcher von der Gegenregulation abhängt und daher Informationen über das Vorhandensein eines Risikofaktors für ein VHF Rezidiv bietet, gibt jedoch keine Auskunft über das Timing - wann letztendlich sich das Risiko für VHF Rezidiv realisiert. Dies ist der Grund sowohl für einen niedrigen Spezifitätswert als auch einen niedrigen PPV und likelihood ratio für negative Tests. Aus diesem Grund kann der Parameter „LF-Absturz“ nicht als Monoparameter für die Prädiktion von Sinusrhythmus bei Patienten mit geplanter PVI oder erfolgter eKV verwendet werden, deshalb ist er allein nicht anwendbar für die präoperative Patientenselektion. Hierfür muss er komplementär mit einem cut-off-Parameter verwendet werden – dem Parameter „HF-Gegenregulation“.

## **5.2. Gegenwärtiger Forschungsstand in Bezug auf die gewonnenen Ergebnisse**

Seit Calkins et al. in 2013 im Task-Force Paper die bedeutende Rolle der autonomen Neuromodulation bei der Behandlung von VHF beschrieben haben, ist bis heute die Anzahl von Studien zum Thema der sympathovagalen Imbalance als Auslöser und Förderfaktor von VHF gestiegen [4, 19, 21, 29, 34]. Die Autoren kommen zum Schluss, dass der Beitrag von ANS zur Entwicklung und zur Progression von VHF eindeutig ist. Dabei könnte die Einschätzung der sympathovagalen Imbalance bei Patienten mit VHF erklären, weshalb einige Patienten mit VHF von einer eKV oder PVI nicht profitieren [6, 36, 19]. Dies wird zugunsten von neuen Therapiekonzepten verwendet [17, 38] (Alkadhi et al., 2008): High frequency burst stimulation, low frequency stimulation, ganglionated plexus ablation, renal sympathetic denervation, cervical vagal nerve stimulation, baroreflex stimulation, cutaneous stimulation [22, 38].

In der vorliegenden Studie steht vielmehr die Frage der Erforschung von Parametern der sympathovagalen Imbalance als präinterventionelle Prädiktoren von VHF Rezidiven im Vordergrund. Die Notwendigkeit, zuverlässige präinterventionelle Prädiktoren von VHF Rezidiven zu finden, ist aus der Metaanalyse von Epicoco G. et al. 2014 deutlich erkennbar. [13]. Diese Metaanalyse beinhaltet 63 Studien über Erfolgsprädiktoren bei PVI - der gegenwärtig am häufigsten angewandten Behandlungsmethode bei VHF. Aus den Ergebnissen ist deutlich, dass die single-procedure Erfolgsquote von Ablationen, ohne antiarrhythmische Medikamente, nach 12 Monaten Follow-up, 57% beträgt. Nur nach mehreren wiederholten Eingriffen, ist die Erfolgsquote auf bis zu 71%, ohne antiarrhythmische Medikamente, und auf bis zu 77% mit antiarrhythmischen Medikamenten, gestiegen. Dabei werden unterschiedliche Prädiktoren beschrieben, sowohl diejenigen, die

bereits in der Klinik angewandt werden (echokardiographische Parameter, einige Komorbiditäten, wie Schlafapnoe-Syndrom, KHK, Diabetes, Arterielle Hypertonie, Klappenvitien, Metabolischer Syndrom etc.) [4, 8, 26], als auch neu erforschte Ansätze. Zu den letzteren gehören beispielsweise solche Prädiktoren wie die immunologischen Biomarker IL-8, IL-6, IL-10, und TNF- $\alpha$  Plasma Konzentrationen (Solus Li J. et al.) [18] oder andere Biomarker, wie die Micro-RNA im Plasma [25, 32, 33]. High-frequency burst Stimulation (EPU)/burst atrial pacing-induced AF gilt als eine relevante prädiktive Methode, hat aber die bedeutenden Nachteile, dass sie invasiv und für den Patienten belastend ist [19, 38]. Dazu ist sie mit Komplikationen behaftet [36]. In einer Studie haben Kajiyama, T. et al. [7] Prädiktoren mit einem hohen prädiktiven Wert gefunden. Diese Methode hat allerdings auch den Nachteil, dass die prädiktiven Parameter nur invasiv, während des Eingriffes, ermittelt werden können. Dagegen ist die hier beschriebene Methode zuverlässig, nicht invasiv und komplikationsfrei. Diese computergestützte Analyse erlaubt eine bisher nicht gekannte Prädiktion von Erfolg, bzw. Misserfolg. Sie ermöglicht erstmals zuverlässig die Prädiktion des Erfolgs einer Rhythmusregularisierung und ist zudem nicht invasiv.

An dieser Stelle seien einige wesentliche Schlüsselpunkte der Physiologie der kardiovaskulären Regulation zusammengefasst, die dieser Studie zugrunde liegen. Eine detaillierte Erklärung der Methodik ist ausführlich an einer anderen Stelle beschrieben Sidorenko L. et al. [3].

Wenn der Input der zentralen neuralen Modulation des Herzens den dominanten Anteil der gesamten modulierenden efferenten Impulse ausmacht, ist dieser Zustand als pathologisch zu betrachten. Dabei ist die medulläre Modulationsebene des Herzens insuffizient. Es ist ein regulatorischer Zusammenbruch des depressorischen Zentrums in der *Medulla oblongata*. Als Folge der Insuffizienz der medullären autonomen Modulation, steigen kompensatorisch die zentralen efferenten sympathischen Modulationsimpulse an, die folglich mit einer Erhöhung der gesamten efferenten sympathikotonen Impulse einhergehen. Deswegen führt dies zu einer Art «sympathetic overflow» des Herzens. Da dieser Zustand auch unter Ruhebedingungen präsent ist, favorisiert er die Umstände, unter welchen bei Patienten auch ohne strukturelle Herzerkrankungen, das VHF ausgelöst werden kann. Der pro-arrhythmische Effekt beruht auf den einhergehenden pathophysiologischen Mechanismen: Verkürzte Aktionspotenzialdauer, pathologische Dauer der Refraktärzeit, frühe Postdepolarisationen, erhöhte Häufigkeit von Extrasystolen etc. [19, 21, 29]. Waldroh NH. et al. beschreiben sehr ausführlich die pathophysiologischen Mechanismen, bis in die Molekularebene der Kardiomyozyten [17]. Diese liegen einer sympathovagalen Imbalance, als Substrat der Ektopie, die VHF auslöst,

zugrunde [22, 27]. Er erläutert, wie beide Anteile des VNS bei einer sympathovagalen Imbalance gemeinsam zur Auslösung von VHF Paroxysmen beitragen, indem der Parasympathikus die atriale effektive Refraktärzeit verkürzt. Dabei nimmt die Dispersion der Refraktärität zu. Gleichzeitig fördert der Sympathikus den transienten intrazellulären  $\beta$ -Adrenozeptor-bedingten Calciumstrom und die späte Postdepolarisation [16, 22]. Es wird beschrieben, dass ähnliche Reaktionen auf sympathische Stimulation bei den Pulmonalvenen beobachtet werden, einer häufigen Ektopie-Stelle, die VHF auslöst [19, 34].

Darüber hinaus wird beschrieben, dass der fortschreitende Umbau des neuronalen Plexus beim persistierenden VHF zur Aufrechterhaltung der elektrischen Instabilität führt [21]. Zusammengefasst bedeutet es, dass die elektrophysiologische Instabilität, als eine der Grundlagen für VHF, nicht nur zu einem strukturellen Remodelling, sondern gleichzeitig auch zu einem elektrischen und autonomen Remodelling führt [21, 29, 38].

In einer klinischen Studie haben Zimmermann et al. 2001 autonome Imbalance als Rahmenbedingung für das Onset des paroxysmalen VHF charakterisiert, was zu einem s.g. „lone atrial fibrillation“ führt. Zu einer solchen Rahmenbedingung zählen z.B. Ektopien aus dem Bereich der Pulmonalvenen, die in den Vorhof als Störfeuer Extrasystolen triggern. Dabei haben die Ergebnisse gezeigt, dass im Zeitabschnitt von 20 Minuten vor dem Beginn, immer Variationen des autonomen Tonus beobachtet wurden, bei einem primär ansteigenden adrenergen Tonus. Dies ist charakterisiert durch einen abrupten Shift in Richtung vagaler Dominanz [23]. In einer Folgestudie hat er untersucht, ob es dabei Unterschiede zwischen Patienten mit „lone atrial fibrillation“ und Patienten mit VHF, bei strukturellen Herzerkrankungen, gibt. Die Ergebnisse haben gezeigt, dass keine Unterschiede vorliegen [24]. In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass nicht der Parasympathikus an sich ursächlich ist. Wichtig ist sein funktionaler Zustand, ob er einer adrenergen Überaktivität, vor allem im Ruhezustand, entgegenregulieren kann. Wenn man es genauer analysiert, ist es bemerkenswert, dass alle Patienten in dieser Studie vor dem Beginn einen markanten adrenergen Anstieg hatten. Hier ist zu beachten, dass es vollkommen physiologisch ist, dass dabei die Aktivität des Parasympathikus gleichzeitig zunimmt, um der adrenergen Reaktion entgegen zu regulieren. Wenn der Parasympathikus aber insuffizient ist, kann er nicht entgegenregulieren und somit begünstigt er, dass eine adrenerge Reaktion den VHF Onset hervorruft [3, 5]. Da die Autoren nur Patienten mit VHF Onsets analysiert haben, bot sich immer wieder dasselbe Bild einer insuffizienten Vagus-Gegenregulation. In der vorliegenden Studie zeigten sich hingegen, beide Reaktionsmuster des Parasympathikus. Zum einen zeigten Patienten mit einem sympathischen overflow eine gleichzeitige Insuffizienz der vagalen

Gegenregulation. Zum anderen zeigten einige Patienten bei solchem sympathischen overflow eine erhaltene vagale Gegenregulation. Die erste Gruppe mit der insuffizienten vagalen Gegenregulation entwickelte dann auch folglich ein VHF Rezidiv im Follow-up nach PVI. Dies konnte mit einer Sensitivität von über 90% vorausgesagt werden und mit einer Spezifität von 100%.

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die Rolle der sympathovagalen Imbalance, als VHF favorisierender Mechanismus eindeutig ist [15, 16, 19]. Der pathologische Zustand jedes einzelnen Anteils des ANS kann VHF favorisieren. Mehrere Literaturdaten deuten allerdings [19, 20, 29] darauf hin, dass der Zustand eines kombinierten pathologischen sympathovagalen Inputs zu einer besonders ausgeprägten Induzierbarkeit von VHF führt. Für diese Auffassung sprechen auch unsere Ergebnisse. Dabei muss sowohl eine sympathische Überaktivität festgestellt als auch der funktionale Zustand des Parasympathikus gleichzeitig charakterisiert werden. Dies erlauben sehr zuverlässig zwei hier beschriebene Parameter („LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation“). Durch die bereits existierenden Standardmethoden war es nicht möglich, parallel beide Aspekte zuverlässig und nicht-invasiv einzuschätzen [9, 12, 20]. Eine der am häufigsten angewandten Methoden, um eine sympathovagale Imbalance zu ermitteln, ist die HRV-Analyse [12, 35]. Es ist zwar eine etablierte Methode, aber diese standardmäßige Einschätzung von HRV Parametern ist für die Fragestellung von präoperativer Prädiktion des Outcome-Rhythmus nicht geeignet [40]. Dies haben sowohl die Literaturdaten gezeigt als auch die Ergebnisse unserer zusätzlichen Standardanalyse von HRV ergeben. Die Problematik dabei ist, dass eine sympathische Überaktivierung schwer zu erkennen ist, wenn sie durch einen noch gut funktionierenden Parasympathikus maskiert wird [3, 5]. Daher wird dieser Arrhythmie gefährdender Zustand oft übersehen oder falsch interpretiert [3, 5]. Die zweite Problematik der Standardanalyse ist die Stabilität des Biosignals, dabei dürfen keine s.g. „non-steady state events“ auftreten. Wenn dies der Fall ist, kann eine Standardanalyse nicht mehr stattfinden [9, 12, 3]. Allerdings kommt es bei vielen kardiologischen Patienten zu „non-steady state events“ während der Biosignalregistrierung [10, 11, 20]. Dies führt zu einer Verfälschung von Standardanalysen, die somit unbrauchbar werden. In der vorliegenden Arbeit wurde eine neuartige Methode entwickelt, die den Zustand einer sympathovagalen Imbalance sehr zuverlässig erkennen lässt. Dabei ermöglicht diese Methode eine Analyse von beiden Zuständen - der sympathischen Überaktivierung des Herzens einerseits und andererseits aber gleichzeitig die Einschätzung ob dieser Zustand noch vom Parasympathikus kompensiert werden kann. Im Gegensatz zu der herkömmlichen Standardanalyse konnte dieses Ziel durch das neue

Analyseverfahren erreicht werden, durch welches sich zwei neue Parameter herauskristallisierten – „LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation“. Darüber hinaus erlaubt es auch eine Kardiorhythmogramm Analyse mit „non-steady state events“ im Gegensatz zu der konventionellen Analyse.

### **5.3. Optimaler Zeitpunkt für die Durchführung von Interventionen**

Kuyumcu et al. berichten, dass selbst eine erfolgreiche PVI die funktionellen Parameter von ANS vorübergehend, für einen Abschnitt von drei Monaten, beeinträchtigt [14]. Aufgrund der weiter oben aufgeführten pathophysiologischen Aspekte von ANS beim Auslösen und Favorisieren von VHF, lassen wir sinnvoll erscheinen, bei einer geplanten PVI oder eKV den optimalen Zeitpunkt für die Durchführung zu beachten. Von entscheidender Bedeutung ist die präoperative Einschätzung des ANS Zustands um den geeigneten Zeitpunkt für eine Intervention - PVI oder eKV- festzustellen. Dann ist eine Prognose hinsichtlich langfristiger Sinusrhythmusstabilität zu erwarten. Daraus ergibt sich der geeignete Zeitpunkt für eine Intervention – wenn das Kardiorhythmogramm LF frei ist. Dies bedeutet, dass ein sympathetic overflow nicht vorliegt. Ein solcher Zustand ohne „LF-Absturz“ stellt die optimale Bedingung für eine erfolgreiche Intervention dar. Wenn „LF-Absturz“ vorhanden ist, dabei die vagale Gegenregulation allerdings erhalten ist, erkennbar am Parameter „HF-Gegenregulation“, ist eine erfolgreiche Intervention ebenfalls zu erwarten. Wenn jedoch bei vorhandenem „LF-Absturz“ die vagale Gegenregulation insuffizient ist, sollte man den Zeitpunkt für eine Rhythmusstabilisierung verschieben, da mit VHF Rezidiv zu rechnen ist, bis durch geeignete Maßnahmen der optimale Zustand bezüglich o.g. Parameter herbeigeführt worden ist. Dann ist eine Prognose hinsichtlich langfristiger Sinusrhythmusstabilität zu erwarten.

### **5.4. Prädiktion im Follow-up von VHF Rezidiven**

Ein weiterer Vorschlag einer denkbaren Anwendung der gefundenen Parameter wäre, diese bei der Nachsorge anzuwenden, um den Zustand einer Gefährdung des VHF Rezidivs rechtzeitig zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten. Eine solche Nachsorge kann auch vom Hausarzt, als Überwachungsmethode, durchgeführt werden.

### **5.5. Kosten-Nutzen Verhältnis**

Aufgrund der zuverlässigen Prädiktion von VHF Rezidiven und der effektiven Patientenselektion für eine erfolgreiche PVI, lassen sich Kosten für die Non-Responder einsparen, sowie Kosten für die Pharmakotherapie und unnötige Re-PVI durch richtiges Timing für die Durchführung einer PVI oder eKV und durch die Prädiktion von VHF

Rezidiven während des Follow-up mit einhergehenden präventiven Maßnahmen. Dies könnte allein für die BRD eine Kostenersparnis in Höhe eines dreistelligen Millionenbetrages, durch die Identifizierung von Non-Respondern und Rezidiv-gefährdeten Patienten, bedeuten.

### **5.6. Weitere Vorteile der Methode**

Die Vorteile dieser Methode sind: Nicht-Invasivität, Komplikationsfreiheit, Preisneutralität, Zuverlässigkeit bei hoher Reproduzierbarkeit und unkompliziert bei der Durchführung. Bisher gab es eine solche Methode nicht, lediglich invasive Methoden, die aber eine geringere prädiktive Aussagekraft haben. Die bis anhin angewandten, nicht-invasiven Methoden – lineare und nicht-lineare Analyseverfahren von HRV, bringen für diese Fragestellung keine signifikanten Ergebnisse und sind somit nicht geeignet.

### **5.7. Prädiktion von VHF bei genetischen Formen von VHF**

Ein weiterer Ansatz, den wir in dieser Studie vorschlagen, ist das Monitoring dieser Parameter der sympathovagalen Imbalance als Prädiktoren für Onset von genetisch bedingtem VHF. Die sympathovagale Imbalance ist eine der ausschlaggebenden Auslösungsmechanismen bei der Realisation einer genetisch bedingten familiären Form von VHF [30, 31]. Bei der De- und Repolarisation nehmen sämtliche Typen und Subtypen von Ionkanälen teil. Nachdem im Jahre 2003 Chen et al. die erste Genmutation entdeckt haben, die mit familiärer Form von VHF assoziiert war, wurden innerhalb der nächsten zehn Jahre 70 Mutationen von Ionkanälen und Junction-Proteinen in den Kardiomyozyten und auch in den Rezeptoren entdeckt, die bei der Arrhythmogenese eine bedeutende Rolle spielen [30, 31, 32]. Der Mechanismus einiger Mutationen besteht darin, eine Verlängerung des atrialen Aktionspotenzials zu begünstigen. Dabei führt dies zu frühen Postdepolarisationen [19, 27]. Andere Mutationen hingegen, verkürzen die Aktionspotenzialdauer und die Dauer der atrialen Refraktärzeit [27, 34]. Das erklärt die Notwendigkeit in dieser Patientengruppe, die Parameter der sympathovagalen Imbalance kontinuierlich zu verfolgen [34]. Dieser ist nämlich der ausschlaggebende Auslösungsmechanismus, der die genetisch veranlagte elektrische Instabilität des Herzens in eine funktionelle Ektopie umwandelt und letztendlich zu VHF führt [29, 30].

### **5.8. Kritische Aspekte der Studie und Limitationen**

Die vorliegende Pilotstudie wurde an einer kleinen Patientenzahl durchgeführt. Demzufolge müssen die Ergebnisse durch eine größere Studie mit großer Patientenzahl überprüft werden, vorzugsweise im Rahmen einer kontrollierten Multicenter-Studie.

Ein Vergleich zwischen den Behandlungsmethoden eKV und PVI ist nicht Gegenstand dieser Studie und war als solcher nicht beabsichtigt. Es sollte lediglich die prädiktive Potenz der Methode überprüft werden, unabhängig von Behandlungsweise. Da kein Methodenvergleich beabsichtigt war, wurde die Studie auch nicht prospektiv randomisiert durchgeführt.

Eine weitere Problematik, die auch in der CABANA Studie erneut im Jahr 2019 aufgegriffen wird, ist die diskontinuierliche Rhythmusüberwachung im Follow-up [39]. Eine kontinuierliche Überwachung der Patienten, sodass der Rhythmus im Follow-up flächendeckend und lückenlos überwacht wäre, war in der vorliegenden Studie nicht möglich. Der Sinusrhythmus wurde diskontinuierlich zu bestimmten Zeitpunkten überprüft. Der Zustand des Rhythmus in der Zwischenzeit konnte nur mittels Patienteninformation dokumentiert werden, da diese Patienten keine Loop Recorder hatten und die Smartwatch Methode gab es zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie noch nicht. Diese Methode wäre allerdings eine vielversprechende Bereicherung für eine zukünftige Multicenter Studie. Perez et al. hat erstmals die Ergebnisse seiner Apple Heart Study im Jahre 2019 publiziert [40].

## **5.9. Schlussfolgerung und Ausblick**

1. Die neu gefundenen Parameter „LF-Absturz“ (sympathische Überaktivität) und „HF-Gegenregulation“ (parasympathische Aktivität), können als zuverlässige Prädiktoren für den Behandlungserfolg bei Patienten mit VHF, die mit PVI und eKV behandelt wurden, dienen.
2. Der Parameter „LF-Absturz“ kann für eine präzise und zuverlässige Vorhersage von VHF Rezidiven nach PVI und eKV verwendet werden.
3. Der Parameter „HF-Gegenregulation“ kann einen stabilen Sinusrhythmus bei Patienten sehr zuverlässig vorhersagen, die einer PVI unterzogen werden und ist für eine bessere prospektive Patientenselektion hilfreich.
4. Der Parameter „HF-Gegenregulation“ kann als individualisierter Ansatz bei Patienten nach einer eKV bei der Auswahl der post-interventionellen Behandlungsstrategie, (postinterventionelle Nachsorge, z. B. Pharmakotherapie, Rehabilitation etc.) dienen.
5. Die Parameter „LF-Absturz“ und „HF-Gegenregulation“ können mittels eines computergestützten Kardiorhythmogramm-Analyseverfahrens zielgerichtet identifiziert werden.

6. „HF-Gegenregulation“ liefert Informationen über den optimalen Zeitpunkt für eine prospektiv geplante PVI-Intervention.
7. Die Methode bietet ein sehr günstiges Kosten-Nutzen Verhältnis.
8. Die Parameter lassen die Non-Responder im Vorfeld identifizieren und so den Patienten vor unnötigen Eingriffen zu bewahren.
9. Eine breite Anwendung der Methode würde Kosten allein für die Bundesrepublik Deutschland in Millionenhöhe durch positive Identifizierung von Respondern einsparen.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Lee, S. R., Choi, E-K., Lee, E. J., Choe, W. S., Cha, M. J., & Oh, S. (2019). Efficacy of the optimal ablation index–targeted strategy for pulmonary vein isolation in patients with atrial fibrillation: the OPTIMUM study results. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 55(2), 171-181. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00565-4>
2. Khaykin Y, Shamiss Y. Cost of atrial fibrillation: invasive vs non-invasive management in 2012. *Curr Cardiol Rev.* 2012;8(4):368–373. doi:10.2174/157340312803760730
3. Sidorenko L, Diaz-Ramirez I, Vovc V, Baumann G. New approach to heart rate variability analysis based on cardiac physiological biomarkers *The Moldovan Medical Journal.* 2018; 61(3):39-46 DOI 10.5281/zenodo.1465926
4. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Harry JG, Damiano RJ, Davies W, DiMarco J. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012; 14(4): 528–606. Published online 2012 Mar 1. doi: 10.1093/europace/eus027.
5. Sidorenko L, Diaz-Ramirez I, Vovc V, Baumann G. Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation. *The Moldovan Medical Journal* 2018; 61(4), 42–45. <http://doi.org/10.5281/zenodo.2222313>
6. Benák A, Kohári M, Herczeg A, Makai A, Bencsik G, Sággy L, Pap R. Selecting persistent atrial fibrillation patients for pulmonary vein isolation based on the response to amiodarone: efficacy of the “one step back” strategy. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology.* 2019; 10.1007/s10840-019-00524-z. ECV group treatment strategy
7. Kajiyama T, Miyazaki S, Hamaya R, Watanabe T, Yamao K, Kusa S, Nakamura H, Hachiya H, Iesaka Y. Circulatory dynamics changes are an additional predictor of successful pulmonary vein isolation during cryoballoon ablation. *Heart and Vessels.* 2019; 10.1007/s00380-019-01467-1.
8. Hohenbichler K. Ergebnisse der zirkumferenten Pulmonalvenenisolation mittels Radiofrequenz-Katheterablation bei paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern. <https://docplayer.org/23903444-Ergebnisse-der-zirkumferent...>

9. Mueller A, Kraemer JF, Penzel T, Bonnemeier H, Kurths J, Wessel N. Causality in physiological signals. Topical Review, *Physiol Meas*. 2016;37(5): R46-72.
10. Wessel N, Sidorenko L, Kraemer JK, Schoebel C, Baumann G. Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration. *Europace* 2016;18(8): 1280.
11. Sidorenko L, Kraemer JK, Wessel N. Standard heart rate variability spectral analysis: Does it purely assess cardiac autonomic function? *Europace*. 2016;18(7): 1085.doi:10.1093/europace/euw078.
12. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996;1043-1065.
13. Epicoco G, Sorgente A. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation. *J Atr Fibrillation*. 2014;6(5):1016. Published 2014 Feb 28. doi:10.4022/jafib.1016
14. Cui J, Gonzalez M, Blaha C, Hill A, Sinoway LI. Sympathetic responses induced by radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;Mar 1; 316(3):H476-H484. Epub 2018 Dec 7.
15. Dusi V, Zhu C, Ajijola OA. Neuromodulation for Ventricular Tachycardia and Atrial Fibrillation: A Clinical Scenario-Based Review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019; Aug;5(8):881-896. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.009. Epub 2019 Aug 19.
16. Dusi V, Zhu C, Ajijola OA. Neuromodulation Approaches for Cardiac Arrhythmias: Recent Advances. *Curr Cardiol Rep*. 2019; Mar 18; 21(5):32. Epub 2019 Mar 18.
17. Waldron NH., Fudim M., Mathew JP., Piccini JP. Neuromodulation for the Treatment of Heart Rhythm Disorders. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;Aug; 4(4):546-562. Epub 2019 Aug
18. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM, Darbar D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;Apr; 7(4):438-44.
19. Czick ME, Shapter CL, Silverman DI. Atrial Fibrillation: The Science behind Its Defiance. *Aging Dis*. 2016;7(5):635–656. Published 2016 Oct 1. doi:10.14336/AD.2016.0211
20. Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, Garcia C, Glos M, Fietze I, Schöbel C. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. *Front Physiol*. 2016; 7: 460.

21. Jesse A, Bub R, Smail G, Montgomery B. Synaptic Plasticity in Cardiac Innervation and Its Potential Role in Atrial Fibrillation. *Frontiers in physiology* vol. 9 240. 20 Mar. 2018; doi:10.3389/fphys.2018.00240
22. Martinez-Mateu, L. Differential Modulation of IK and ICa, L Channels in High-Fat Diet-Induced Obese Guinea Pig Atria. *Frontiers in physiology* vol. 10 1212. 25 Sep. 2019; doi:10.3389/fphys.2019.01212) Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy.
23. Zimmermann M, Kalusche D. 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.* (2001) Mar; 12(3):285-91.
24. Bettoni M, Zimmermann M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* (2002) Jun 11;105(23):2753-9. PMID:12057990 DOI:10.1161/01.cir.0000018443.44005.d8
25. Tran, K-V. Micro-RNAs Are Related to Epicardial Adipose Tissue in Participants with Atrial Fibrillation: Data from the MiRhythm Study. *Frontiers in cardiovascular medicine* vol. 6 115. 14 Aug. (2019), doi:10.3389/fcvm.2019.00115
26. Abu-El-Haija B., Giudici MC. Predictors of long-term maintenance of normal sinus rhythm after successful electrical cardioversion. *Clin Cardiol.* (2014); 37:381–385.
27. Voigt N, Heijman J, Wang Q, Chiang DY, Li N, Karck M, Wehrens XHT, Nattel S, Dobrev D. Cellular and molecular mechanisms of atrial arrhythmogenesis in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation.* (2014) Jan 14; 129(2):145-156.
28. Pellman J, Sheikh F. Atrial fibrillation: mechanisms, therapeutics, and future directions. *Compr Physiol.* (2015) 5:649–65. 10.1002/cphy.c140047
29. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest.* (2011); 121:2955–2968.
30. Bartos DC., Anderson JB., Bastiaenen R., Johnson JN., Gollob MH., Tester DJ., Burgess DE., Homfray T., Behr ER., Ackerman MJ., Guicheney P., Delisle BP. A KCNQ1 mutation causes a high penetrance for familial atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (2013); 24:562–569.
31. Lubitz SA, Yi BA, Ellinor PT. Genetics of atrial fibrillation. *Heart Fail Clin.* 2010;6(2):239–247. doi:10.1016/j.hfc.2009.12.004

32. McManus DD., Lin H., Tanriverdi K., Quercio M., Yin X., Larson MG. Relations between circulating microRNAs and atrial fibrillation: data from the Framingham Offspring Study. *Heart Rhythm*. 2014; 11:663–9. 10.1016/j.hrthm.2014.01.018
33. Creemers EE, Tijssen AJ, Pinto YM, Rooij E. Circulating microRNAs: novel biomarkers and extracellular communicators in cardiovascular disease? *Circ Res*. 2012; 110:483–95. 10.1161/CIRCRESAHA.111.247452
34. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, Soliman EZ, Chen LY, Loehr LR, Fuster V, Heiss G, Coresh J, Alonso A. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017; Jan 24; 69(3):291-299.
35. Khan AA, Lip GYH, Shantsila A. Heart rate variability in atrial fibrillation: The balance between sympathetic and parasympathetic nervous system. *Eur J Clin Invest*. 2019; Nov;49(11):e13174. doi: 10.1111/eci.13174. HRV und VHF
36. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD. 50 -year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2015;386:154–62. 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
37. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American heart association. *Circulation*. 2018;137: e67–492. 10.1161/CIR.0000000000000573
38. Arora R. 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*. 2012;5(4):850–859. doi:10.1161/CIRCEP.112.972273
39. Mark DB., Anstrom KJ., Sheng S., Packer D. Effect of Catheter Ablation vs Medical Therapy on Quality of Life Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. (2019);321(13):1275–1285. doi:https://doi.org/10.1001/jama.2019.0692
40. Mintu P. Turakhia, Manisha Desai, Haley Hedlin, Amol Rajmane, Nisha Talati, Todd Ferris, Sumbul Desai, Divya Nag, Mithun Patel, Peter Kowey, John S. Rumsfeld, Andrea M. Russo, Christopher B. Granger, Kenneth W. Mahaffey, Marco V. Perez, Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *American Heart Journal*, Volume 207 (2019), p 66-75, ISSN 0002-8703. doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.002.

## II. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sidorenko Ludmila, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Prädiktion von Vorhofflimmerrezidiven nach Pulmonalvenenisolation und Elektrokardioversion mittels eines nichtinvasiven computergestützten EKG Analyseverfahrens. Prediction of atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein isolation and electrocardioversion via a non-invasive computer-based ECG analysis selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

02.12.2019

Unterschrift

### III. Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

**Sidorenko Ludmila** hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** Sidorenko L., Kraemer Jan F., Wessel N. Standard heart rate variability spectral analysis: Does it purely assess cardiac autonomic function? *Europace* 2016, 18(7): 1085.doi:10.1093\europace\euw078.

Beitrag im Einzelnen:

- Biosignalregistrierung beim Patienten
- Biosignalebearbeitung durch die Soft Neurosoft
- Teststatistik und Datenanalytik in Zusammenarbeit mit Datenanalytiker der HU Berlin, Kardiovaskuläre Physik
- Verfassen des Publikationsentwurfes
- Abstimmung mit allen Koautoren

**Publikation 2:** Sidorenko L., Diaz-Ramirez I., Vovc V., Baumann G. New approach to heart rate variability analysis based on cardiac physiological biomarkers. *The Moldovan Medical Journal*. 2018, 61(3):39-46 DOI 10.5281/zenodo.1465926

Beitrag im Einzelnen:

- Konzipierung und Erstellung des Studiendesigns
- Administrative Vorgänge – Ethikkommission
- Patientenrekrutierung, Aufklärung
- Biosignalregistrierung bei Patienten mittels spezialisierter Hardware Polyspectrum, unter spezialisierten Standardbedingungen
- Biosignalebearbeitung durch die Soft Neurosoft
- Untersuchung von Patienten im Follow-up
- Teststatistik und Datenanalytik in Zusammenarbeit mit Datenanalytiker der HU Berlin, Kardiovaskuläre Physik
- Erstellen von allen Graphiken und Tabellen, erstellt aus eigenen Originaldaten
- Verfassen des Publikationsentwurfes, Abstimmung mit allen Koautoren
- Verfassen der endgültigen Fassung der Publikation

**Publikation 3:** Sidorenko L., Diaz-Ramirez I., Vovc V., Baumann G. Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation. Moldovan Medical Journal. 2018, 61(4), 42-45. <http://doi.org/10.5281/zenodo.2222313>

Beitrag im Einzelnen:

- Literaturrecherchen
- Datenanalytik von Kardiorhythmogrammen und Spektrogrammen, die bei der Vorarbeit gewonnen wurden (durch Sidorenko L.)
- Erstellen von allen Graphiken und Tabellen, erstellt aus eigenen Originaldaten
- Fachliche Korrespondenz mit allen Koautoren
- Konzipieren und Verfassen des Publikationsentwurfes
- Abstimmung mit allen Koautoren
- Verfassen der endgültigen Fassung der Publikation

**Publikation 4:** Wessel N., Sidorenko L., Kraemer JF., Schoebel C., Baumann G. Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration. Europace. 2016, 18(8): 1280

Beitrag im Einzelnen:

- Literaturrecherchen, fachliche Korrespondenz mit den relevanten Instituten
- Datenanalytik von Kardiorhythmogrammen und Spektrogrammen, die bei der Vorarbeit gewonnen wurden (durch Sidorenko L.)
- Konzipieren und Verfassen des Publikationsentwurfes, Abstimmung mit allen Koautoren

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

#### **IV. Publikationen**

**Publikation 1:** Sidorenko L., Kraemer Jan F., Wessel N. Standard heart rate variability spectral analysis: Does it purely assess cardiac autonomic function? *Europace* 2016, 18(7): 1085.doi:10.1093/europace/euw078. <https://doi.org/10.1093/europace/euw078>

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected  
 Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 128 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	56,054	23.425	0.146810
2	CIRCULATION	167,719	18.880	0.223630
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	99,084	16.834	0.213550
4	CIRCULATION RESEARCH	52,753	15.211	0.082820
5	Nature Reviews Cardiology	5,228	15.162	0.018210
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	11,113	10.683	0.027560
7	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
8	JAMA Cardiology	1,650	10.133	0.008630
9	JACC-Cardiovascular Interventions	10,268	9.881	0.037290
10	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
11	JACC-Heart Failure	2,827	8.202	0.016950
12	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
13	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,612	6.827	0.017380
14	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	3,733	6.754	0.008030
15	Circulation-Cardiovascular Interventions	4,902	6.504	0.019620
16	CARDIOVASCULAR RESEARCH	22,195	6.290	0.027350
17	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
18	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,199	5.723	0.007870
19	Circulation-Heart Failure	6,064	5.684	0.024050
20	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,394	5.664	0.011400
21	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
22	HEART	17,545	5.420	0.034110
23	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,186	5.296	0.025030

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
24	Cardiovascular Diabetology	4,796	5.235	0.011190
25	EUROPACE	9,232	5.231	0.026860
26	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,338	5.166	0.004720
27	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,337	5.036	0.016830
28	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
29	HEART RHYTHM	11,723	4.743	0.033520
30	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,026	4.712	0.021390
31	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,588	4.598	0.004040
32	European Journal of Preventive Cardiology	3,478	4.542	0.013060
33	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,035	4.524	0.017810
34	ATHEROSCLEROSIS	23,013	4.467	0.039120
35	Clinical Research in Cardiology	2,789	4.455	0.007260
36	Journal of the American Heart Association	9,057	4.450	0.047030
37	EuroIntervention	5,742	4.417	0.019300
38	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	569	4.190	0.001040
39	AMERICAN HEART JOURNAL	21,762	4.171	0.035520
40	HEART FAILURE REVIEWS	2,288	4.104	0.005280
41	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	27,788	4.034	0.077900
42	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,177	3.942	0.010430
43	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	28,039	3.569	0.027570
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110

**Publikation 2:** Sidorenko L., Diaz-Ramirez I., Vovc V., Baumann G. New approach to heart rate variability analysis based on cardiophysiological biomarkers. The Moldovan Medical Journal. 2018, 61(3):39-46 <http://doi.org/10.5281/zenodo.1465926>

**1 Treffer****Suche verfeinern**INDEXED IN  
DOAJ**Moldovan Medical Journal****Online-Verfügbarkeit: Volltexte frei zugänglich** **Zu den Volltexten: Jg. 1 (2002) – ...****Allgemeine Angaben zur Online-Ausgabe der Zeitschrift:**

<b>Titel:</b>	Moldovan Medical Journal
<b>Verlag:</b>	Scientific Medical Association of Moldova Open Access Policy des Verlages in SHERPA/RoMEO suchen
<b>Fachgebiet(e):</b>	Medizin
<b>Schlagwort(e):</b>	Allgemeine medizinische Zeitschriften
<b>E-ISSN(s):</b>	2537-6381
<b>P-ISSN(s):</b>	2537-6373
<b>ZDB-Nummer:</b>	2956364-1
<b>erste Volltextausgabe:</b>	Jg. 1 (2002)
<b>Homepage(s):</b>	<a href="http://moldmedjournal.md/">http://moldmedjournal.md/</a>
<b>Erscheinungsweise:</b>	Volltext, Online und Druckausgabe
<b>Kosten:</b>	kostenlos

**Medizin**A B C D E F G H I J K L **M** N O P Q R S T U V W X Y ZVon **M+→d...** bis **Malt...**Von **Malt...** bis **MD And...**Von **MD Con...** bis **Medical & Biologic;...**Von **Medical Bul...** bis **Medical Jou...**Von **Medical Jou...** bis **Medical Science and...**Von **Medical Science Edu...** bis **Medicina...**Von **Medicina...** bis **Medicrit...**Von **Medicus...** bis **Medsur...**Von **Meduca...** bis **MeReC Bul...**Von **MeReC Ext...** bis **MicroRNA Di...**Von **MicroRNAs i...** bis **Minerva: R...**Von **Minerva St...** bis **Mole...****Zugang** | **Titel**

Minerva Stomatologica



Minerva Urologica e Nefrologica



Ming tong yi yao = MinTong Medical Journal



Mini Reviews in Medicinal Chemistry



Minimally Invasive Surgery



Minimally Invasive Therapy &amp; Allied Technologies (via EBSCO Host)



Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies



Minnesota Medicine



Minority Nurse Newsletter (via EBSCO Host)



Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences



Mirror of Research in Veterinary Sciences and Animals



Missouri Medicine



Missouri Nurse

Zugang	Titel
○●○	MIT Sloan Management Review (via EBSCO Host)
○●○	MIT Technology Review (via EBSCO Host)
○●○	Mitochondrial DNA Part A (via EBSCO Host)
○●○	Mitochondrial DNA: The Journal of DNA Mapping, Sequencing & Analysis (via EBSCO Host)
●○○	Mitteilungen der GPOH
●○○	Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie
●○○	Mitteilungen der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft
●○○	Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie
○○●	Mitteilungen / Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
●○○	Mitteilungen / Norddeutsche Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und Zervikofaziale Chirurgie
●○○	Mitteilungsblatt / Schweizerische Parkinsonvereinigung
●○○	MJA Open (Medical Journal of Australia Supplements)
○●○	MKG-Chirurg, Der
●○○	MMS Bulletin (formerly: Bulletin of Medicus Mundi Switzerland)
○●○	MMW - Fortschritte der Medizin (formerly: Münchener Medizinische Wochenschrift)
○●○	MMWR CDC Surveillance Summaries (via EBSCO Host)
○●○	MMWR Recommendations & Reports (via EBSCO Host)
○●○	Mobile DNA (via EBSCO Host)
●○○	Mobile DNA
●○○	Moçambique, Inquérito Demográfico e de Saúde
●○○	Modern Chemotherapy (MC)
○○●	Modern Healthcare
○●○	Modern Healthcare (via EBSCO Host)
○●○	Modern Medicine. (via EBSCO Host)
○●○	Modern Pathology

Zugang	Titel
●○○	Modern Pathology (älter als 12 Monate)
●○○	Modern Plastic Surgery (MPS)
●○○	Modern Research in Inflammation
○○●	Modern Rheumatology Case Reports
○○●	Modern Rheumatology (Formerly: Japanese Journal of Rheumatology)
●○○	Modern Rheumatology Journal
○○●	Modern Trends in Pharmacopsychiatry (= Modern Trends in Psychiatry)
●○○	Moderne Dokumentation in der Ambulanten Suchtkrankenhilfe
○○●	Moderní Gynekologie a Porodnictví
●○○	Moldovan Medical Journal
○○●	Molecular and Cellular Biochemistry
○○●	Molecular and Cellular Biology

Von **Molecular and...** bis **Molecular Med...**

Von **Molec...** bis **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) (fo...**

Von **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) / R...** bis **Mult...**

Von **Mult...** bis **Myop...**

**A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z**

## New approach to heart rate variability analysis based on cardiophysiological biomarkers

\*<sup>1</sup>Ludmila Sidorenko, MD, PhD Applicant; <sup>2</sup>Ivan Diaz-Ramirez, MD, PhD;

<sup>1</sup>Victor Vovc, MD, PhD, Professor; <sup>2</sup>Gert Baumann, MD, PhD, Professor

<sup>1</sup>Department of Physiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Angiology, Charité University Clinic, Berlin, Germany

\*Corresponding author: ludmila.sidorenko@usmf.md. Received September 10, 2018; accepted October 22, 2018

### Abstract

**Background:** The heart rate variability (HRV) analysis is a well-known method demonstrating its value over the years in different medical fields. However, it still has its known limitations.

**Material and methods:** The new approach to HRV analysis is based on a complementary HRV standard analysis with new cardiophysiological biomarkers. The biomarkers are assessed on cardiorythmograms obtained by a 5-minute ECG recording using a specialized hardware (Polyspectrum-HRV-device, Neurosoft).

**Results:** A possible applicative value of the biomarkers is shown on examples of how a prognosis for recurrence of atrial fibrillation (AFib) could be made. When in a rest-state cardiorythmogram are observed LF drops and are followed by a pathological counterregulation, prognostically, recurrence of atrial fibrillation is expected. When in a cardiorythmogram LF drops are observed and are followed by a physiological counterregulation, prognostically, sinus rhythm is expected. Physiological background of the biomarkers: increased central modulation of the heart in rest state of a patient, a sympathetic overflow of the heart in calm state and insufficiency of compensatory parasymphatetic counteractivation. Limitations of the paper: this is a methodological paper without description of patients. This paper will be followed by a clinical paper in which we are going to describe the validation of these cardiophysiological biomarkers on patients with AFib.

**Conclusions:** Complementary to the standard HRV analysis, cardiophysiological biomarkers should be assessed: LF drops and HF counterregulation could be used for prognosis construction in cardiology.

**Key words:** cardiophysiological biomarkers, heart rate variability.

### Introduction

The new methodological approach described in this paper is based on heart rate variability (HRV) analysis. The HRV analysis is a well-known method which has been demonstrating its value over the years in different medical fields [1, 27]. However, it still has its known limitations [2]. Although from a physiological point of view it could offer much more information than offer classical statistical programs for an automatic HRV analysis. One of the limitations in use of HRV in the cardiologic field is the problem of steady-state cardiorythmograms. Steady-state cardiorythmogram means, that during the 5-minute measurement no extra waves are triggered from outside or even inside, i.e. the person should demonstrate a constant breathing pattern without hyperventilation, no extrasystoles should occur nor any other arrhythmias and all other standard conditions [3] to avoid the appearance of extra waves, should be respected. As far as additional waves occur in the cardiorythmogram, i.e. triggered by a change of respiratory pattern, extrasystoles etc., it cannot be analysed using classical methods of HRV analysis. Sometimes, such additional waves are cut out to make the classical analysis possible at all. However, cutting out, the biosignal loses some of its quality and reliability [4]. That is the main reason, why such cardiorythmograms are mostly just ignored or just minimal information is extracted from such a HRV analysis. For instance, to determine

whether the HRV is high or low – from a physiological point of view – there is only a minimum of information that could be extracted from a HRV analysis when applying also physiological skills for a HRV analysis. In cardiology, there are very common cardiorythmograms which do not at all correspond to a steady-state cardiorythmogram. That is why in this field there are a lot of limitations in the application of HRV analysis. Mathematicians are trying to solve this problem by using an analysis of non-steady-state cardiorythmograms with non-linear methods of HRV analysis [5, 27, 31]. Another possible way to solve this problem is described in this paper. It is proposed to assess the standard HRV analysis using additionally cardiophysiological biomarkers for a more advanced physiological HRV interpretation.

### Material and methods

The biomarkers are assessed on cardiorythmograms obtained by a 5-minute ECG recording using a specialized hardware (Polyspectrum-HRV-device, Neurosoft). The biosignal was obtained from a one-channeled ECG, the first derivative was applied. It is important to mention, that the biosignal for further HRV analysis was obtained not from a Holter ECG. In order to obtain a reliable biosignal and to ensure the reproducibility of the data, all standard conditions during measurement were regarded [3].

**Standard operating procedure for heart rate variability recording**

**Resting state probe** includes a 5-minute ECG recording which is done in supine position. During the recording the person lies quietly but is alert with free spontaneous breathing. The person has to be in sinus rhythm. Before starting with the recording itself, a steady-state was achieved. Therefore, the person lies with connected electrodes and is checked on the monitor until the moment when a steady-state signal is reached. Only then starts the recording of the ECG signal which will be used for further HRV analysis. The length of the transition phase needed for achieving a steady-state signal is very individual and usually takes from 5 to 20 minutes [6]. This is to avoid false positive reactions of an increased level of the sympathetic or parasympathetic part of the vegetative nervous system. In the rest state probe, there should be an assessment of the functional activity of the regulatory systems of the heart including the medullar level and the central one. It can be concluded that a reliable and qualitative assessment can only be effected, if all additional influences, not belonging to the rest state condition, are excluded.

**Results and discussion**

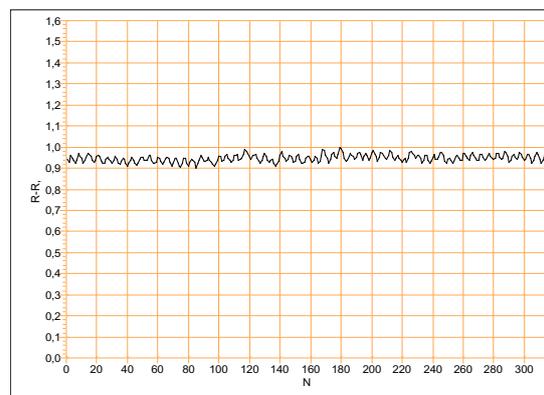
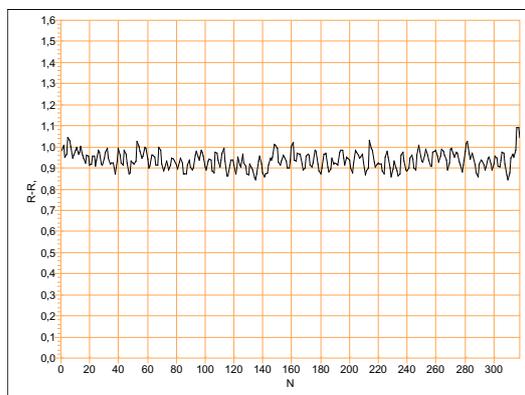
The data were analysed by the use of „Neuro-Soft“-software which is working with biosignals and is specialized on HRV analysis. Additionally the data were analysed by us-

ing cardiophysiological biomarkers. Standard HRV analysis methods are not described in this paper as these are well known [3, 12]. The new physiological approach to HRV analysis by using cardiophysiological biomarkers will be described. These are applied when evaluating cardiorythmograms and spectrograms. Were applied several cardiophysiological biomarkers but in this paper are described only the most informative, most important and most convenient ones for the data analysis: Low frequency (LF) drops, high frequency (HF) counterregulation and increased central activity in rest state.

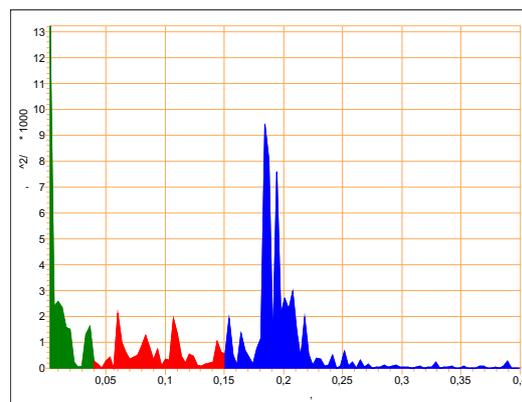
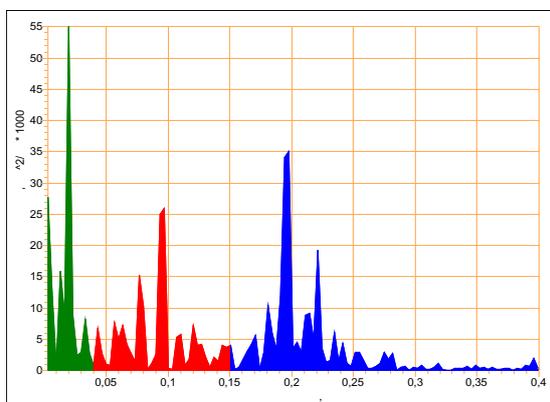
HRV is applied for risk determination in different cardiovascular diseases [5, 28]. In order to illustrate a possible way of applying cardiophysiological biomarkers, there are given examples of how a prognosis for atrial fibrillation and sinus rhythm can be made. Hence, we analysed different cardiorythmograms and spectrograms using the cardiophysiological biomarkers.

Below are presented cardiorythmograms and spectrograms, where prognostically a sinus rhythm (SR) is expected by applying the biomarkers' analysis:

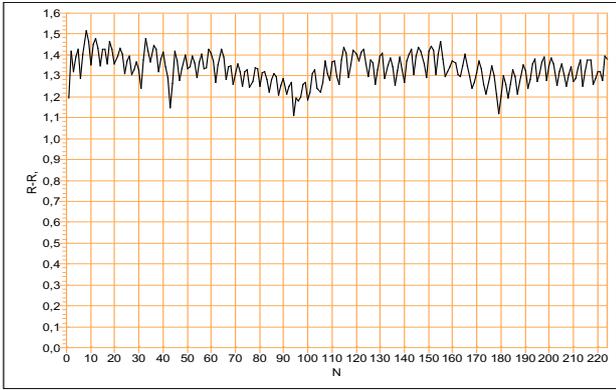
- 1.A. On the rhythmogram no LF drops are recognized and the HRV is predominantly modulated by HF waves (fig. 1).
- 1.B. On the spectrogram dominates the HF spectrum area (blue) with a physiological peaks' distribution (fig. 2).
- 2.A. On a rhythmogram LF drops are present but are followed by a physiological counterbalancing via HF waves (fig. 3).



**Fig. 1. Cardiorythmograms without LF drops, HRV is modulated by HF waves. On the left side – rhythmogram of a younger person, on the right side – of an older person.**

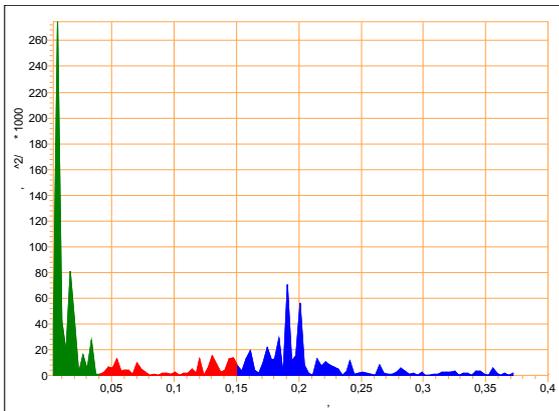


**Fig. 2 Spectrograms belong to the rhythmograms above. On both spectrograms a physiological peaks' distribution is visible.**

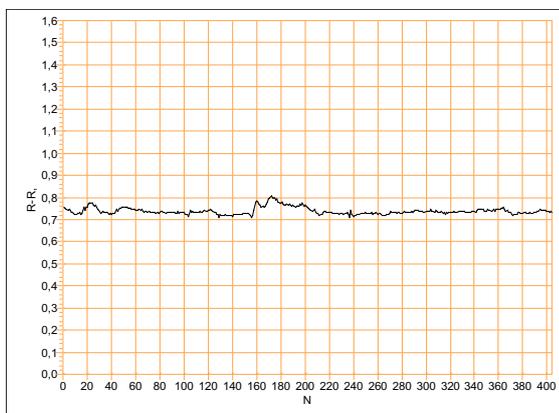


**Fig. 3** Cardiorhythmogram. LF drops are present, but are followed by a physiological counterbalancing via HF waves.

2.B. The VLF component is increased on the spectrogram but the HF spectrum has a physiological HF peaks' distribution, sufficient to compensate the increased VLF component (fig. 4).



**Fig. 4** Spectrogram belonging to the rhythmgram above. VLF (green colour) is increased but the HF spectrum (blue colour) has a physiological HF peaks' distribution.

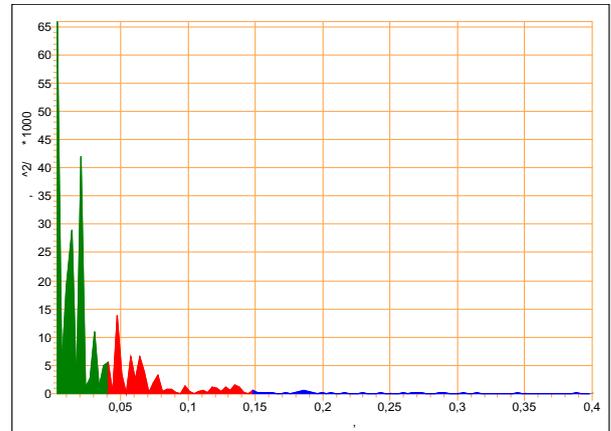


**Fig. 5** Cardiorhythmogram. LF drops are absent but HRV is low and is in its modulation dominated by VLF and LF waves.

Below are presented cardiorhythmograms and spectrograms where prognostically AFib is expected by applying the biomarkers' analysis:

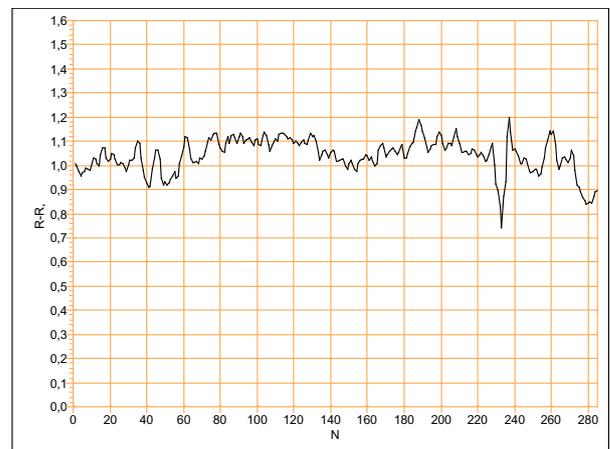
1.A. On a rhythmgram, even without LF drops, the HRV is low and is in its modulation dominated by VLF and LF waves (fig. 5).

1.B. On a spectrogram the VLF component dominates in the total power spectrum. Pathological peaks' structure in the HF spectrum area, representing parasympathetic break-down (fig. 6).



**Fig. 6** Spectrogram which belongs to the cardiorhythmogram above. VLF component dominates in the total power spectrum. Pathological peaks' structure in the HF spectrum area, representing parasympathetic break-down.

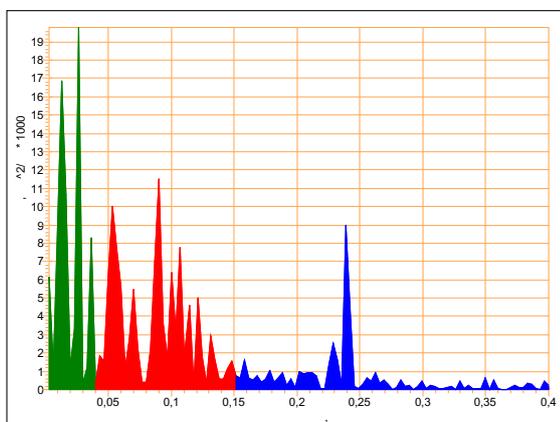
2.A. On the rhythmgram LF drops are present, followed by a pathological counterregulation: predominated by LF waves (fig. 7).



**Fig. 7** Cardiorhythmogram. LF drops are present followed by a pathological counterregulation: predominated by LF waves.

2.B. On the spectrogram (fig. 8) the VLF and LF components are dominating in the total power spectrum and at the same time, there is evidence of a pathological peaks' structure in the HF spectrum area, it means a parasympathetic insufficiency, which is unable to compensate for the dominant VLF (central) component and increased LF component (sympathetic overflow in calm state).

The HRV analysis with an additional application of biomarkers, made on the figures above, requires a certain algorithm. Below is presented a simplified algorithm, which is proposed for the use by physicians in the daily practice but still should be validated clinically afterwards. It is based on cardiophysiological biomarkers described in this paper. The algorithm is used for the prognosis regarding sinus rhythm maintenance or AFib recurrence.



**Fig. 8 Spectrogram which belongs to the cardiogram above. VLF and the LF components are dominating in the total power spectrum. Pathological peaks' structure in the HF spectrum area.**

1. In the rhythmogram:

- Are LF drops present or not?
- If there are no LF drops, it is necessary to assess: is the HRV high or low?
- If LF drops are present, it is necessary to assess: is it parasympathetic or sympathetic counterregulation?

2. In the spectrogram:

- Do the peaks in the HF spectrum have a physiological structure?
- Is the VLF component pathologically high in the whole spectrum or in the physiological normal range?
- Is there evidence of a VLF + LF coupling in the transition?

Risk stratification for AFib using the questions described above:

1. In the rhythmogram:

- If LF drops are absent and the HRV is high – the risk is low
- If LF drops are absent, but the HRV is low – the risk is high
- LF drops are present – it is a risk factor. Parasympathetic counterregulation after LF drops – the risk is low, sympathetic counterregulation after LF drops – the risk is high.

2. In the spectrogram:

- Peaks in the HF spectrum – in case of a physiological structure: a main peak with two or three side peaks – the risk is low. Pathological peaks' distribution in the HF spectrum: several main peaks / no major peak/ only low-amplitude peaks scattered in the spectrum – the risk is high.
- VLF component: in case of a physiological VLF proportion in the entire spectrum (not dominating over the HF and the LF components of the total spectrum) – low risk; if pathological (VLF component proportion in the total spectrum is increased and dominates over the HF and LF spectra) – high risk.
- VLF + LF coupling in transition not present – low risk; VLF + LF coupling present in transition – high risk.

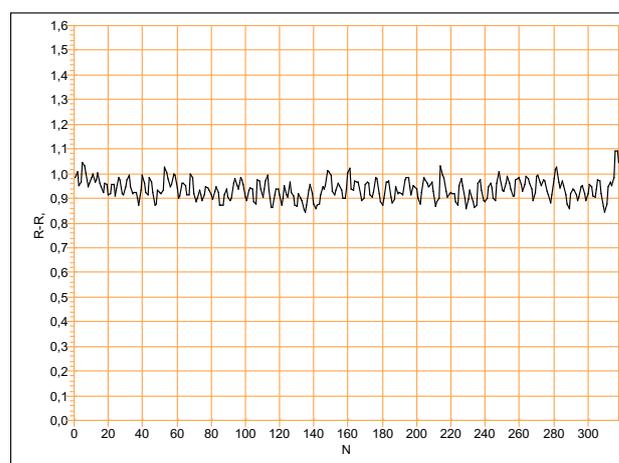
Below are given explanations on how to assess the car-

diorhythmograms and spectrograms illustrated in the text above. Also, it is described how the cardiophysiological biomarkers are identified, by assessing a cardiogram or spectrogram and the physiological background of the cardiophysiological biomarkers.

### Assessment of cardiogram

For a more convenient understanding of all cardiograms in the paper, is given a brief explanation: on the abscissa there is the number of the R peaks deriving from ECG, marked by the letter “N”. On the ordinate is shown the beat-to-beat interval measured in seconds.

Now the approach to the cardiogram analysis proposed in this paper: first of all, it is important to recognize whether any LF drops in the cardiogram are present (what exactly is considered to be LF drops will be explained in detail later in the text). If there are no LF drops present, it means this is a steady-state cardiogram (fig. 9 and fig. 10), it can be analysed according to standard HRV analysis procedure [7]. According to the risk stratification, there is a difference between the figure 9 and 10. The cardiogram represented on figure 9 reflects a low risk for developing AFib. For the risk stratification and prognosis it is important to recognize whether the HRV is modulated by the medullar or by the central level of heart regulation. This physiological background is seen on a cardiogram recorded in calm state: when it is predominantly modulated by HF waves (fig. 9), then it can be assumed, that the parasympathetic nervous system works physiologically sound and the heart is regulated mainly by the medullar level [8]. Thus this supports a prognosis for SR.



**Fig. 9. Cardiogram. In this cardiogram the HF waves dominate. There are no LF drops.**

On the next figure (fig. 10) there is another extreme. There are still no LF drops present, but the HRV is modulated predominantly by VLF and LF waves. From a physiological point of view, this is a dangerous situation, because the heart is modulated in rest state not by the medullar level but mainly by the central level [8, 9, 24]. This supports that prognostically AFib is expected.

However, examples presented on figure 9 and 10 represent two extreme cases, but there are fluent phases in be-

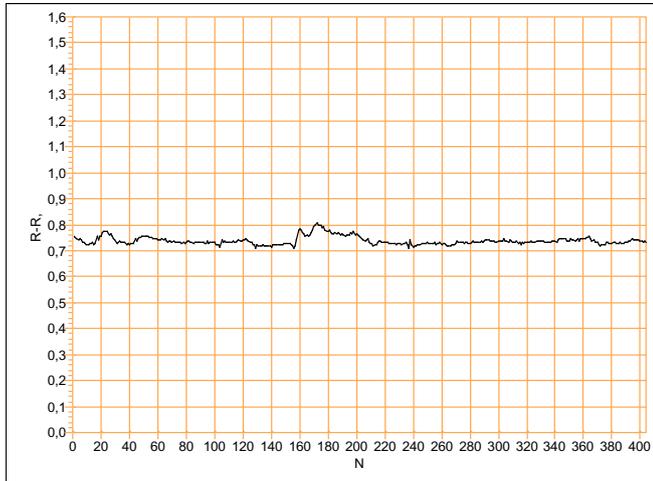


Fig. 10. Cardiogram. HRV is modulated predominantly by VLF and LF waves. There are no LF drops.

tween, when a prognosis cannot be made so obviously. That is why the use of cardiophysiological biomarkers, in order to apply them in addition to the standard HRV analysis, are proposed. On the next example (fig. 11) you can see a cardiogram with LF drops. LF drops represent non-steady-state events. As far as these are recognized, the HRV cannot be assessed by standard HRV analysis [3, 25]. How can it be analysed then? Assessing the LF drops as being one cardiophysiological biomarker and the HF counterregulation as another one. What are the LF drops? LF drops are waves on a cardiogram, occurring suddenly at the end or in the middle of a VLF wave (fig. 11 LF drops are marked by red arrows). They drop down towards the beat-to-beat interval shortening, that is why we called them LF drops, it means low frequency drops. Low frequency (LF) waves on a cardiogram are normally physiologically driven by sympathetic inputs [10]. But the difference between physiological LF waves and LF drops consists in a sudden appearance of sympathetic overflow represented by LF waves of high intensity on a rhythmogram. That is why we called them LF drops. Taking into account that these are rest-state cardiograms, it is a pathological condition. A sympathetic overflow of the heart in rest state is observed, when the medullar heart modulation is working insufficiently, thus the central modulation of the heart increases compensatory [8, 11]. Such a state destabilizes the heart rhythm [10, 26]. As a result, the appearance of LF drops on a cardiogram in rest state is connected with an increased risk for AFib.

As a second step of analysis of cardiograms with LF drops, the HF counterregulation should be assessed. The HF counterregulation is represented by the waves following the LF drops (fig. 11 encircled blue) in order to counterbalance them [12]. Under physiological conditions it is expected that the counterbalancing reaction is to be ensured by a parasympathetic compensatory reaction [12]. In this case on cardiograms HF (high frequency) waves will be observed, which correspond to parasympathetic modulation of the heart. In case of a pathological counterregulation, LF waves will be seen. A pathological counterregulation is

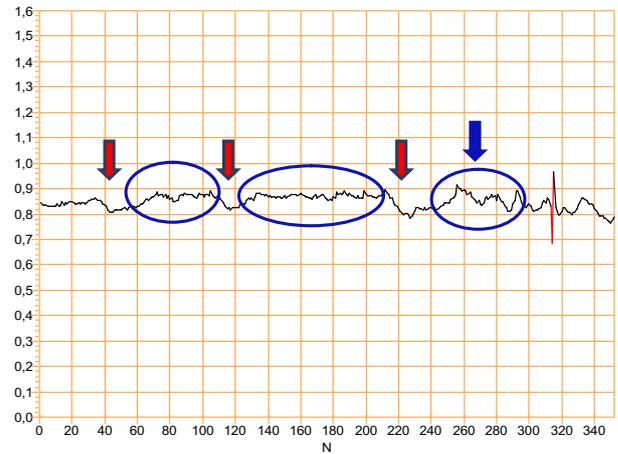


Fig. 11 Cardiogram. The heart regulation is predominantly ensured by the central level: LF drops are marked with red arrows. The counterbalancing waves (encircled blue) are present predominantly by LF waves instead of HF waves. A parasympathetic break-down (blue arrow) reaction, when counterbalancing the LF drop, is visible.

connected with a high risk for AFib recurrence. Figure 11 represents an example of a pathological counterregulation. It is classified pathological, because it is ensured mainly by LF waves instead of HF waves. It takes place when the counterregulation after LF drops is exerted not by the medullar level of heart regulation, but predominantly, by the central level [8, 14, 32]. In other words, the parasympathetic activity is responding not effectively enough in reacting to sympathetic activations driven by the increased central regulatory activity in calm state. It is a parasympathetic break-down reaction during answering to LF drops (fig. 11 blue arrow). This is connected with a high risk for AFib recurrence.

LF drops followed by a pathological counterregulation can occur not only on cardiograms with a low HRV (fig. 11) but they also occur often on cardiograms with a high HRV (fig. 12).

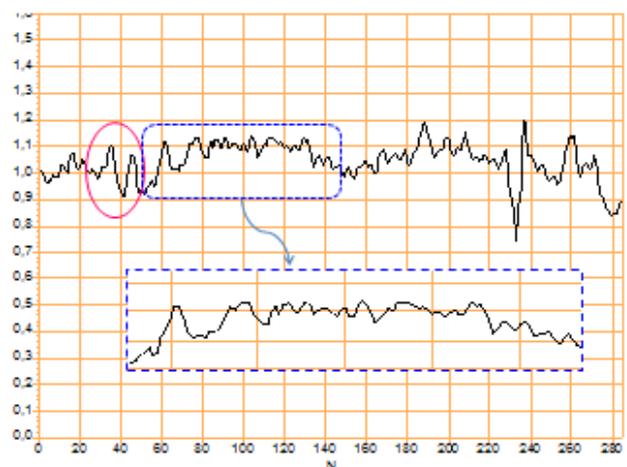
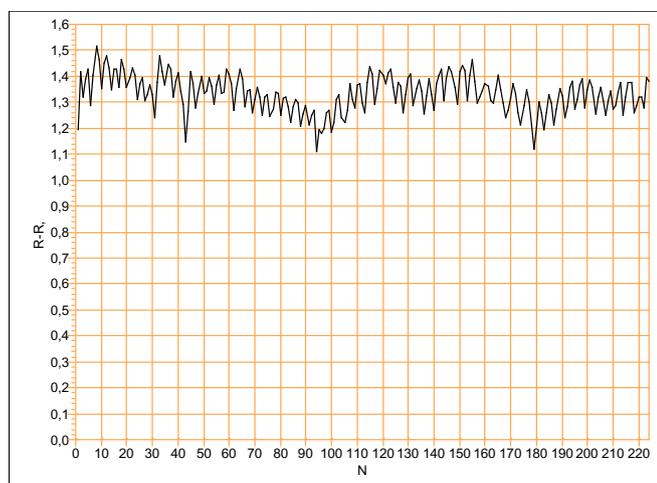


Fig. 12 Cardiogram. LF drop (encircled red) followed by a pathological counterregulation (blue frame): predominantly modulated by LF waves, instead of HF waves and with a drop-down of waves during counterbalancing.

On figure 12 you can see the LF drop (encircled red) followed by a pathological counterregulation (blue frame). On this cardiogram the HRV is high, but if you look at the counterregulation, you can recognize, that it is ensured mainly by LF waves. It means, that the parasympathetic counteractivity is functionally not sufficient to compensate for sympathetic central activity in calm state [15, 32]. This is connected with a high risk for AFib recurrence.

Below, there is an example of a cardiogram, where the LF drops are present, meaning an increased central modulation, but the counterregulation is modulated by HF waves (fig. 13). That means, the parasympathetic counterbalancing activity is sufficient to compensate for an increased central modulation of the heart in calm state. In such a situation, a sinus rhythm is expected.



**Fig. 13. Cardiogram. LF drops between beat-to-beat interval 40 – 50, 90 – 100, 170 – 180 (abscissa), followed by a counterregulation by HF waves.**

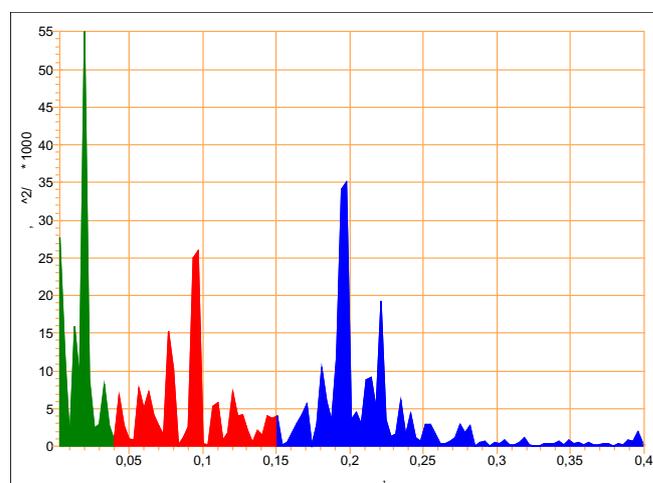
In addition to the rhythmograms, the corresponding spectrograms can also be assessed. On the spectrograms it is also possible to apply the physiological background of the cardiophysiological biomarkers. The influence of the central heart modulation can be analyzed by the VLF component and the vagal activity can be analyzed by the HF spectrum (more in detail in the following text).

### Assessment of the spectrogram

For a more convenient assessment of spectrograms it should be briefly noted what is shown on the abscissa and ordinate. On the abscissa you can see three groups of frequencies (obtained from cardiogram) in Hertz [16]. Marked by blue colour is the HF – high frequency spectrum area, which represents the parasympathetic part of the vegetative nervous system. By the red colour the low frequency (LF) spectrum area is marked, which represents the influence of the sympathetic part of the vegetative nervous system, acting by noradrenaline. The green colour in the spectrogram represents the VLF component of the spectrum. It is the very low frequency component. It represents the central modulation of the heart (cortex, limbic system,

hypothalamus) [8, 9, 32]. Important to mention as well is that the VLF component represents the central heart modulation in case of a rest-state probe in 5-minute ECG recordings under steady-state conditions [8, 17]. In case of HRV analysis from a Holter ECG, the VLF component has other characteristics and origin, it does not represent the central modulation of the heart. These three groups of frequencies are measured in Hertz in the spectrogram. All these three spectra make up the total power spectrum in amplitudes, which is represented on the y-axis.

When assessing the spectrogram, it is important to note what the spectral distribution looks like and what proportion of each spectrum is in the overall spectrum. First, the peaks' distribution in the HF area is considered: if a main peak is observed and accompanied side by side by one or two smaller secondary peaks (they should be half-sized or one quarter of the size of the main peak), then it is assumed that the parasympathetic heart modulation physiologically works well and a sinus rhythm is most probably predicted (fig. 14).



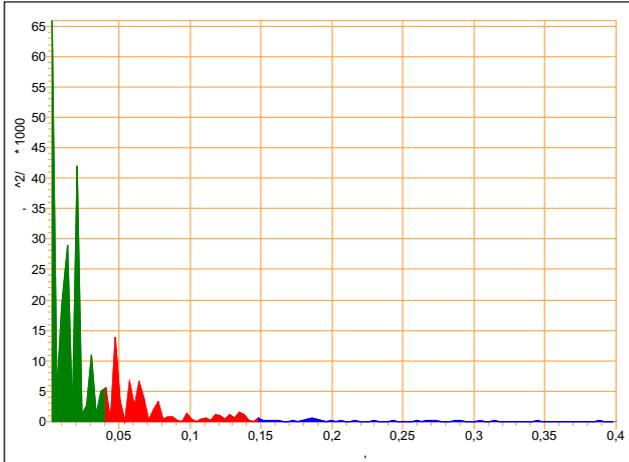
**Fig. 14. Spectrogram. Physiological HF peaks' distribution: there is the main peak on frequency about 0.2 Hz (abscissa) and laterally smaller side peaks are seen.**

It should be noted that the distribution of the peaks on the frequencies depends on the individual respiratory rate [18, 30]. The closer the main peak is to 0.4 Hz (see abscissa fig. 14), the higher the respiratory rate. The closer the main peak shifts in the opposite direction, closer to the green spectrum area, the slower the person's breathing. As can be seen (fig. 14), the main peak is at the frequency value 0.2. Thus, the respiratory rate is about 10 breath cycles per minute.

In spectral analysis it is also important to estimate the VLF component. This gives information about the central input of the VNS in the cardiac regulation. [17]. Under physiological conditions predominantly the medullar level modulates the heart at rest [8, 9] (fig. 14), opposite to the central level (VLF area). In the spectrogram you can see it well: the majority is made up of the blue and the red spectra. However, the green portion does not dominate over the blue and the red spectra. Under these circumstances we expect a SR.

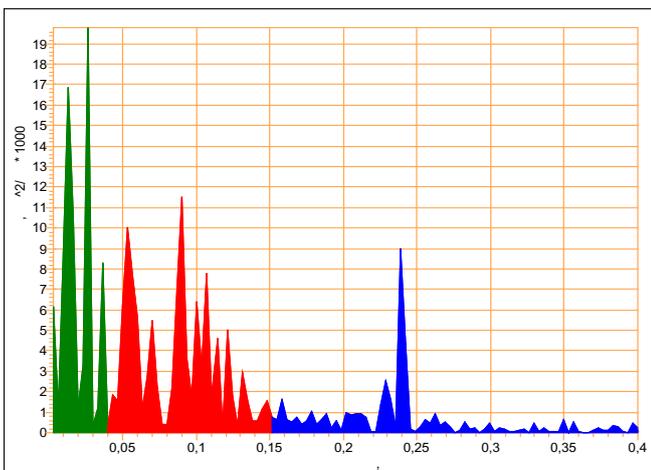
In pathological situations, when a dominant green spec-

trum area on a spectrogram (fig. 15) during rest-state probe is observed, it is considered that the central level of heart modulation is more involved than the medullar one. This is a dangerous state from a physiological point of view [19, 29], as it represents risk factors for the development of AFib.



**Fig. 15. Spectrogram. Pathological regulation of the heart: an increased central modulation – VLF (green) component in the total power spectrum and a pathological – HF spectrum area (blue) – a parasympathetic break-down.**

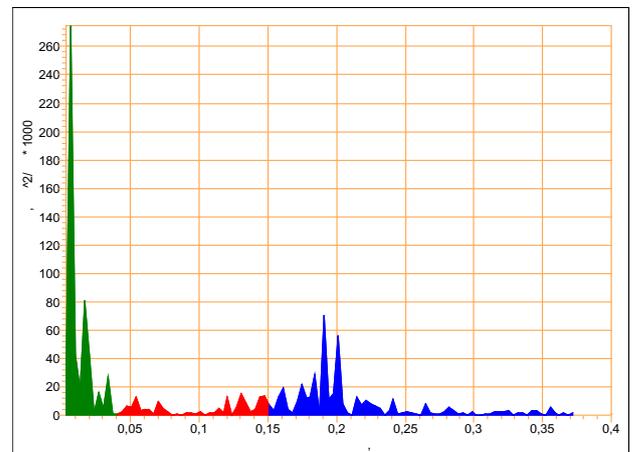
On the next spectrogram (fig. 16) you can see an increased VLF spectrum (green) followed by a marked increased LF spectrum (red). That means, an increased central modulation of the heart parallel with an increased sympathetic overflow [20, 21, 32] of the heart. It is important to keep in mind, that it was a rest-state ECG registration, so it is an increased sympathicotonia in calm state. In such conditions, it is important to have an effective vagal compensation [8, 31]. But if you look at (fig. 16) the HF spectrum (blue) corresponding to the parasympathetic functional activity, you recognize a lack of functional parasympathetic activity. In the blue spectrum there is a pathological wave distribution: only one peak without side peaks, instead there



**Fig. 16. Spectrogram. Increased VLF component (green) in the total power spectrum and a marked high LF component (red). HF spectrum area: only one main peak without side peaks, just low-amplitude distributed peaks through the whole spectrum area.**

are very low amplitude peaks distributed through the whole HF spectrum area. It is obvious, that such a vagal counterbalance is not able to compensate effectively enough such a high central modulation and sympathetic overactivity of the heart [23, 31]. This represents a parasympathetic insufficiency, so the vagus is able to counterbalance only for short-term reactions but is not able to fulfill effectively enough its counterregulatory function against sympathetic central overflow. Hence, prognostically, AFib is expected.

It is important to note, that in case the VLF component is increased in the total power spectrum, the HF component should also be assessed in order to make a correct qualitative prognosis. When VLF is increased, but the HF spectrum has a physiological peaks' distribution, it can be concluded that the parasympathetic functional activity is sufficient in order to compensate for an increased central input to the heart in rest state (fig. 17) [32].



**Fig. 17. Spectrogram. Increased VLF in the total power spectrum compensated by a physiological HF spectrum.**

**Conclusions**

1. In addition to the standard HRV analysis, cardiophysiological biomarkers should be assessed: LF drops and HF counterregulation. On the example of prognosis construction for atrial fibrillation based on the biomarkers a possible applicative value of them is explained.
2. When in a steady-state cardiorythmogram LF drops are observed followed by a pathological counterregulation, prognostically atrial fibrillation recurrence is expected.
3. When in a steady-state cardiorythmogram LF drops are observed followed by a physiological counterregulation, prognostically, sinus rhythm is expected.
4. Additionally to the cardiorythmogram the biomarkers can be assessed in a spectrogram using the VLF and the HF components.
5. When the VLF component is pathologically high in rest state and the structure of the HF spectrum is pathological, prognostically the recurrence of atrial fibrillation is expected.
6. When the VLF component is pathologically high in rest state but the structure of the HF spectrum is physiological, prognostically sinus rhythm is expected.
7. Physiological background of the biomarkers: increased

central modulation of the heart in rest state (LF drops present, increased VLF) is a risk factor for atrial fibrillation but if the parasympathetic modulation is sufficient to compensate for it (HF counterregulation by HF waves, physiological HF spectrum), sinus rhythm is expected. If the parasympathetic modulation is not sufficient to compensate for it (counterregulation by LF waves, pathological HF spectrum), atrial fibrillation is expected.

### References

1. Billman GE, Huikuri HV, Sacha J, Trimmel K. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications. *Front Physiol*. 2015;6:55. doi: 10.3389/fphys.2015.00055.
2. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comp*. 2006;44(12):1031-51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0.
3. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
4. Cysarz D, Porta A, Montano N, Kurths J, Wessel N, Edelhauser F, Van Leeuwen P. Heart rate dynamics assessed by different strategies of symbolization. In: 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO 2014); 2014 May 25-28; Trento, Italy. p. 51-52. doi: 10.1109/ESGCO.2014.6847514.
5. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5(3):210-20.
6. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, Schmidt G, Yamamoto Y. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015 Sep;17(9):1341-53. doi: 10.1093/europace/euv015.
7. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2.
8. Mikhailov V. Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniia [Heart rate variability: practical application]. 2-nd ed. Ivanovo (Russia):IGMA; 2002. 288 p. ISBN: 5-89085-096-2. Russian.
9. Sherwood Lauralee. *Fundamentals of human physiology*. 4th ed. Belmont (USA): Brooks/Cole; 2012. Chapter 9, Cardiac Physiology; p. 228-259. ISBN: 978-0-8400-6225-3.
10. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528-606. doi: 10.1093/europace/eus027.
11. Voss A, Schroeder R, Truebner S, Goernig M, Schirdewan A, Figulla HR. Alternans of blood pressure and heart rate in patients with dilated cardiomyopathy. *Comput Cardiol (Valencia, Spain)*. 2006;33:421-4. [cited 2018 Jul 2018]. Available from: <http://www.cinc.org/archives/2006/pdf/0421.pdf>
12. Hirsh JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981;241(4):H620-9.
13. Guyton AC, Hall JE. [Textbook of medical physiology]. Moscow: Logosfera; 2008. [Chapter 10, Rhythmical excitation of the heart]; p. 124-131. Translated from English by O. Kositskaia, et al. ISBN: 978-5-98657-013-6. Russian.
14. Rudenko M, Zernov V, Voronova O. Fundamental research on the mechanism of cardiovascular system hemodynamics self-regulation and determination of the norm-pathology boundary for the basic hemodynamic parameters and analysis of the compensation mechanism as a method of revealing the underlying causes of the disease. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1909-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.09.091>.
15. Katz AM. *Physiology of the heart*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 644 p. ISBN: 0781755018.
16. Muller A, Kraemer JF, Penzel T, Bonnemeier H, Kurths J, Wessel N. Causality in physiological signals: Topical review. *Physiol Meas*. 2016;37(5):R46-72.
17. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br Heart J*. 1994;71(1):1-2.
18. Wessel N, Sidorenko L, Kraemer JK, Schoebel C, Baumann G. Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration. *Europace*. 2016;18(8):1280.
19. Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, Garcia C, Glos M, Fietze I, Schöbel C. Modulations of heart rate, ECG, and cardio-respiratory coupling observed in polysomnography. *Front Physiol*. 2016;7:460.
20. Sidorenko L, Kraemer JF, Wessel N. Standard heart rate variability spectral analysis: Does it purely assess cardiac autonomic function? *Europace*. 2016;18(7):1085. doi:10.1093/europace/euw078.
21. Bauernschmitt R, Wessel N, Malberg H. Risk prognosis of cardio-surgical patients applying biosignal analysis. *Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering - Proceedings, BMT 2010, October 05-08, 2010, BMT. ISSN 0939-4990*. doi: 10.1155/BMT.2010.160.
22. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815-26.
23. Runge J, Riedl M, Stepan H, Wessel N, Kurths J. Quantifying the causal strength of multivariate cardiovascular couplings with momentary information transfer. In: 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (ESGCO 2014); 2014 May 25-28; Trento, Italy. p. 149-150.
24. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;56(2):153-9. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003.
25. Costa MD, Davis RB, Goldberger AL. Heart rate fragmentation: a new approach to the analysis of cardiac interbeat interval dynamics. *Front Physiol*. 2017;8:255. doi: 10.3389/fphys.2017.00255.
26. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*. 2010;121(2):200-7.
27. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16(1):17-32.
28. Riedl M, Suhrbier A, Malberg H, Penzel T, Bretthauer G, Kurths J, Wessel N. Model-based analysis of cardiovascular variability by a non-linear regression approach. In: Beiträge zum Workshop Biosignalverarbeitung 2008, Potsdam, 16.-18. Juli 2008, Braunschweig: PTB, 2008. p. 172-175. ISBN 978-3-9810021-7-1.
29. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation. In: Drischel H, Tiedt N, editors. *Biokybernetik*. Leipzig (Germany): Karl Marx University; 1968. p. 233-241.
30. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson M. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248:H151-3.
31. Opie LH. *Heart physiology: from cell to circulation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 648 p. ISBN: 078174278.
32. Vovc V, Moldovanu I, Sidorenko L, Ganenco A. Modificarea variabilității cardiace și a paternului respirator prin stări psihoemoționale evocate [Modifications of heart rhythm variability and respiratory pattern induced by evoked psychoemotional states]. In: *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Ed. a 13-a. Chișinău: CEP Medicina, 2012, Vol. 1: Probleme medico-biologice și farmaceutice, pp. 150-157.

**Publikation 3:** Sidorenko L., Diaz-Ramirez I., Vovc V., Baumann G. Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation. Moldovan Medical Journal. 2018, 61(4), 42-45. <http://doi.org/10.5281/zenodo.2222313>

**1 Treffer**

Suche verfeinern

INDEXED IN  
DOAJ**Moldovan Medical Journal**

Online-Verfügbarkeit: Volltexte frei zugänglich

Zu den Volltexten: Jg. 1 (2002) – ...

**Allgemeine Angaben zur Online-Ausgabe der Zeitschrift:**

<b>Titel:</b>	Moldovan Medical Journal
<b>Verlag:</b>	Scientific Medical Association of Moldova Open Access Policy des Verlages in SHERPA/RoMEO suchen
<b>Fachgebiet(e):</b>	Medizin
<b>Schlagwort(e):</b>	Allgemeine medizinische Zeitschriften
<b>E-ISSN(s):</b>	2537-6381
<b>P-ISSN(s):</b>	2537-6373
<b>ZDB-Nummer:</b>	2956364-1
<b>erste Volltextausgabe:</b>	Jg. 1 (2002)
<b>Homepage(s):</b>	<a href="http://moldmedjournal.md/">http://moldmedjournal.md/</a>
<b>Erscheinungsweise:</b>	Volltext, Online und Druckausgabe
<b>Kosten:</b>	kostenlos

**Medizin**A B C D E F G H I J K L **M** N O P Q R S T U V W X Y ZVon **M+→d...** bis **Malt...**Von **Malt...** bis **MD And...**Von **MD Con...** bis **Medical & Biologic;...**Von **Medical Bul...** bis **Medical Jou...**Von **Medical Jou...** bis **Medical Science and...**Von **Medical Science Edu...** bis **Medicina...**Von **Medicina...** bis **Medicrit...**Von **Medicus...** bis **Medsur...**Von **Meduca...** bis **MeReC Bul...**Von **MeReC Ext...** bis **MicroRNA Di...**Von **MicroRNAs i...** bis **Minerva: R...**Von **Minerva St...** bis **Mole...**

Zugang | Titel



Minerva Stomatologica



Minerva Urologica e Nefrologica



Ming tong yi yao = MinTong Medical Journal



Mini Reviews in Medicinal Chemistry



Minimally Invasive Surgery



Minimally Invasive Therapy &amp; Allied Technologies (via EBSCO Host)



Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies



Minnesota Medicine



Minority Nurse Newsletter (via EBSCO Host)



Mintage Journal of Pharmaceutical and Medical Sciences



Mirror of Research in Veterinary Sciences and Animals



Missouri Medicine



Missouri Nurse

Zugang	Titel
○●○	MIT Sloan Management Review (via EBSCO Host)
○●○	MIT Technology Review (via EBSCO Host)
○●○	Mitochondrial DNA Part A (via EBSCO Host)
○●○	Mitochondrial DNA: The Journal of DNA Mapping, Sequencing & Analysis (via EBSCO Host)
●○○	Mitteilungen der GPOH
●○○	Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Epileptologie
●○○	Mitteilungen der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft
●○○	Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie
○○●	Mitteilungen / Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
●○○	Mitteilungen / Norddeutsche Gesellschaft für Otorhinolaryngologie und Zervikofaziale Chirurgie
●○○	Mitteilungsblatt / Schweizerische Parkinsonvereinigung
●○○	MJA Open (Medical Journal of Australia Supplements)
○●○	MKG-Chirurg, Der
●○○	MMS Bulletin (formerly: Bulletin of Medicus Mundi Switzerland)
○●○	MMW - Fortschritte der Medizin (formerly: Münchener Medizinische Wochenschrift)
○●○	MMWR CDC Surveillance Summaries (via EBSCO Host)
○●○	MMWR Recommendations & Reports (via EBSCO Host)
○●○	Mobile DNA (via EBSCO Host)
●○○	Mobile DNA
●○○	Moçambique, Inquérito Demográfico e de Saúde
●○○	Modern Chemotherapy (MC)
○○●	Modern Healthcare
○●○	Modern Healthcare (via EBSCO Host)
○●○	Modern Medicine. (via EBSCO Host)
○●○	Modern Pathology

Zugang	Titel
●○○	Modern Pathology (älter als 12 Monate)
●○○	Modern Plastic Surgery (MPS)
●○○	Modern Research in Inflammation
○○●	Modern Rheumatology Case Reports
○○●	Modern Rheumatology (Formerly: Japanese Journal of Rheumatology)
●○○	Modern Rheumatology Journal
○○●	Modern Trends in Pharmacopsychiatry (= Modern Trends in Psychiatry)
●○○	Moderne Dokumentation in der Ambulanten Suchtkrankenhilfe
○○●	Moderní Gynekologie a Porodnictví
●○○	Moldovan Medical Journal
○○●	Molecular and Cellular Biochemistry
○○●	Molecular and Cellular Biology

Von **Molecular and...** bis **Molecular Med...**

Von **Molec...** bis **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) (fo...**

Von **Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) / R...** bis **Mult...**

Von **Mult...** bis **Myop...**

**A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z**

DOI: 10.5281/zenodo.2222313  
UDC: 616.12-008.813.2



## Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation

\*<sup>1</sup>Ludmila Sidorenko, MD, PhD Applicant; <sup>2</sup>Ivan Diaz-Ramirez, MD, PhD;  
<sup>1</sup>Victor Vovc, MD, PhD, Professor; <sup>2</sup>Gert Baumann, MD, PhD, Professor

<sup>1</sup>Department of Physiology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy  
Chisinau, the Republic of Moldova

<sup>2</sup>Department of Cardiology and Angiology, Charité University Clinic, Berlin, Germany

\*Corresponding author: ludmila.sidorenco@usmf.md

Manuscript received September 10, 2018; revised manuscript December 07, 2018

### Abstract

**Background:** Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in cardiology. The structural factors leading to atrial fibrillation are well known, but there should be also regarded the functional factors. In 2014, the Task Force published guidelines for atrial fibrillation describing the importance of the vegetative nervous system in creating predisposition to atrial fibrillation although it describes that the mechanism is not completely clear. Furthermore, it is important to understand this mechanism, regarding the increasing number of patients affected by atrial fibrillation without any structural heart diseases. The aim of this work is to understand the physiological background of the predisposition to the appearance and recurrence of atrial fibrillation regarding the role of neural regulatory systems of the heart, especially when no structural heart diseases are present. Therefore, the following is a fundamental analysis of the neural regulation of heart rhythm, including the vegetative nervous system at its medullar and central levels and also the cerebral cortex input in heart regulation.

**Conclusions:** The predisposition to atrial fibrillation regarding the neural regulatory systems of the heart can be pinpointed to three key factors: 1. Central over-activity; 2. Sympathetic efferent overflow towards the heart in rest state; 3. Parasympathetic exhaustion and break-down of the parasympathetic protective function.

**Key words:** atrial fibrillation, neural heart rhythm regulation, central over-activity.

### Introduction

Atrial fibrillation is the most common sustained arrhythmia in cardiology, which affects about six million people in the European Union [1]. The “Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: Global Burden of Disease” study in 2013 revealed, that 33.5 million people around the world have atrial fibrillation, which results in around 0.5 percent of the world’s population. Though the influence of structural factors of the heart on the arrhythmogenesis of atrial fibrillation is well known [2], it is important to understand the conditions for occurrence of atrial fibrillation in patients without any eminent structural changes in the heart [3]. Thus, the state of the regulatory mechanisms of the heart should also be taken into consideration [4]. The vegetative nervous system plays a key role in the neural regulation of the heart [5]. In 2014, the Task Force published guidelines for atrial fibrillation describing the importance of the vegetative nervous system in creating predisposition to atrial fibrillation [6].

The aim is to understand the physiological background of this predisposition and in addition to analyze the role of the cerebral cortex input on the heart regulation in creating the predisposition to atrial fibrillation. Therefore, the following is a fundamental analysis of the neural regulation of heart rhythm.

### The neural regulation of the heart

Regarding the neural regulation of the heart it is predominantly regulated by the vegetative nervous system at the level of the medulla oblongata [7]. There is a pressor center (cardio-accelerator center) and a depressor center (cardio-inhibitory center). The first is driven by nervi sympathici cordis and the second is driven by nervus vagus [7]. At this level, the vegetative regulation of the heart is non-stop and also it is modulated by breathing, by the central part of the vegetative nervous system and by the cerebral cortex impulses [7, 8, 25]. Regarding the central efferent impulses, these are impulses that reach the heart via passing through the pressor center of the hemodynamic center in the medulla oblongata [9]. These impulses fulfill their action on the heart by utilizing the sympathetic fibers [9]. It is the first key moment in understanding the mechanism of neural predisposition to atrial fibrillation [10, 11]. This means that the primary reaction of the heart on all central efferent impulses is sympathicotonic [9, 12]. The secondary reaction is the vagal counteractivation at medullar level and the parasympathetic counteractivation at the central level [12, 5]. This reaction is important and will be explained further in detail below.

### The protective function of parasympathetic counteractivation at medullary level and the central input

Usually the parasympathetic part of the vegetative nervous system is regarded as the one which is responsible for vasodilation and for the known effects on the heart (negative bathmotropic, dromotropic, inotropic, tonotropic, and chronotropic) [5, 7], however, there is another very important function. It functions also to protect the heart from an increase in central efferent impulsatory activity [12]. It is imperative to analyze in detail what occurs during an increase in impulsatory activity and what kind of protective mechanisms the parasympathetic vegetative nervous system has. The pressor center always has an inhibitory influence on the depressor center [5, 7]. This is also important in order to protect the heart when the central regulation of the heart increases during rest state [12]. It is a necessary protective mechanism because when the central regulation increases, the intensity of the sympathetic efferent impulses to the heart in rest state also increases [9, 12]. As it was already mentioned above it occurs due to the fact that the central regulatory input exerts its influence via the sympathetic fibers passing through the pressor center [9]. When the regulation of the heart works physiologically, the sympathetic activation driven by the central regulatory impulses is com-

pensated or counterbalanced by the parasympathetic part of the vegetative nervous system. At the medullary level, this means that the depressor center acts as a filter membrane [12]. By its permanent inhibitory action on the pressor center, the depressor center filters out a part of the central efferent regulatory impulses reaching the pressor center (fig. 1). In other words, not all efferent impulses of the central heart regulation reach the heart. This is the protective function of the parasympathetic part of the vegetative nervous system [13].

The central level includes the influence of cerebral cortex, limbic system, hypothalamus, reticular formation. It fulfills its action on the heart via the pressor center. So it acts always at the heart sympathicotonic. In order to avoid a sympathetic overflow of the heart driven by the central efferent impulses, there is a protective mechanism at the medullary level: the depressor center of the hemodynamic center always has an inhibitory influence on the pressor center. This means that the depressor center acts as a filter membrane, so it filters out a part of the central efferent regulatory impulses reaching the pressor center before they further stream to the heart. This is the protective function of the parasympathetic part of the vegetative nervous system.

### Pathological counterbalance at the medullary level

Described above is an overview of how the protective parasympathetic counterbalance works at the medullary level. When the parasympathetic vegetative nervous system does not function properly, the following occurs: the central modulation increases, which in turn stimulates its sympathetic action on the heart, but the parasympathetic inhibitory counteractivation on the pressor center is insufficient [14]. This means that the parasympathetic protective filtering of the central efferent impulses is not capable of inhibiting enough of these impulses [13]. Under such conditions, more central efferent impulses stream towards the heart than what is physiologically normal during the rest state [9, 15, 16]. This leads to an increase in sympathetic activity on the heart during this time. As the parasympathetic barrier becomes less active and effective, a large amount of efferent central impulses reach the heart [8]. As a consequence, this results in higher sympathicotony of the heart at rest [8, 17]. The conditions which provoke a permanent chronic decrease in functional activity of the parasympathetic part of the vegetative nervous system can lead to a permanent overflow of the heart in its rest state [12]. This is because under such conditions the efferent modulative impulses are hardly inhibited in the hemodynamic center by its depressive center. As a result, efferent modulatory impulses of high intensity pass through the pressor center to the heart. This is the sympathetic overflow of the heart during the rest state [12]. Such a state itself leads to an ongoing exhaustion of the parasympathetic part of the nervous system. The exhaustion leads to an ongoing decrease in the ability to inhibit the modulative impulses [14, 17, 11]. Thus, the amount that is streaming to the heart continues to in-

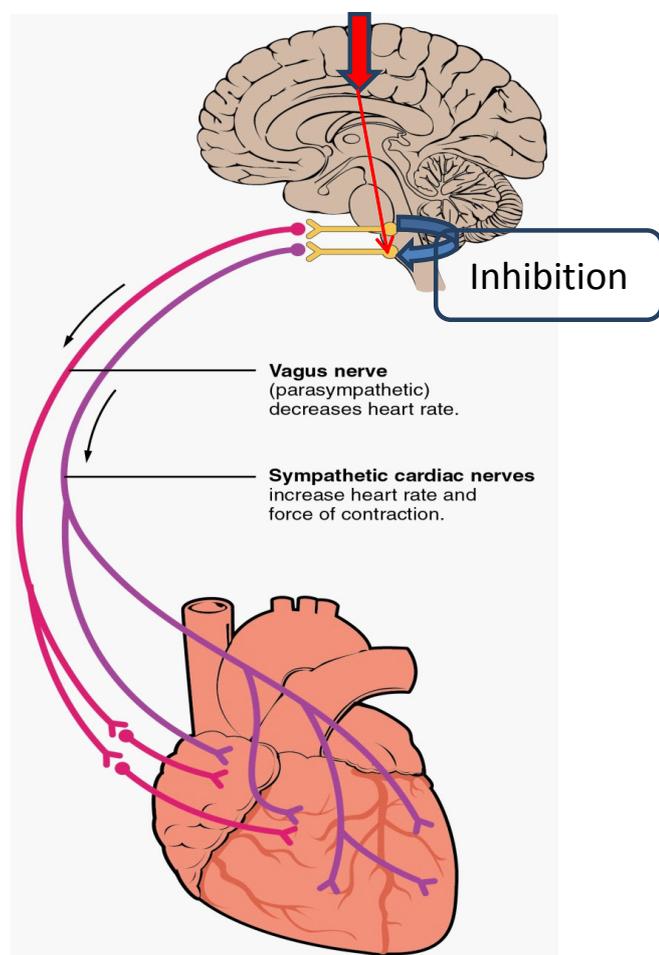


Fig. 1. The central and the medullary levels of heart regulation.

crease. This is *circulus vitiosus*. Under these conditions, the modulative regulation of the heart becomes dominant versus the medullary one [18]. This is a pathological situation which creates predisposition for the appearance or recurrence of atrial fibrillation [12, 18].

### The central regulation of the heart

Under normal conditions, the heart is regulated by the medullary level and modulated by the central level [5, 7, 18]. This explains why heart regulation occurs autonomously and why the central level has a modulative function. Autonomic heart regulation is ensured by the baroreflex. Normally under central regulation is understood the hypothalamus which represents the highest vegetative center [7]. In this article the central regulation is regarded in a large sense. It includes cerebral cortex, motor cortex, limbic system, hypothalamus, reticular formation [7, 10, 13]. It should be noted that both groups of pathways were taken into account: the group of pathways from the reticular formation to the hemodynamic center and the group of pathways via hypothalamus to the hemodynamic center [19, 20]. So, the cerebral cortex impulses pass through cardiovascular control center in medulla oblongata. The central modulative influence of the heart also occurs in a calm state because the heart always has to supply effectively with blood every action and state of an organism. Even in a calm state, the heart receives many central impulses necessary to maintain the muscle tonus, the position of the body in space, as well the basic vital functions [7, 20]. It is essential that all this information is received by the heart in order to properly respond by regulating frequency and blood pressure.

Of course the question arises whether there are conditions that can increase the central regulation of the heart in calm state. There are both physiological and pathological conditions that can increase the central regulation of the heart. An example of physiological condition is observed during increased mental activity or during psychoemotional stress [17, 26]. This increase of central regulation is transitory, occurring only during stress or mental activity [17, 18]. After its action stops, the physiological counter-balance switches. As a consequence, the central regulation decreases until its physiological level, so no sympathetic overactivity occurs [17]. A pathological increase of the central heart regulation is characterized by a permanent increase, even in a calm state when the person is relaxed [12, 17, 18, 22]. This leads to a permanent sympathetic overactivity of the heart and can result in permanent positive bathmotropy [26]. This is a dangerous state because it creates favorable conditions to atrial fibrillation [11, 12, 23]. Such a mechanism could explain the appearance of atrial fibrillation and the recurrence of atrial fibrillation in patients without any structural heart diseases identified by an echocardiogram [6, 11, 21, 24].

By advance analysis of heart rate variability, the physiological and pathological central heart modulation can be detected [12, 24, 25, 27]. This can also be used to identify

the level of sympaticotony in a calm state as well as the level of activity of the parasympathetic part of the vegetative nervous system [16, 25]. Our future aim is to research possible factors which can lead to an increase in central heart modulation during a rest state, when the person is relaxed.

### Conclusions

1. The predisposition towards atrial fibrillation appearance and recurrence can be pinpointed to three key factors:
  - a) Central overactivity.
  - b) Sympathetic efferent overflow towards the heart in rest state.
  - c) Parasympathetic exhaustion and break-down of the parasympathetic protective function.
2. The parasympathetic part of the vegetative nervous system has not only the well-known functions of vasodilation and the known effects on the heart (negative bathmotropic, dromotropic, inotropic, tonotropic, and chronotropic), but also the very important function of protecting the heart from an increase in central efferent impulsatory activity.
3. An increase of central modulative influence on the heart in rest state could be regarded as a possible mechanism in creation of the neural predisposition for atrial fibrillation.

### References

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014 Feb 25;129(8):837-847. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
2. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ Jr, Davies DW, DiMarco J, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*. 2012 Apr;14(4):528-606. doi: 10.1093/europace/eus027.
3. Calkins H, Reynolds MR, Spector P, et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation: two systematic literature reviews and meta-analyses. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2(4):349-361.
4. Sidorenko L, Kraemer JK, Wessel N. Standard heart rate variability spectral analysis: does it purely assess cardiac autonomic function? *Europace*. 2016;18(7):1085. doi: 10.1093/europace/euw078.
5. Sherwood Lauralee. *Fundamentals of human physiology*. 4th ed. Belmont (USA): Books/Cole; 2012. Chapter 9, Cardiac Physiology; p. 228-259. ISBN: 978-0-8400-6225-3.
6. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JA, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):e1-e76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022.
7. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. New York: Elsevier; 2008. p. 124-131. ISBN 978-5-98657-013-6.
8. Andresen MC, Mendelowitz D. Autonomic nervous system: Central Cardiovascular Control. In: Squire LR, ed. *Encyclopedia of Neuroscience*. Elsevier; 2009. p. 863-869. doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00648-3
9. Esler M. The sympathetic regulation of the heart. *Eur Heart J*. 2016;37(37):2808-2809. doi: 10.1093/eurheartj/ehw365
10. Katz AM. *Physiology of the heart*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. 644 p. ISBN: 0781755018.

11. Piccini JP, Lopes RD, Kong MH, Hasselblad V, Jackson K, Al-Khatib SM. Pulmonary vein isolation for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(6):626-33. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.856633>.
12. Sidorenko L, Diaz-Ramirez I, Vovc V, Baumann G. New approach to heart rate variability analysis based on cardiophysiological biomarkers. *The Moldovan Medical Journal.* 2018;61(3):39-46. doi: 10.5281/zenodo.1465926.
13. Dovgan' OV, Vlasenko OV, Buzyka TV, Mais'kyi VO, Piliavs'kyi OI, Maznychenko AV. [Food-procuring stereotype movements are accompanied by changes of c-Fos gene expression in the amygdala and modulation of heart rate in rats]. *Fiziol Zh (Kiev, Ukraine).* 2012;58(5):44-55. Ukrainian.
14. Rudenko M, et al. Fundamental research on the mechanism of cardiovascular system hemodynamics self-regulation and determination of the norm-pathology boundary for the basic hemodynamic parameters and analysis of the compensation mechanism as a method of revealing the underlying causes of the disease. *Heart Rhythm.* 2012;9(11):1909-1910. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.09.091
15. Hollenberg SM. Hemodynamic monitoring. *Chest.* 2013 May;143(5):1480-1488. [PubMed].
16. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.
17. Vovc V, Moldovanu I, Sidorenko L, Ganenco A. Modificarea variabilității cardiace și a paternului respirator prin stări psihoemoționale evocate [Modifications of heart rhythm variability and respiratory pattern induced by evoked psychoemotional states]. In: [Scientific annals of the Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy. Vol. 1: Biomedical and pharmaceutical problems]. 13th ed. Chisinau: Medicina; 2012. p. 150-157. Romanian.
18. Mikhailov V. Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniia [Heart rate variability: Practical application]. 2nd ed. Ivanovo (Russia): IGMA; 2002. 288 p. ISBN 5-89085-096-2. Russian.
19. Opie LH. The heart: physiology from cell to circulation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. 648 p. ISBN: 078174278.
20. Secomb TW. Hemodynamics. *Compr Physiol.* 2016 Mar 15;6(2):975-1003. [PMC free article] [PubMed]
21. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res.* 2014;114(11):1815-1826.
22. Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation.* 2010;121(2):200-7.
23. Greene HL, Roden DM, Katz RJ, Woosley RL, Salerno DM, Henthorn RW. The cardiac arrhythmia suppression trial: First CAST ... then CAST-II. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19(5):894-898. doi:10.1016/0735-1097(92)90267-Q.
24. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):153-9. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003.
25. Wessel N, Sidorenko L, Kraemer JK, Schoebel C, Baumann G. Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration. *Europace.* 2016;18(8):1280.
26. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. Autonomic regulation of cardiovascular function. In: *Neuroscience.* 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
27. Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, Garcia C, Glos M, Fietze I, Schöbel C. Modulations of heart rate, ECG, and cardio-respiratory coupling observed in polysomnography. *Front Physiol.* 2016;7:460.



**Publikation 4:** Wessel N., Sidorenko L., Kraemer JF., Schoebel C., Baumann G. Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration. *Europace*. 2016, 18(8): 1280. <https://doi.org/10.1093/europace/euv460>

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"CARDIAC and CARDIOVASCULAR SYSTEMS"** Selected  
 Category Scheme: WoS  
**Gesamtanzahl: 128 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	EUROPEAN HEART JOURNAL	56,054	23.425	0.146810
2	CIRCULATION	167,719	18.880	0.223630
3	JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY	99,084	16.834	0.213550
4	CIRCULATION RESEARCH	52,753	15.211	0.082820
5	Nature Reviews Cardiology	5,228	15.162	0.018210
6	EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE	11,113	10.683	0.027560
7	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
8	JAMA Cardiology	1,650	10.133	0.008630
9	JACC-Cardiovascular Interventions	10,268	9.881	0.037290
10	European Heart Journal-Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
11	JACC-Heart Failure	2,827	8.202	0.016950
12	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	11,129	7.955	0.028970
13	JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF ECHOCARDIOGRAPHY	10,612	6.827	0.017380
14	PROGRESS IN CARDIOVASCULAR DISEASES	3,733	6.754	0.008030
15	Circulation-Cardiovascular Interventions	4,902	6.504	0.019620
16	CARDIOVASCULAR RESEARCH	22,195	6.290	0.027350
17	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
18	BASIC RESEARCH IN CARDIOLOGY	4,199	5.723	0.007870
19	Circulation-Heart Failure	6,064	5.684	0.024050
20	Circulation-Cardiovascular Genetics	3,394	5.664	0.011400
21	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
22	HEART	17,545	5.420	0.034110
23	JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY	14,186	5.296	0.025030

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
24	Cardiovascular Diabetology	4,796	5.235	0.011190
25	EUROPACE	9,232	5.231	0.026860
26	REVISTA ESPANOLA DE CARDIOLOGIA	3,338	5.166	0.004720
27	Circulation-Cardiovascular Quality and Outcomes	4,337	5.036	0.016830
28	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	27,492	4.880	0.042650
29	HEART RHYTHM	11,723	4.743	0.033520
30	Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology	6,026	4.712	0.021390
31	TRENDS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE	2,588	4.598	0.004040
32	European Journal of Preventive Cardiology	3,478	4.542	0.013060
33	CANADIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY	6,035	4.524	0.017810
34	ATHEROSCLEROSIS	23,013	4.467	0.039120
35	Clinical Research in Cardiology	2,789	4.455	0.007260
36	Journal of the American Heart Association	9,057	4.450	0.047030
37	EuroIntervention	5,742	4.417	0.019300
38	CURRENT PROBLEMS IN CARDIOLOGY	569	4.190	0.001040
39	AMERICAN HEART JOURNAL	21,762	4.171	0.035520
40	HEART FAILURE REVIEWS	2,288	4.104	0.005280
41	INTERNATIONAL JOURNAL OF CARDIOLOGY	27,788	4.034	0.077900
42	JOURNAL OF CARDIAC FAILURE	5,177	3.942	0.010430
43	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
44	ANNALS OF THORACIC SURGERY	34,006	3.779	0.043550
45	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-HEART AND CIRCULATORY PHYSIOLOGY	28,039	3.569	0.027570
46	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	15,001	3.504	0.026110

## **V. Lebenslauf**

**„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht“**



## VI. Gesamte Publikationslistung

N. Wessel, **L. Sidorenko**, J.F. Kraemer, C. Schoebel, G. Baumann, Assessing cardiac autonomic function via heart rate variability analysis requires monitoring respiration, *EP Europace*, Volume 18, Issue 8, August 2016, Page 1280, <https://doi.org/10.1093/europace/euv460>

**L. Sidorenko**, J.F. Kraemer, N. Wessel, Standard heart rate variability spectral analysis: does it purely assess cardiac autonomic function?, *EP Europace*, Volume 18, Issue 7, July 2016, Page 1085, <https://doi.org/10.1093/europace/euw078>

**Sidorenko, Ludmila**; Diaz-Ramirez, Ivan; Vovc, Victor; Baumann, Gert, New approach to heart rate variability analysis based on cardiophysiological biomarkers, *Moldovan Medical Journal*. October 2018; 61(3):39-46, <https://doi.org/10.5281/zenodo.1465926>

**Sidorenko, Ludmila**, Diaz-Ramirez, Ivan; Vovc, Victor; Baumann, Gert, Fundamental aspects of cardiovascular regulation in predisposition to atrial fibrillation, *Moldovan Medical Journal*. December 2018; 61(4):42-45, <http://doi.org/10.5281/zenodo.2222313>

Vovc V, Moldovanu I, **Sidorenko L**, Ganenco A. Changes in Heart Rate Variability and Respiratory Patterns Influenced by Evoked Psychoemotional States. *Scientific Annales, CEP Medicina*, ( 2012) Edition 13, Vol. 1:Medical, Biological and Pharmaceutical Problems, p. 150-157.

**Sidorenko, L.**, Sidorenko, I. Physiological Correction Methods in Functional Disorders of Heart Rhythm. International NATO Conference. Advanced Research "Functional Nanostructures and Sensors for CBRN Defence and Environmental Safety and Security", 14 – 17 mai 2018, Chişinău, Moldova., p.52 – 53.

**Sidorenko, L.** Objective proof of efficacy of physiological correction methods in functional disorders of heart rhythm. International Scientific Conference Humboldt – Kolleg "Limits of Knowledge", Cracow, 22 – 25 June 2017, p. 204 – 205. ISBN 978-83-942248-2-0

**Sidorenko, L.,** Sidorenko I. Novel Physiological Correction Methods in Functional Disorders of Heart Rhythm. ISME 2019 Conference on Biomedical Engineering 2019, Haifa, Israel, 25. – 26. Februarie 2019, p. 28

**Ludmila Sidorenko,** Irina Sidorenko, Physiological Correction Methods In Functional Disorders Of Heart Rhythm. Conferința Internațională NATO Advanced Research "Functional Nanostructures And Sensors For CBRN Defence And Environmental Safety And Security" Chișinău, Mai 2018, RM, P.52 – 53

**Sidorenko, L.,** Sidorenko, I. Methods For Identification Of Artificial Networks In The Central Nervous System Based On Advanced Cardiorhythmogram Analysis International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, P. 15

Capcelea S., **Sidorenko, L.** Atrial Fibrillation Caused By Mutations - Methods For Recognition Of Conditions When Genetic Predisposition Becomes Reality. International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, p. 50

Jagadeesh N., **Sidorenko, L.** Monro Kellie Doctrine. International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, p. 58

Hendi N., Nafar S., **Sidorenko, L.** Telomeres and Aging. International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, p. 56

Haj M., **Sidorenko, L.** Psychological Stress And Cancer. International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, p. 54

Elabid W. S., Byadsi S. H., **Sidorenko, L.** Obesity For A Better Life. International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, p. 65

Saravanane E., **Sidorenko, L.** General Adaptation Syndrome. International NANO Conference 2019: Limits Of Nanoscience And Nanotechnologies, Chisinau, Moldova, 24 – 27.09.2019, p. 66.

**Sidorenko L.**, Recognition of Contexts of Neurodynamic Networks via Complex Analysis of the Central Regulatory Component of Heart Rhythm, Symposium “NANO – 2016 Ethical, Ecological and Social Problems of Nanoscience and Nanotechnologies”, 11-14 Mai 2016, Chisinau, Moldova, p. 47 – 48

**Sidorenko L.**, Neurodynamic Networks in Rhythmograms, Analyzing Heart Rate Variability, Humboldt Kolleg, Neuroscience for Social Security of Society, 26.08 – 01.09.2016, Novosibirsk, Russia, p. 55-57

**L. Sidorenko**, I. Sidorenko, S. Sidorenko, Prophylaxis and Treatment of Stress as an Important Factor for Improving Public Health. Book of Abstracts of the International Conference Marine Research Horizons 2020, Varna, Bulgaria, 17-20 September 2013 . ISBN 978-954-92787-8-1, IO-BAS 2013

S. Sidorenko, **L. Sidorenko**, I. Moldovanu, I. Sidorenko, A. Vaseashta Chapter 8, Conversion Disorders in Patients with Discogenic Radiculopathy. Advanced Sensors for Safety and Security. The NATO Science for Peace and Security Series – B: Physics and Biophysics, Springer ISBN 978 – 94 – 007 – 7017 – 1 (PB) 2013,p. 93 – 94,

**L. Sidorenko**, S. Sidorenko, I. Sidorenko, Behavior Pattern Recognition in TRUST is Critical Infrastructure. Book of Abstracts of the 15-th International Conference – School “Advanced Materials and Technologies”, 27 – 31 August 2013, Palanga, Lithuania. ISSN 1822 – 7759 p. 36

**L. Sidorenko**, S. Sidorenko, I. Sidorenko , A. Vaseashta, Monitoring of Behavior Pattern Homeland Security Perspectives Advanced Research Workshop. Best Practices and

Innovative Approaches to Develop Cyber Security and Resiliency Policy Framework. The NATO Science for Peace and Security Programme, OHRID, Macedonia. T24035 I24059. p. 31

**L. Sidorenko**, S. Sidorenko, I. Sidorenko, Treatment and Prophylaxis of Stress Regarding Heart Rate Variability. NANO – 2013. Knowledge Society: Mutual Influence and Interference of Science and Society. Chisinau, Moldova, p. 49 – 50

**Л. Сидоренко**, С.Сидоренко. Влияние когнитивной эффективной компоненты и положительно индуцированного психоэмоционального состояния на вариабельность сердечного ритма и паттерна дыхания. Тезисы докладов 82 – ой научно – практической конференции студентов и молодых ученых «Инновации в медицине», 18 – 19.04.2013, Ивано - Франковск, Украина, стр.198 – 199, издательство Ивано – Франковского национального медицинского университета, Ivano-Frankovsk DK2361; 2013.

Svetlana Sidorenko, **Ludmila Sidorenko**, Diana Concescu, USMF „N. Testemitanu”, Optimization of Vegetative Dystonia Treatment 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors Medespera, May 19-21, 2010, Chişinău, Moldova, p. 22 -23

Svetlana Sidorenko, **Ludmila Sidorenko**, Alexey Cheplyaka. Study of Ultrastructure in Mitochondria of Acinar Cells in Demarcation Line in Experimental Pancreatic Necrosis. 3rd International Medical Congress for Students and Young Doctors Medespera, USMF „N. Testemitanu”, May 19-21, 2010, Chişinău, Moldova, p. 21- 22

## VII. Danksagung

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Karl Stangl bedanken, Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie CCM, meinem Erstbetreuer, für die wissenschaftliche Betreuung, die fachliche Unterstützung und Möglichkeit einer praktischen Umsetzung von wissenschaftlichen Ideen in der kardiologischen Abteilung der Charité.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Gert Baumann, emerit. Klinikdirektor Kardiologie und Angiologie CCM, meinem Ko-Betreuer, für die Überlassung des Themas dieser Dissertation, vor allem danke ich für die wegweisenden Besprechungen und die fachlichen Diskussionen, bis zu den erfolgten Publikationen.

Einen großen Dank möchte ich an Priv-Doz. Dr. Niels Wessel, Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, Institut für Physik, Kardiovaskuläre Physik. Sowie seinem Mitarbeiter Jan Frederick Krämer meinen Dank aussprechen - für die statistische und biometrische Auswertung der Studie.

Ein herzliches Dankeschön an das ganze Team der Kardiologie der Charité, besonders an Herrn Dr. med. Ivan Diaz - Ramirez, Elektrophysiologie, Rhythmologie für die Durchführung der PVI und Fachbesprechungen über alle rhythmologische Angelegenheiten der Studienpatienten; an Herrn Prof. Dr. med. Fabian Knebel für die fachliche Unterstützung in der Funktionsabteilung, vor allem für die Rekrutierung der Echodaten der Studienpatienten; an MTA Frau Angelika Westphal und MTA Frau Carola Pinkney für die praktische Durchführung, sowie die Patientenplanung.

Meine Worte der Dankbarkeit gelten für den Betreuer meiner PhD Arbeit im Fach Physiologie und Pathophysiologie an der Staatlichen Universität für Medizin und Pharmazie "N.Testemitanu" – Herrn Prof. Victor Vovc, Leiter des Lehrstuhls für Humane Physiologie und Biophysik, für die fundamental - theoretische Vorarbeit, die als physiological background dieser Doktorarbeit zugrunde liegt.

Vielen Dank an Herr Ortwin Schulte, Ministerialrat, Referatsleiter Gesundheit, Ständige Vertretung der Bundesrepublik Deutschland bei der EU, für die Gewährleistung des Forschungsstipendiums im Rahmen der bilateralen Kooperation zwischen Republik Moldova und dem Bundesministerium für Gesundheit der Bundesrepublik Deutschland.

Meiner Familie möchte ich einen besonderen Dank aussprechen, für die Unterstützung und Förderung der Umsetzung meiner Forschungsarbeiten.

Einen großen Dank möchte ich an die Vorgesetzten und Kollegen der Staatsuniversität für Medizin und Pharmazie „N. Testemitanu“ – Herrn Dr. Igor Cemortan, Lehrstuhlinhaber Molekulare Biologie und Humangenetik, Frau Dr. Ludmila Perciuleac und Frau Dr. Svetlana Capcelea, die mir während meiner Forschung den Rücken am Lehrstuhl freigehalten haben und meine Studentengruppen in dieser Zeit übernommen hatten.

Ein herzlicher Dank an Prof. Larisa Spinei und Dr. Vladislav Badan, Staatsuniversität für Medizin und Pharmazie „N. Testemitanu“ – für unsere Besprechungen aller statistischer Angelegenheiten der Dissertation.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich an Herr Marc Ulrich Lehmann und Svetlana Sidorenko für das Korrekturlesen meiner Dissertationsarbeit aussprechen.

Ludmila Sidorenko

11.12.2019