

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie (CVK)
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Flugreisebedingungen (milde Hypoxie) auf
kardiale Arrhythmien

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gordon Werth

aus Erkner

Datum der Promotion: 04.03.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract.....	10
1. Einleitung.....	12
1.1. Vorhofflimmern	13
1.1.1 Epidemiologie	15
1.1.2 Risikofaktoren, Symptome, Komplikationen	15
1.1.3 Pathophysiologie und Remodelling.....	17
1.1.4 Endotheliale Dysfunktion.....	18
1.1.5 Mikrozirkulationsstörungen.....	19
1.1.6 Einfluss von Vorhofflimmern auf die cerebrale Funktion.....	20
1.1.7 Therapeutische Maßnahmen bei Vorhofflimmern	21
1.2. Flugreisebedingungen	22
1.3. Die kardiale Elektrophysiologie und das EKG	24
1.4. Auswirkung von Hypoxie auf das Herz-Kreislauf-System und die kardiale Elektrophysiologie	26
1.5. cerebrale Oxygenierung und Hypoxie	28
1.6. Hypothese der Studie	30
2. Methodik.....	31
2.1. Einschlusskriterien.....	31
2.2. Ausschlusskriterien.....	31
2.3. Material	32
2.3.1 Fahrradergometer und EKG	32
2.3.2 Blutdruckmessung	32
2.3.3 Pulsoxymetrie	32

Inhaltsverzeichnis

2.3.4	NIRS	34
2.3.5	Gaseinheit / Maske, Ventil, Gas	36
2.3.6	Borg-Skala.....	37
2.4.	Versuchsdurchführung	37
2.5.	Abbruchkriterien	39
2.6.	EKG-Auswertung	40
2.7.	Statistische Auswertung	42
3.	Ergebnisse	44
3.1.	Merkmale der Studienteilnehmer*innen	44
3.2.	Übersicht Messergebnisse	46
3.3.	Vitalparameter	49
3.4.	regionale cerebrale Sauerstoffsättigung	52
3.5.	EKG-Parameter	54
3.6.	Zusammenfassung	60
4.	Diskussion	61
4.1.	Vitalparameter	61
4.2.	regionale cerebrale Sauerstoffsättigung	63
4.3.	EKG-Parameter	65
4.4.	Limitationen.....	69
4.5.	Schlussfolgerung.....	70
	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Versicherung	80
	Lebenslauf	81
	Danksagung.....	83

Abkürzungsverzeichnis

AV-Knoten	atrioventrikulärer Knoten
BMI	Body-Mass-Index
CBF	cerebraler Blutfluss
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	continuous positive airway pressure
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
F _i O ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
ft	Fuß
HAST	Hypoxia-Altitude Simulation Test
Hb	desoxygeniertes Hämoglobin
HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
ICAO	International Civil Aviation Association
kPa	kilo Pascal
m	Meter
min	Minute
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MAP / MAD	mean arterial pressure / mittlerer arterieller Druck
ms	Millisekunden
NIBP	nicht-invasive Blutdruckmessung (non-invasive blood pressure)
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie (near infrared spectroscopy)
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PVI	Pulmonalvenenisolation
QTc	frequenzadaptierte QT-Zeit
QTd	QT-Dispersion
QTdc	frequenzadaptierte QT-Dispersion

Abkürzungsverzeichnis

RH-PAT	reactive hyperemia peripheral arterial tonometry
RHI	RH-PAT Index
rSO ₂	regionale cerebrale Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SpO ₂	pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung
TpTe	T-peak to T-end Zeit
TpTec	frequenzadaptierte T-peak to T-end Zeit
TpTed	T-peak to T-end Dispersion
VES	ventrikuläre Extrasystole

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Darstellung der weltweiten Fluggastzahlen seit 1970
- Abbildung 2: Population Deutschlands nach Alter
- Abbildung 3: EKG mit Vorhofflimmern
- Abbildung 4: Sauerstoffdissoziationskurve
- Abbildung 5: Absorptionsspektren der Hämoglobinvarianten
- Abbildung 6: Schematisches Diagramm der Lichtabsorption eines Pulsoxymeters
- Abbildung 7: Schematische Abbildung der Reflektion des nah-infraroten Lichtes durch den Schädel
- Abbildung 8: Darstellung der Tangentenmethode inklusive negativer und biphasischer T-Wellen
- Abbildung 9: Beispielhafte eigene Messung der QT-Zeit und der RR-Abstände in Ableitung V5 mittels DatInf Measure
- Abbildung 10: Boxplot-Diagramm der Herzfrequenz
- Abbildung 11: Boxplot-Diagramm des mittleren arteriellen Drucks
- Abbildung 12: Boxplot-Diagramm der peripheren Sauerstoffsättigung
- Abbildung 13: Boxplot-Diagramm der rechts frontalen cerebralen Sauerstoffsättigung
- Abbildung 14: Boxplot-Diagramm der links frontalen cerebralen Sauerstoffsättigung
- Abbildung 15: Boxplot-Diagramm der frequenzkorrigierten QT-Zeit
- Abbildung 16: Boxplot-Diagramm der QT-Dispersion
- Abbildung 17: Boxplot-Diagramm der frequenzkorrigierten QT-Dispersion
- Abbildung 18: Boxplot-Diagramm der T-peak to T-end Zeit
- Abbildung 19: Boxplot-Diagramm der frequenzkorrigierten T-peak to T-end Zeit
- Abbildung 20: Boxplot-Diagramm der T-peak to T-end Dispersion

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	kategorielle 10-Item-Skala nach Borg
Tabelle 2:	Abbruchkriterien von Belastungs-Untersuchungen
Tabelle 3:	Merkmale aller Studienteilnehmer*innen
Tabelle 4:	Messwerte Vital- und EKG-Parameter der Kontrollgruppe vs. Patient*innen
Tabelle 5:	p-Werte der verglichenen Phasen jeweils innerhalb der Gruppen

Zusammenfassung

Einleitung

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung und ist assoziiert mit Veränderungen hämodynamischer Eigenschaften, Mikrozirkulationsstörungen sowie endothelialer Dysfunktion. Mit dem Anstieg des Durchschnittsalters der Bevölkerung geht auch eine erhöhte Prävalenz von Vorhofflimmern, insbesondere im fortgeschrittenen Alter, einher. Bei weltweit steigenden Fluggastzahlen ist ein erhöhter Anteil an Passagieren mit dieser Erkrankung zu erwarten. Während eines Fluges herrschen hypoxische Umgebungsbedingungen. Die Auswirkung von Hypoxie auf Patient*innen mit Vorhofflimmern ist weitestgehend unbeschrieben. Daher untersuchte diese Studie den gezielten Einfluss von Hypoxie auf die cerebrale Oxygenierung und auf die kardiale Repolarisation.

Methodik

Vorhofflimmerpatient*innen wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. In einem dreistufigen Versuchsaufbau wurden die Herzfrequenz, der Blutdruck und die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung gemessen. Die regionale cerebrale Sauerstoffsättigung wurde mittels Nahinfrarot-Spektroskopie an der linken und rechten Stirn ermittelt. Begleitend wurde ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet. Unter Raumluft und in Ruhe wurden die Ausgangswerte bestimmt (Baseline). Anschließend wurde auf einem Fahrradergometer eine milde, körperliche Belastung mittels 25 Watt simuliert (Prähypoxie). Nach zehn Minuten erfolgte die Inhalation eines hypoxischen Sauerstoffgemisches mit 15-prozentigem Sauerstoffanteil. Diese Phase dauerte 30 Minuten (Hypoxie). Die entsprechenden Parameter wurden alle zwei Minuten notiert. Während der Baseline und am Ende der anderen beiden Phasen wurden zudem spezifische Abschnitte im EKG gemessen bzw. bestimmt: P-Welle, PQ-Zeit, QRS-Komplex, (frequenzkorrigierte) QT-Zeit, (frequenzkorrigierte) QT-Dispersion, (frequenzkorrigierte) T-peak to T-end Zeit, T-peak to T-end Dispersion. Dafür wurden je drei EKG-Komplexe pro Phase untersucht.

Ergebnisse

In der Auswertung konnten 15 Kontrollen mit 17 Vorhofflimmerpatient*innen verglichen werden. Obwohl sich während der Hypoxie die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung in

beiden Gruppen nicht unterschied, war die links frontale cerebrale Sauerstoffsättigung in der Vorhofflimmergruppe signifikant niedriger ($62,7 \pm 8,1$ % vs. $67,2 \pm 5,4$ %, $p = 0,045$). Unterschiede bezüglich der übrigen Vitalparameter sowie kardialen Repolarisationsmarker ergaben sich nicht.

Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Patient*innen mit Vorhofflimmern unter hypoxischen Bedingungen, wie sie u.a. während eines Linienfluges auftreten können und unter begleitender, milder körperlicher Belastung eine verstärkte Reduktion der links frontalen cerebralen Sauerstoffsättigung aufweisen. Dies könnte weiterer Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung und endothelialen Dysfunktion sein. Damit könnten eine reduzierte Flugtauglichkeit bzw. Höhenbelastbarkeit einhergehen. Darüber hinaus könnten die Befunde nicht nur von Relevanz bei Flugreisen, sondern beispielsweise auch beim Bergtourismus sein.

Abstract

Background

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia and is associated with hemodynamic alteration, microvascular impairment and endothelial dysfunction. The average age of the population increases. This might correlate with a higher prevalence in atrial fibrillation, especially in the elderly. The number of passengers, who fly regularly, increases worldwide. As a result, an increase in passengers with atrial fibrillation is expected. Hypoxic environmental conditions prevail during a flight. The effect of hypoxia on patients with atrial fibrillation is nearly undescribed. Therefore, this study examined the influence of hypoxia on cerebral oxygenation and cardiac repolarization.

Methods

Patients with atrial fibrillation were compared to a group of healthy subjects. In a three-stage experiment the heart frequency, blood pressure and pulseoxymetric oxygen saturation were measured. The regional cerebral oxygen saturation was determined by usage of near infrared spectroscopy probes placed on the left and right forehead. Complementary, a 12-lead ECG was recorded. The initial readings were taken under room air and in rest (baseline). Afterwards a mild physical activity was simulated by riding a cycle ergometer at 25 watt (prehypoxia). Ten minutes later the participants began to inhale the hypoxic gas with a share of 15 percent oxygen. This stage lasted 30 minutes (hypoxia). The parameters were measured every two minutes. In addition, during baseline and at the end of the prehypoxic and hypoxic period specific ECG parameters were measured: P wave, PQ time, QRS complex, QT time (corrected for frequency), QT dispersion (corrected for frequency), T-peak to T-end time (corrected for frequency), T-peak to T-end dispersion. Therefore, three ECG complexes were assessed at each time point.

Results

15 controls and 17 patients with atrial fibrillation were compared. Although the pulseoxymetric oxygen saturation did not differ between both groups, the left frontal cerebral oxygen saturation was significant lower in the atrial fibrillation group

($62,7 \pm 8,1$ % vs. $67,2 \pm 5,4$ %, $p = 0,045$). No significant differences regarding the other vital parameters and parameters of cardiac repolarization occurred.

Conclusion

This study showed a significant reduction of the left frontal cerebral oxygen saturation in patients with atrial fibrillation under conditions comparable to a scheduled flight and mild physical activity. This could be another indication of microvascular impairment and endothelial dysfunction. A reduced fitness to fly and altitude capability could be a consequence of that. Furthermore, the results might not only have relevance in flying but also in mountain tourism.

1. Einleitung

Weltweit steigen die Zahlen der Fluggäste. Nach Datenlage der IACO betrug 1970 das weltweite Fluggastaufkommen ca. 310 Millionen Passagiere pro Jahr. Bis heute zeigt sich ein exponentieller Anstieg (s. Abbildung 1), sodass bereits 2018 über vier Milliarden Passagiere gezählt wurden⁽¹⁾.

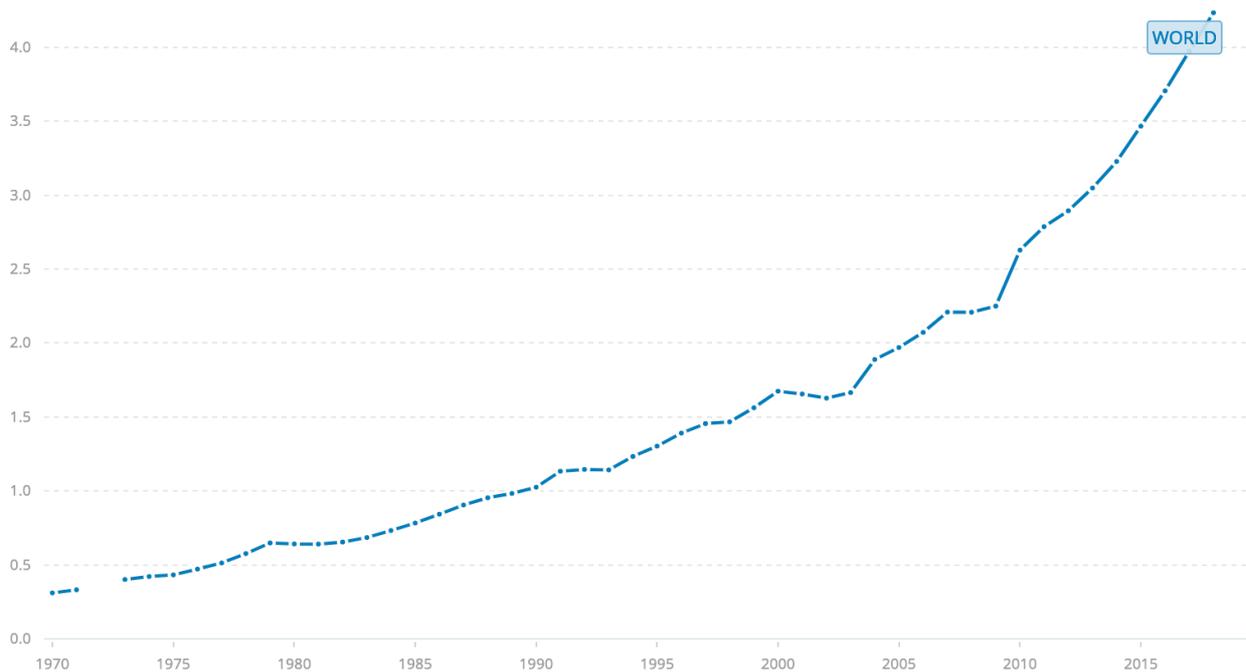


Abbildung 1 Darstellung der weltweiten Fluggastzahlen seit 1970 (links Anzahl der Passagiere pro Jahr in Milliarden, unten Jahresleiste) (nach ICAO⁽¹⁾).

Das Durchschnittsalter der Gesamtbevölkerung steigt ebenso an. In den letzten 170 Jahren verlängerte sich die Lebenserwartung in den Industrienationen zunehmend. Laut Vaupel et al. wird eine Verlängerung der Lebenszeit von ca. 2,5 Jahren pro Dekade erwartet. Zudem wird geschätzt, dass die Hälfte der in den Industrienationen lebenden Kinder 100 Jahre alt werden könnten⁽²⁾. Ein Ausblick für die Entwicklung der Hochaltrigen in Deutschland wird in Abbildung 2 dargestellt.

Einleitung

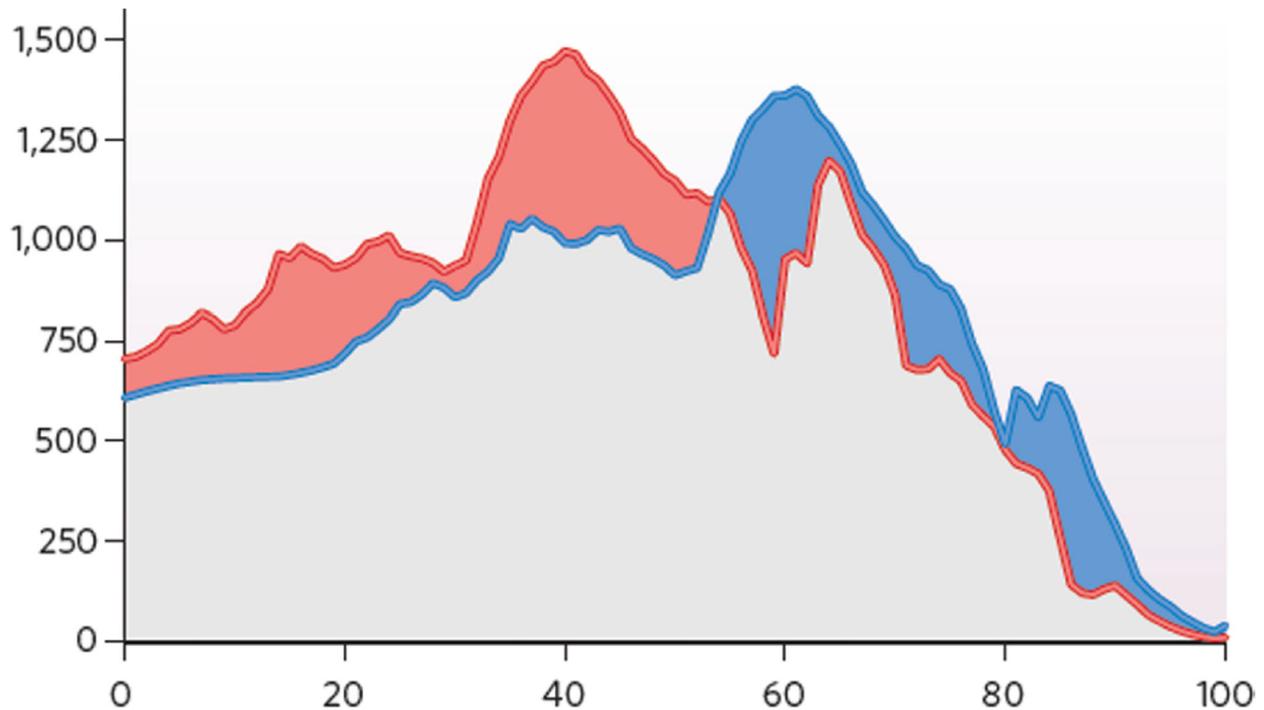


Abbildung 2 Population Deutschlands nach Alter. Links – Anzahl der Menschen in Tausend. Unten – Alter in Jahren. Rote Linie – Anzahl der Menschen 2005. Blaue Linie geschätzte Anzahl der Menschen im Jahr 2025. Rote Fläche – Verlust der Anteil an Menschen, die jünger als 54 Jahre alt sind, im Zeitraum von 2005 bis 2025. Blaue Fläche – Zugewinn der Menschen, die älter als 54 Jahre alt sind. Populationsverteilung wird 2025 schätzungsweise um 20 Jahre nach rechts verschoben (nach Vaupel et al.⁽²⁾).

Die häufigste Herzrhythmusstörung ist das Vorhofflimmern⁽³⁾. Ab einem Alter von über 80 Jahren beträgt die Prävalenz ca. neun Prozent. Insgesamt wird ein 2,5facher Anstieg bis 2050 erwartet⁽⁴⁾. Vorhofflimmern ist assoziiert mit Veränderungen hämodynamischer Eigenschaften⁽⁵⁾, Mikrozirkulationsstörungen^(6, 7) und endothelialer Dysfunktion⁽⁸⁾. Zudem wurde beschrieben, dass eine endotheliale Dysfunktion auch unabhängig von Vorhofflimmerepisoden zu bestehen scheint⁽⁹⁾. Demnach könnten Patient*innen mit Vorhofflimmern sogar im Sinusrhythmus anfällig für Zirkulations- und Oxygenierungsstörungen sein.

Es stellt sich somit die Frage, welchen Einfluss Flugreisen mit begleitenden hypoxischen Umgebungsbedingungen⁽¹⁰⁾ auf eine tendenziell älter werdende Bevölkerung mit erhöhtem Aufkommen an Vorhofflimmern hat.

1.1. Vorhofflimmern

Vorhofflimmern ist eine supraventrikuläre Arrhythmie. Die Diagnose erfolgt mittels EKG. Charakteristisch sind der Verlust der P-Welle, das gelegentliche Auftreten von Flimmerwellen, welche v.a. in der Ableitung V1 zu sehen sind sowie die unregelmäßige

Ventrikelstimulation, mit konsekutiver Arrhythmie, im Sinne irregulärer RR-Abstände. Zusätzlich, falls die Vorhoferregung sichtbar sein sollte, beträgt das Intervall zwischen zwei Vorhofaktivitäten meist weniger als 200 ms und kann in einer Frequenz von 300 je Minute oder mehr resultieren^(11, 12). Die Herzfrequenz kann hierbei bis zu 170 Schläge die Minute betragen⁽¹¹⁾.

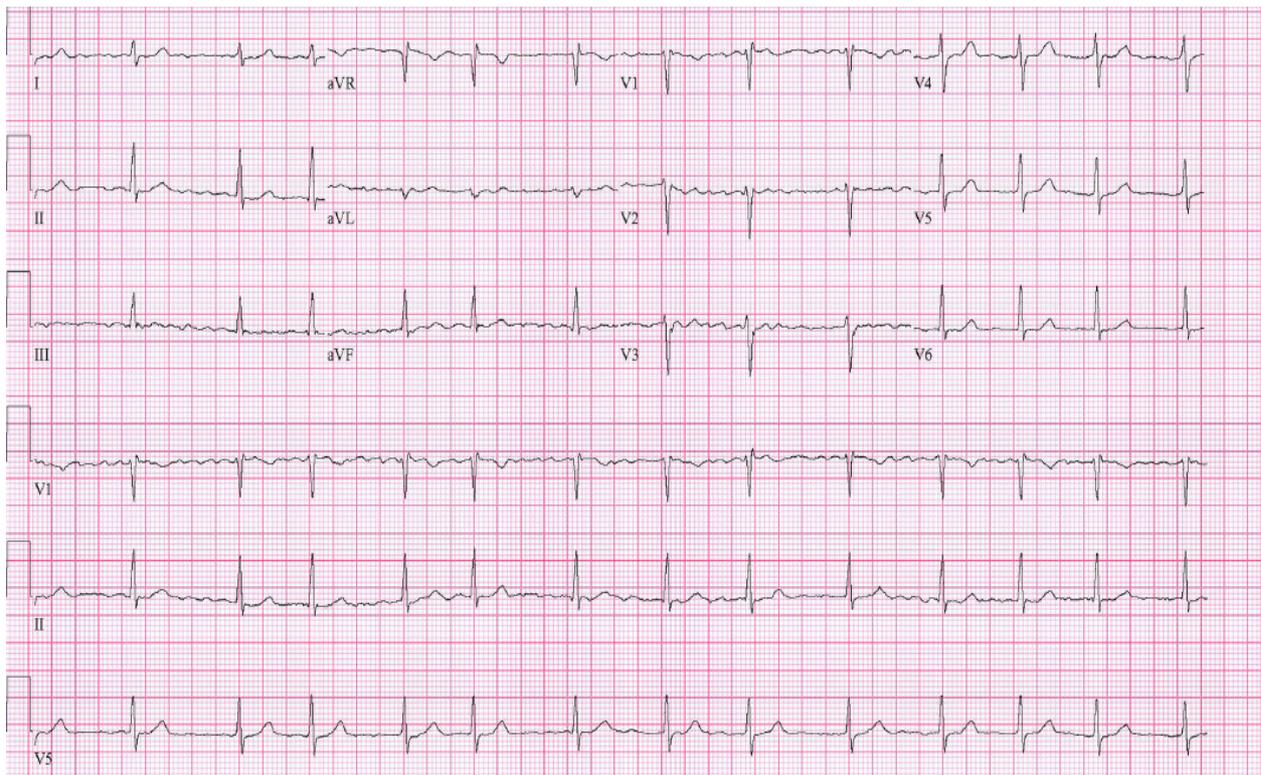


Abbildung 3 EKG mit Vorhofflimmern (nach Gutierrez et al.⁽¹¹⁾).

Gemäß den Leitlinien zum Management von Vorhofflimmern der ESC aus dem Jahre 2016 wird folgende Klassifikation im klinischen Alltag angewandt⁽¹³⁾ (Übersetzung durch den Autor):

- „Erstdiagnostiziertes Vorhofflimmern – Vorhofflimmern, welches nicht zuvor diagnostiziert wurde, ungeachtet von der Dauer der Arrhythmie oder der Anwesenheit und Schwere der Vorhofflimmer-bezogenen Symptome.
- Paroxysmales Vorhofflimmern – Selbstlimitierend, in den meisten Fällen innerhalb von 48 Stunden. Einige Vorhofflimmer-Anfälle können bis zu 7 Tage andauern. Vorhofflimmerepisoden, welche innerhalb von 7 Tagen kardiovertiert wurden, sollten als paroxysmal betrachtet werden.

- Persistierendes Vorhofflimmern – Vorhofflimmern, das länger als 7 Tage anhält, inklusive Episoden, welche mittels Kardioversion beendet wurden, entweder mit Medikamenten oder durch Gleichstrom-Kardioversion, nach 7 Tagen oder länger.
- Langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern – Kontinuierliches Vorhofflimmern, das ≥ 1 Jahr andauert, wenn entschieden wurde eine Rhythmuskontrollstrategie anzunehmen.
- Permanentes Vorhofflimmern – Vorhofflimmern, welches von dem Patienten (und Arzt) akzeptiert wird. Daher werden rhythmuskontrollierende Interventionen, per Definition, bei Patienten mit permanentem Vorhofflimmern nicht verfolgt. Sollte eine Strategie zur Rhythmuskontrolle angewendet werden, würde die Arrhythmie neu klassifiziert werden als ‚langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern‘.“

„Wenn Patienten an paroxysmalen und persistierenden Vorhofflimmerepisoden leiden, sollte der häufigere Typ zur Klassifizierung verwendet werden“⁽¹³⁾ (Übersetzung durch den Autor). Zusätzlich zeigt sich bei vielen Patient*innen eine Progredienz der Vorhofflimmerlast, sodass Vorhofflimmerepisoden über die Jahre häufiger werden und länger anhalten können. In einer Studie von Jahangir et al. trat bei 22 von 72 Patient*innen, mit paroxysmalen / persistierenden Vorhofflimmern, über einen Beobachtungszeitraum von 30 Jahren ein Progress zu permanentem Vorhofflimmern auf⁽¹⁴⁾. Lediglich bei zwei bis drei Prozent scheint keine Progredienz des paroxysmalen Vorhofflimmerns aufzutreten^(13, 14).

1.1.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung in Europa und den USA⁽³⁾. Weltweit sind ca. 33 Millionen Personen betroffen⁽¹⁵⁾. Die aktuelle Prävalenz wird auf ca. ein Prozent geschätzt⁽¹⁵⁾. Diese hängt jedoch entscheidend vom Alter ab. Während die Prävalenz von Personen jünger als 55 Jahre auf 0,1 Prozent geschätzt wird, liegt diese bei Personen ab 60 Jahren bei 3,8 Prozent. Bei den über 80-jährigen beträgt sie ca. neun Prozent. Aktuell wird ein Anstieg um das ca. 2,5fache bis 2050 erwartet⁽⁴⁾. Zusätzlich wird prognostisch ein Viertel der 40-jährigen an Vorhofflimmern erkranken⁽¹⁶⁾. Zudem scheinen Männer häufiger betroffen zu sein als Frauen⁽⁴⁾.

1.1.2 Risikofaktoren, Symptome, Komplikationen

Zu den Risikofaktoren gehören u.a. das Alter, arterielle Hypertension, Herzfehler, Herzklappenerkrankungen, chronische myokardiale Ischämie, Herzinfarkt, Störungen der

Schilddrüsenfunktion, Adipositas, Diabetes mellitus, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Schlaf-Apnoe-Syndrom, chronische Niereninsuffizienz, Elektrolytstörungen, Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum sowie regelmäßige starke körperliche (Über-)Beanspruchung^(11, 13).

Einerseits kann Vorhofflimmern lange asymptomatisch bleiben. Klinische Beschwerden können komplett fehlen⁽¹¹⁾. Andererseits kann sich die Erkrankung durch eine Reduktion der Lebensqualität auszeichnen. Zu den potentiellen Symptomen gehören beispielsweise Abgeschlagenheit, Palpitationen, Dyspnoe, thorakales Engegefühl, Schlafstörungen und psychosozialer Stress⁽¹³⁾.

Während des Vorhofflimmerns kommt es zu einer unkontrollierten Vorhofkontraktion mit konsekutiver Einschränkung der atrialen Kontraktilität. Dadurch wird die Bildung von intrakardialen Thromben, die zu systemischen Embolien führen können, begünstigt⁽¹⁷⁾. Vorhofflimmern erhöht das Risiko für akute, cerebrale Ischämien um das Fünffache, wobei ca. 20 Prozent der ischämischen Schlaganfälle durch Vorhofflimmern verursacht werden⁽¹²⁾. Weitere Embolieziele sind die darmversorgenden Gefäße, Nieren-, Milz- und Extremitätenarterien. Darüber hinaus resultiert aus dem Verlust der effektiven atrialen Kontraktion sowie aus der hohen und unregelmäßigen ventrikulären Frequenz eine Kompromittierung der kardialen Leistung. Dies kann zu akuter kardialer Dekompensation oder Synkopen führen⁽¹⁷⁾.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Zusammenhang von Vorhofflimmern und progredienter kognitiver Einschränkung bzw. Demenz. Zum einen wird eine Verschlechterung der Kognition mit Embolien in Zusammenhang gebracht. Entweder als klinisch auffälliger ischämischer Hirninfarkt oder im Sinne mehrzeitlicher kleiner, stummer Infarkte. Diese betreffen meist die weiße Hirnsubstanz. Im Verlauf kann dies zu einer vaskulären Demenz führen^(5, 13). Zum anderen zeigte sich jedoch in einem Review von Aldrugh et al., dass die Verschlechterung der Kognition teils unabhängig von einer Therapie zu sein scheint. Zwar ist beispielsweise das Schlaganfallrisiko unter adäquater Antikoagulation reduziert, jedoch zeigte sich begleitend dennoch eine erhöhte Inzidenz der kognitiven Verschlechterung oder der Entwicklung eines demenziellen Syndroms. Vorhofflimmern scheint demnach - selbst ohne das Auftreten von Schlaganfällen - mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines kognitiven Defizites vergesellschaftet zu sein⁽⁵⁾.

1.1.3 Pathophysiologie und Remodelling

Pathophysiologisch kann die Genese des Vorhofflimmerns auf eine multifaktorielle Wechselwirkung zwischen Triggern sowie arrhythmogenem kardialen Substrat zurückgeführt werden⁽¹⁸⁾. Häufig erfolgt die Auslösung des Vorhofflimmerns durch eine verstärkte elektrische Aktivität in der Kardiomyozytenhülle der Pulmonalvene. Einzelne elektrische Foci (vorrangig die Pulmonalvene, jedoch gelegentlich auch die Wand des rechten und linken Vorhofes, das interatriale Septum, der Koronarsinus oder die Vena cava superior) haben schnell entladene, elektrische Potentiale, welche eine irreguläre elektrische Aktivität auslösen, wodurch das Flimmern verursacht wird. Eine zentrale Rolle nimmt jedoch die Pulmonalvene ein, da die dortigen Kardiomyozyten eine Schrittmacher-ähnliche Aktivität entwickeln können. Diese lösen nicht nur spontane Depolarisationen aus, sondern sind auch für Mikro-Reentry-Kreisläufe verantwortlich^(19, 20). Als weiterer Pathomechanismus wird angenommen, dass wenn eine fokale ektope Erregung bzw. solche schnellen lokalen Reentries auf vulnerables Substrat treffen, Vorhofflimmern aufrechterhalten werden kann. Die Erregung scheint in Form einer spiralförmigen Welle vorangetrieben zu werden, welche als Rotor beschrieben wird⁽¹⁸⁾. Zusätzlich scheint eine erhöhte parasymphatische Aktivität Vorhofflimmern zu begünstigen. Autonome, parasymphatische Fasern innervieren die Vorhöfe. Diese können unterschiedlich beeinflusst werden. Einerseits durch erhöhten Vagotonus oder angeborene Herzfehler, andererseits z.B. durch Erkrankungen der Mitralklappen, wodurch ein erhöhter Druck im linken Atrium zu einer Dehnung dessen führt. Dies unterstützt die elektrische Aktivität der Pulmonalvene, was im Verlauf zu Vorhofflimmern führen kann. Anhand dieser pathophysiologischen Gedanken wurde die Pulmonalvenenisolation als Therapie etabliert⁽¹⁹⁾. Die „multiple-wavelet“-Hypothese wiederum besagt, dass in den Vorhöfen viele kleine, chaotische Wellen elektrischer Aktivität eine Störung in der Vorhofaktivität verursachen. Ab einem bestimmten Ausmaß kann dies zu einer anhaltenden Arrhythmie führen^(19, 21).

Innerhalb von Tagen bis Wochen kommt es zu einem elektrophysiologischen, kardialen Remodelling. Dabei entsteht ein verändertes Verhältnis der jeweiligen Ionenkanäle, wodurch eine Verkürzung des Aktionspotentials sowie der Refraktärperiode entsteht. Dies wiederum fördert das Fortbestehen des Vorhofflimmerns⁽¹⁸⁾. Anhaltendes Vorhofflimmern kann zusätzlich zu einer Vorhoferweiterung, Hypertrophie und Fibrosierung, im Sinne eines strukturellen kardialen Remodellings, führen. Unterstützt wird dies u.a. von anderen Risikofaktoren, wie z.B. arterieller Hypertonus, koronare

Herzkrankheit und andere Komorbiditäten. Dieser Prozess bezieht sich auf einen Zeitraum von Monaten bis Jahre. Dadurch wird eine anhaltende Arrhythmogenität begünstigt, weshalb bei entsprechender Dauer wiederum ein persistierendes Vorhofflimmern resultieren kann^(18, 19).

1.1.4 Endotheliale Dysfunktion

Das Endothel hat verschiedene physiologische Funktionen, insbesondere die Regulation der Homöostase der Gefäßwände. Dazu gehören beispielsweise die Regulation des Blutdrucks, u.a. über die Bildung von NO, um einen relaxierten Gefäßtonus und ein geringes oxidatives Stresslevel zu ermöglichen. Darüber hinaus hat es Einfluss auf die Hemmung/Aktivierung von Gerinnungsprozessen, Erhaltung der Fließfähigkeit des Blutes, die Beteiligung an Entzündungsvorgängen und der Angiogenese. Die Endotheldysfunktion beschreibt einen Zustand der reduzierten Anpassungsfähigkeit. Charakterisiert wird dies durch eine verschlechterte endothel-bedingte Vasodilatation (aufgrund einer reduzierten NO-abhängigen Gefäßdilatation), eine vermehrte Expression adhäsiver Moleküle, eine vermehrte Synthese proinflammatorischer und prothrombotischer Substrate sowie erhöhtem oxidativem Stress⁽²²⁾.

Vorhofflimmern gilt als Risikofaktor für die endotheliale Dysfunktion, da u.a. erniedrigte NO-Spiegel beobachtet wurden. Zudem wird eine Verschlechterung der dilatativen Fähigkeiten begünstigt. Zurückzuführen ist dies einerseits auf begleitende Komorbiditäten des kardiovaskulären Systems, andererseits durch strukturelle Umbauprozesse, die aus dem Vorhofflimmern resultieren können. Eine Beeinträchtigung des acetylcholinvermittelten Blutflussanstieges wird ebenso als Komplikation beschrieben⁽⁸⁾. Die flussvermittelte Dilatation ist ein Indikator für die endotheliale Funktion und ist bei Vorhofflimmern beeinträchtigt⁽²³⁾. Unterhalten wird dies durch eine insgesamt beeinträchtigte Flusseigenschaft. Im Vorhof wird ein turbulenter Fluss verursacht, weshalb - hinsichtlich des veränderten Scherstress - das Dilatationsverhalten der Blutgefäße verändert ist. Dies ist auf die veränderte NO-Ausschüttung zurückzuführen. Außerdem sondert der linke Vorhof NO ab. Diese Funktion kann infolge einer irregulären Vorhofkontraktion jedoch gestört sein⁽⁸⁾. Darüber hinaus kommt es zu einer vermehrten Entzündungsreaktion aufgrund inflammatorischer Zellen, die wegen des Endothelschadens aktiviert werden und wiederum mittels proinflammatorischer Aktivität die Endothelfunktion beeinflussen^(8, 23). Zusätzlich geht Vorhofflimmern mit einem prothrombotischen Zustand einher, wobei nachgewiesen werden konnte, dass Zeichen

der vermehrten Koagulabilität, im Sinne erhöhter Spiegel von Plasma Fibrinogen, von Willebrand Faktor oder D-Dimeren, bestehen⁽⁹⁾. Motoki et al. fanden bei Patient*innen mit paroxysmalen Vorhofflimmern, während der Nicht-Vorhofflimmern-Phase (u.a. im Sinusrhythmus), einen Zustand der Hyperkoagulabilität im linken Atrium vor. Dies könne laut den Autoren eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Thrombembolien darstellen⁽²⁴⁾.

Zur Bestimmung der endothelialen Funktion wurde u.a. das Verfahren der reactive hyperemia peripheral arterial tonometry, kurz RH-PAT, etabliert. Dabei handelt es sich um ein nicht-invasives Messverfahren unter Zuhilfenahme eines speziellen Gerätes. An beiden Fingern wird dabei mittels eines Drucks von ca. 70mmHg eine Puls Amplitude bestimmt, die als Ausgangswert fungiert. Anschließend wird an einem Arm eine Blutdruckmanschette auf bis zu 200mmHg für ca. fünf Minuten angelegt. Diese wird allmählich abgelassen. Dabei werden in regelmäßigen Abständen Messungen, u.a. der Anstieg der Pulsamplitude des hyperämischen Fingers, an beiden Fingern abgeleitet. Anschließend wird mittels eines bestimmten Algorithmus ein Index errechnet (RH-PAT Index bzw. RHI)^(9, 25). In einer Studie von Okawa et al. unterschied sich der RHI zwischen den gesunden Kontrollen und Patient*innen mit paroxysmalen Vorhofflimmern signifikant, wobei beide Gruppen im Sinusrhythmus waren⁽²⁵⁾. Matsue et al. kamen zu einem vergleichbaren Ergebnis und deuteten an, dass die endotheliale Dysfunktion unabhängig von der Dauer von Vorhofflimmerepisoden auftreten könne. Zudem scheinen Patient*innen mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine vergleichbare Einschränkung der Endotheldysfunktion aufzuweisen, wie diejenigen mit permanentem bzw. persistierendem Vorhofflimmern⁽⁹⁾. Eine Verbesserung der Dysfunktion konnte jedoch u.a. nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus durch Katheterablation nachgewiesen werden⁽²⁵⁻²⁷⁾.

Somit scheint Vorhofflimmern einen multifaktoriellen Einfluss auf die endotheliale Funktion zu besitzen.

1.1.5 Mikrozirkulationsstörungen

Vorhofflimmern scheint auch einen Einfluss auf die Mikrozirkulation zu haben. Elbers et al. untersuchten die sublinguale Mikrozirkulation mittels Sidestream Dark Field Imaging - einem lichtbasierten, nicht-invasivem Messverfahren - vor und nach elektrischer Kardioversion bei Vorhofflimmern. Es konnte gezeigt werden, dass nach erfolgreicher Konversion in den Sinusrhythmus eine Verbesserung der Mikrozirkulation der kleinen und

großen Mikrogefäße vorlag. Diese Beobachtung war zudem unabhängig vom Blutdruck, der sich nicht wesentlich änderte. Demnach soll die Organperfusion nicht ausschließlich anhand gebräuchlicher hämodynamischer Parameter eingeschätzt werden⁽⁶⁾. Quast et al. konnten zudem eine Verbesserung der peripheren Mikrozirkulation nach erfolgreicher Kardioversion aufzeigen. Nachgewiesen wurde dies mittels NIRS-Messung der regionalen Sauerstoffsättigung der Füße. Dort zeigte sich nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus eine signifikante Zunahme der regionalen Sauerstoffsättigung, ohne dass beispielsweise der Knöchel-Arm-Index verbessert werden konnte⁽⁷⁾.

Demzufolge scheint Vorhofflimmern einen negativen Einfluss auf die Mikrozirkulation zu haben.

1.1.6 Einfluss von Vorhofflimmern auf die cerebrale Funktion

Vorhofflimmern geht mit zwei hämodynamischen Veränderungen einher. Einerseits ist das Herzzeitvolumen reduziert, andererseits besteht eine Schlag-zu-Schlag-Schwankungsbreite. Beides kann zu einer cerebralen Minderperfusion führen⁽⁵⁾. In einer Studie von Wutzler et al. konnte mittels NIRS-Messung die unmittelbare Verbesserung der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus dargestellt werden⁽²⁸⁾. Efimova et al. konnten zeigen, dass nach Ablation und Implantation eines permanenten Schrittmachers eine Verbesserung der Hirnperfusion und eine Verbesserung der kognitiven Funktion innerhalb von 3 Monaten möglich war⁽²⁹⁾. Zusätzlich scheint eine eher niedrige oder hohe Ventrikelfrequenz (< 50 oder > 90/min) bei älteren Patient*innen mit Vorhofflimmern ein hohes Risiko für die Entwicklung einer dementiellen Erkrankung bzw. kognitiven Verschlechterung darzustellen - unabhängig von Schlaganfallereignissen⁽³⁰⁾.

Sowohl Vorhofflimmern, als auch dementielle Erkrankungen werden in Zusammenhang mit einem proinflammatorischen Zustand und pathologischer Veränderung der Gefäße gebracht, sodass auch diesbezüglich eine gegenseitige Beeinflussung vermutet werden kann^(5, 23, 31).

Die cerebrale Mikroangiopathie scheint ebenso wie Vorhofflimmern mit einer endothelialen Dysfunktion vergesellschaftet zu sein^(8, 32). Nach Aldrugh et al. wird unter Zusammenschau verschiedener Studien postuliert, dass die cerebrale Mikroangiopathie und Vorhofflimmern gemeinsam zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktion bis hin zur Demenzentwicklung führen können⁽⁵⁾.

Stefansdottir et al. konnten bei Patient*innen mit Vorhofflimmern unabhängig von Schlaganfällen ein geringeres Gesamtgehirnvolumen nachweisen. Dieser Effekt zeigte sich auch nach Anpassung der höheren Prävalenz für kardiovaskuläre Risikofaktoren⁽³³⁾. Darüber hinaus konnten Knecht et. al zeigen, dass Patient*innen mit Vorhofflimmern und ohne vorangegangenen Schlaganfall insbesondere ein geringeres hippocampales Volumen aufwiesen. Zudem war die Fähigkeit der exekutiven Funktion, der Erinnerung, des Lernens sowie der Aufmerksamkeit schlechter⁽³⁴⁾. Vorhofflimmern scheint demnach, auch unabhängig von Schlaganfallereignissen, zu einer Beeinträchtigung der cerebralen Funktion zu führen⁽³⁵⁾.

1.1.7 Therapeutische Maßnahmen bei Vorhofflimmern

Patient*innen mit Vorhofflimmern haben ein erhöhtes Schlaganfallrisiko bzw. Risiko für thrombembolische Ereignisse. Zur Risikostratifizierung bezüglich des Nutzens einer Therapie mittels Antikoagulanzen wurde der CHA2DS2-VASc-Score etabliert. Dieser setzt sich zusammen aus folgenden Kategorien und Punkten: links-ventrikuläre Dysfunktion/Herzinsuffizienz (ein Punkt), arterieller Hypertonus (ein Punkt), Alter (>75 Jahre zwei Punkte), Diabetes mellitus (ein Punkt), stattgehabter Schlaganfall oder TIA (zwei Punkte), vaskuläre Erkrankungen, wie z.B. pAVK, Herzinfarkt etc. (ein Punkt), Alter (65-74 Jahre ein Punkt) und Geschlecht (weiblich = ein Punkt). Der Nutzen einer Antikoagulation besteht bei einem Score von einem Punkt für Männer und zwei Punkten bei Frauen, wobei das Risiko für eine potentielle Blutung und der Patient*innenwunsch mit einbezogen werden sollten⁽¹³⁾. Zur Auswahl stehen Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Phenprocoumon oder Warfarin) und Nicht-Vitamin-K-Antagonisten. Diese werden wiederum unterschieden in direkte Thrombininhibitoren (Dabigatran) oder Faktor-Xa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban)⁽¹³⁾.

Zur Frequenzkontrolle eingesetzte Medikamente sind β -Blocker, Calciumkanalblocker des Nicht-Dihydropyridin-Typs, Digitalis und Amiodaron, wobei das Ziel eine Frequenz < 110 Schläge je Minute ist⁽¹³⁾.

Um eine Rhythmuskontrolle zu erreichen, können verschiedene Maßnahmen ergriffen werden. Einerseits gibt es die Möglichkeit zur elektrischen Kardioversion. Andererseits können in der Akutphase Medikamente zum Einsatz kommen. Patient*innen mit struktureller Herzerkrankung können, z.B. mittels Amiodaron, therapiert werden. Bei fehlender struktureller Herzerkrankung können Flecainid und Propafenon verwendet werden. Eine Besonderheit stellt das „Pill in the Pocket“ Prinzip dar, bei dem

Patient*innen mit paroxysmale Vorhofflimmern und unregelmäßigen, jedoch symptomatischen Episoden eine eigenständige orale Bolustherapie durchführen können⁽¹³⁾. Für eine antiarrhythmische Langzeittherapie kommen u.a. Amiodaron, Dronedaron, Flecainid und Propafenon in Frage. Andere Medikamente, wie z.B. Sotalol, sollten bestimmten Situationen vorgehalten werden, da das zuletzt genannte Präparat beispielsweise ein relevantes Risiko für Torsade de Pointes birgt. Zudem sollte generell die Kombination von antiarrhythmischen Medikamenten vermieden werden, welche die QT-Zeit verlängern können⁽¹³⁾. Als invasives Verfahren zur Rhythmuskontrolle steht die Ablation des AV-Knotens und begleitende Therapie mittels Schrittmacher zur Verfügung, wenn die medikamentöse Therapie zur Frequenz- und Symptomkontrolle nicht ausreichend ist⁽¹³⁾.

Einen großen Stellenwert in der aktuellen Therapie nimmt die Katheterablation ein. Diese kommt meist als zweite Therapiestufe in Frage, wenn eine antiarrhythmische medikamentöse Therapie gescheitert ist. Hierbei zeigt sich bei Patient*innen mit symptomatischem Rezidiv eines Vorhofflimmerns, trotz antiarrhythmischer medikamentöser Therapie, ein besseres Outcome bezüglich des Erhaltens eines Sinusrhythmus⁽¹³⁾. Das bestevaluierte Verfahren stellt dabei die Pulmonalvenenisolation dar, wobei Rezidive nicht auszuschließen sind, weshalb die Wiederholung der Prozedur notwendig werden kann. Die Wiederherstellung des Sinusrhythmus gelingt bei bis zu 70 Prozent der Patient*innen mit paroxysmalem und 50 Prozent mit persistierendem Vorhofflimmern. Ein besseres Ergebnis wird v.a. dann erzielt, wenn die Patient*innen verhältnismäßig jünger sind und keine hochgradige strukturelle Herzerkrankung aufweisen. Zu den Komplikationen gehören u.a. das Auftreten von Schlaganfall/TIA (< ein Prozent), die Herzbeutelamponade (ein bis zwei Prozent), die Pulmonalvenenstenose und die Ausbildung einer atrio-ösophagealen Fistel⁽¹³⁾.

1.2. Flugreisebedingungen

Der Anteil an Sauerstoff in der Luft auf Meeresniveau beträgt ca. 21 Prozent. Der restliche Anteil besteht nahezu vollständig aus Stickstoff. Der atmosphärische Druck beträgt ca. 100 kPa (760 mmHg). Dieser verringert sich jedoch mit zunehmender Höhe. Daltons Gesetz besagt, dass der Druck, der von einem Gemisch nicht-reagierender Gase ausgeht, der Summe der einzelnen Gaskomponenten entspricht. Bei ca. 3000 m Höhe herrscht noch ein Sauerstoffpartialdruck von ca. 13,3 kPa. Bei 8900 m beträgt dieser jedoch lediglich 6,2 kPa. Somit fällt der Sauerstoffpartialdruck mit zunehmender Höhe.

Die Reiseflughöhe beträgt ca. 6500 m bis 13500 m.⁽³⁶⁾ Ohne eine Adaptation des Kabinendrucks wäre eine Flugreise somit nicht möglich. Dementsprechend wird der Kabinendruck entsprechend einer Druckhöhe von maximal 2438 m (8000 ft) angepasst, damit Flugreisende und Kabinenpersonal keiner bedrohlichen Hypoxie ausgesetzt werden^(10, 36). Der Sauerstoffanteil der Luft in der Druckhöhe von 2438 m entspricht ca. 15 Prozent Sauerstoff in Meereshöhe⁽¹⁰⁾. Somit herrscht eine hypobare hypoxische Umgebung. Entsprechend dieser Druckhöhe entspricht der PaO₂ ca. 62 – 67 mmHg und die SpO₂ beträgt ca. 90 – 93 %⁽³⁶⁾.

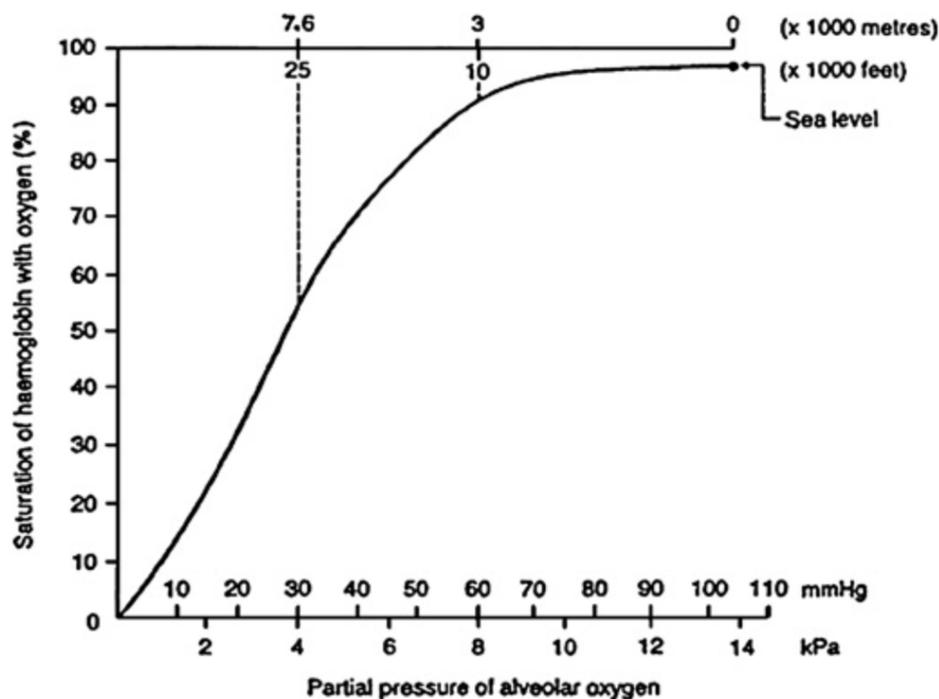


Abbildung 4 Sauerstoffdissoziationskurve (unten - alveolärer Sauerstoffpartialdruck; links - prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins; oben - Höhe in Meter und Fuß) (nach Smith et al.⁽³⁶⁾).

1984 wurde von Gong et al. der sogenannte Hypoxia-Altitude Simulation Test (HAST) entwickelt. Dabei wurde der Einfluss eines hypoxischen Gasgemisches auf die kardiopulmonale Reaktion von Proband*innen mit chronischer Bronchitis oder Emphysem untersucht. Im Versuchsaufbau wurde einerseits die Auswirkung von Raumluft und andererseits die eines hypoxischen Gasgemisches mit 15,1 Prozent Sauerstoffanteil untersucht, um eine entsprechende Höhe von 2438 m bzw. 8000 ft zu simulieren. Appliziert wurde das Gas über einen Zeitraum von 20 Minuten. Im Vergleich zur Raumluft (PaO₂ in mmHg 69 ± 1,6; SpO₂ in % 94 ± 0,4) waren unter 15,1 %

Sauerstoffapplikation sowohl PaO_2 ($48 \pm 1,1$) als auch SpO_2 ($83 \pm 1,0$) signifikant reduziert. Zusätzlich zeigte sich eine geringe Hyperventilation und ein Anstieg der Herzfrequenz. Außerdem wiesen 10 von 22 Proband*innen vermehrt supra- und ventrikuläre Extrasystolen auf. Eine signifikante Veränderung des systolischen und diastolischen Blutdruckes lag nicht vor. Als Limitation wurde die fehlende Simulation des hypobaren Luftdrucks angesehen, da lediglich die F_iO_2 angepasst wurde⁽³⁷⁾. Der HAST kann u.a. zur Abschätzung einer Sauerstoffsupplementation während einer Flugreise genutzt werden. Sollte unter Inhalation eines hypoxischen Gases mit 15 prozentigem Sauerstoffanteil ein $\text{PaO}_2 < 50$ mmHg oder eine $\text{SpO}_2 < 85$ % nachgewiesen werden, so wird die Zufuhr von Sauerstoff empfohlen⁽¹⁰⁾.

1.3. Die kardiale Elektrophysiologie und das EKG

Schrittmacherzellen des Sinusknotens, welcher sich in der oberen hinteren Wand des rechten Atriums befindet, erzeugen ein Aktionspotential. Dieses breitet sich über das rechte Atrium zum AV-Knoten aus. Unterhalb des AV-Knotens befindet sich das His-Bündel, welches sich in den rechten und linken Tawara-Schenkel aufteilt. Der Linke bildet zusätzlich einen anterioren und posterioren Faszikel aus. Von dort erfolgt eine weitere Verzweigung in einzelne Purkinje-Fasern, die schließlich im Ventrikelmyokard enden. Entlang dieser Strukturen erfolgt die elektrische Ausbreitung des Aktionspotentials des Herzens⁽³⁸⁾.

Die elektrische Aktivität des Herzens kann mithilfe des EKG visualisiert werden. Heutzutage wird das EKG standardmäßig als 12-Kanal-EKG abgeleitet, wobei die Anlage der ableitenden Elektroden standardisiert erfolgt. Die Veränderungen der elektrischen Aktivität, im Sinne von De- und Repolarisation, können so dargestellt werden. Das EKG nimmt hierbei jedoch nur die Veränderung der Spannung wahr, nicht die absolute Spannung. Wenn das Herz vollkommen de- oder repolarisiert ist, zeigt sich eine isoelektrische Linie aufgrund der fehlenden Spannung⁽³⁸⁾.

Die P-Welle entspricht der Vorhoferregung und stellt die Depolarisation des Vorhofes vom Sinusknoten bis hin zum AV-Knoten dar. Die Dauer sollte 110 ms nicht überschreiten. Der QRS-Komplex stellt die Depolarisation des Ventrikelmyokards dar und sollte nicht länger als 120 ms andauern. Die PQ-Zeit entspricht der Dauer von Beginn der Vorhoferregung bis zum Beginn der Erregung des Ventrikelmyokards und stellt somit u.a. die Überleitungszeit durch den AV-Knoten dar. Eine normale PQ-Zeit dauert ca. 120 bis

200 ms. Die T-Welle symbolisiert die ventrikuläre Repolarisation. Veränderungen der T-Welle können mit einer myokardialen Ischämie zusammenhängen. Die QT-Zeit stellt die Dauer der De- und Repolarisation des Ventrikelmyokards dar^(38, 39). Da diese jedoch u.a. abhängig von der Herzfrequenz ist, kann eine dementsprechende Korrektur erfolgen, z.B. mit Hilfe der Bazett-Formel⁽⁴⁰⁾. Eine Verlängerung der QTc erhöht das Risiko für Torsade de Pointes, ventrikuläre Tachyarrhythmie und plötzlichen Herztod⁽⁴¹⁾. Genderspezifisch betrachtet gilt bei Männern eine QTc von 350 bis 450 ms als normal und für Frauen eine QTc von 360 bis 460 ms⁽⁴²⁾.

Eine Verlängerung der QT-Zeit kann einerseits mit einer Verzögerung der myokardialen Repolarisation assoziiert sein, andererseits kann generell eine Verlängerung des Aktionspotentials vorliegen⁽⁴³⁾. Zur weiteren Differenzierung, im Sinne von regionalen Unterschieden der ventrikulären Repolarisation, wurde die QT-Dispersion als entsprechender Marker untersucht. Die QTd berechnet sich aus der Differenz der kürzesten von der längsten QT-Zeit⁽⁴⁴⁾. In einigen Studien konnte eine erhöhte QTd mit einer erhöhten Rate ventrikulärer Arrhythmien assoziiert werden⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾, wobei nicht jede Studie zu diesem Ergebnis kommt⁽⁴⁸⁾. Dennoch nimmt die QT eine relevante Position in der aktuellen Frage nach Prädiktoren für kardiale Arrhythmien ein. Bezüglich der QTd kann möglicherweise ein Wert von ≤ 50 ms als normal eingestuft werden^(43, 49).

Die TpTe bezeichnet den Abschnitt von der Spitze der T-Welle bis zu deren Ende. Sie stellt die transmurale Dispersion der Repolarisation dar⁽⁵⁰⁾. Eine Verlängerung dieses Intervalls kann u.a. mit einem erhöhten Risiko für kardiale Arrhythmien oder plötzlichem Herztod einhergehen^(51, 52). Für Frauen kann möglicherweise eine TpTe größer als 110 ms als erhöht betrachtet werden⁽⁵³⁾. In einer Meta-Analyse von 33 Studien, wobei der Anteil der Männer bei ca. 69 % lag, konnte ein durchschnittlicher Cut-Off-Punkt der TpTe von 103 ± 17 ms ermittelt werden⁽⁵¹⁾. Analog zur QTc kann für die TpTe ebenso eine Frequenzkorrektur vorgenommen werden, welche die Vorhersagefähigkeit etwaiger Ereignisse verbessern soll^(54, 55). Eine TpTec von mehr als 90 ms zeigte u.a. ein dreifach erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herzstillstand und kann demnach potentiell als erhöht betrachtet werden⁽⁵⁴⁾.

Die TpTed lässt sich entsprechend der QTd als Differenz der kürzesten von der längsten TpTe berechnen. Sie kann als Variation der Dispersion der Repolarisation der verschiedenen Regionen des Ventrikelmyokards aufgefasst werden⁽⁵⁶⁾. Eine Erhöhung der TpTed stand u.a. bei Patient*innen mit vasospastischer Angina oder Brugada-Syndrom in Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für maligne Arrhythmien bzw.

plötzlichen Herztod^(56, 57). In einer Meta-Analyse zur Risikostratifikation bei Patient*innen mit Brugada-Syndrom traten vermehrt ventrikuläre Arrhythmien oder plötzlicher Herztod bei Patient*innen auf, deren TpT_{ed} im Durchschnitt ca. 41 ms betrug. Im Vergleich dazu traten bei einer TpT_{ed} von ca. 30 ms weniger Ereignisse auf. In drei untersuchten Studien konnte hingegen kein signifikanter Unterschied bezüglich der TpT_{ed} und kardialer Ereignisse dargestellt werden. In Anbetracht aller Ergebnisse zeigte sich jedoch, dass die TpT_{ed} signifikant höher in der Gruppe mit kardialen Ereignissen war, als in der Gruppe ohne entsprechenden Befund. Die durchschnittliche Differenz der Mittelwerte lag bei ca. 8 ms⁽⁵⁷⁾. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der aktuellen Studienlage kann somit a.e. festgehalten werden, dass das Risiko für kardiale Arrhythmien und plötzlichen Herztod mit einer erhöhten TpT_e, TpT_{ec} und TpT_{ed} vergesellschaftet ist, jedoch bis dato kein konkreter Grenzwert besteht.

1.4. Auswirkung von Hypoxie auf das Herz-Kreislauf-System und die kardiale Elektrophysiologie

Smith et al. werteten verschiedene Studien bezüglich des Einflusses von Hypoxie auf das Herz-Kreislauf-System aus. Zusammenfassend wurde geschildert, dass nur ein geringer bzw. vorübergehender Einfluss unter Hypoxie vorhanden ist, der sich als Anstieg der Herzfrequenz, Reduktion des systemischen Widerstandes mit erhöhtem Herzzeitvolumen und vermehrter Durchblutung der Koronararterien äußert⁽³⁶⁾.

Kujanik et al. ließen 20 gesunde Männer im Alter von 50 bis 64 Jahren mit einer Seilbahn von einer Starthöhe von 898 m auf eine Höhe von 2632 m - und somit vergleichbar zur Druckhöhe während eines Fluges - transportieren. Dabei zeigte sich ein Anstieg von supra- und ventrikulären Extrasystolen⁽⁵⁸⁾. In einer anderen Studie wurde mittels Druckkammer eine Höhe von bis zu 8848 m simuliert - entsprechend der Höhe des Mt. Everest. Dort zeigten sich unter der resultierenden Hypoxie, mit einer SpO₂ von bis zu 49 %, keine EKG-Veränderungen bezüglich einer Ischämie oder Arrhythmie bei gesunden jungen Männern⁽⁵⁹⁾. Woods et al. ließen bei neun gesunden, jungen Männern Event-Recorder implantieren. Anschließend erfolgte ein Aufstieg auf mindestens 5600 m. Die Maximalhöhe von 6325 m wurde von zwei Teilnehmern erreicht. Bei allen Probanden konnten eine nächtliche Sinusarrhythmie nachgewiesen werden. Bei einer Höhe von 4500m, einer SpO₂ von 76 % und nach einer Phase der deutlichen Anstrengung trat zudem einmalig selbstlimitierendes Vorhofflattern auf⁽⁶⁰⁾.

Tobushi et al. machten in einem Case Report die Beobachtung, dass ein ausgeprägtes Schlaf-Apnoe-Syndrom - mit konsekutiver Apnoe und einer in Folge dessen auftretenden Hypoxie - das rezidivierende Auftreten von selbstlimitierenden Vorhofflimmerepisoden bei einer Patientin mit paroxysmalem Vorhofflimmern begünstigte. Unter entsprechender CPAP-Therapie waren die initial von der Patientin berichteten Palpitationen rückläufig⁽⁶¹⁾. Zwar ist die Aussagekraft stark limitiert, da es sich um eine Einzelfallbeobachtung handelt, jedoch konnte hier der potentielle Einfluss von Hypoxie auf die Provokation von Vorhofflimmern beschrieben werden. Andererseits muss der Einfluss der Aktivierung des sympathischen Systems, entsprechend der Apnoe, miteinbezogen werden. Patient*innen mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom, die adäquat mittels CPAP therapiert wurden, zeigten ein reduziertes Auftreten von Vorhofflimmern innerhalb eines Jahres im Vergleich zu denen, die keine entsprechende Therapie erhielten⁽⁶²⁾. In der Literatur wird der Zusammenhang zwischen Schlafapnoe-Syndromen und Vorhofflimmern bereits diskutiert, wobei ein Einfluss von Hypoxie als Trigger für Vorhofflimmern vermutet wird. Schlaf-Apnoe-Syndrome schienen dabei kein deutliches Risiko für Vorhofflimmern darzustellen, soweit keine schwerwiegende Hypoxie vorlag⁽⁶³⁾.

In einer Studie zum Einfluss von Hypoxie bei Bergwanderern, bei Höhen bis zu 5710m im Vergleich zum Meeresniveau, konnte eine erhöhte Herzfrequenz sowie eine Verlängerung der QTc festgestellt werden⁽⁶⁴⁾.

Roche et al. untersuchten den Einfluss von akuter Hypoxie durch Inhalation eines hypoxischen Gasgemisches mit elf Prozent Sauerstoffanteil auf die QT-Zeit gesunder Erwachsener. Die Inhalation erfolgte über 15 Minuten. Die QTc war dabei am Ende der hypoxischen Phase im Vergleich zur Normoxie signifikant erhöht. Zusätzlich zeigte sich eine lineare Beziehung zwischen Sauerstoffsättigung und QTc⁽⁶⁵⁾.

Öztürk et al. untersuchten den Einfluss von Hypoxie auf die QTd gesunder Piloten mittels einer hypobaren Kammer und resultierender hypobarer Hypoxie. Dort konnte zwar eine Veränderung der QTd, jedoch nicht der QTdc nachgewiesen werden. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass bezüglich dieser Studie kein eindeutiger Zusammenhang zwischen QTd und Prädisposition für arrhythmogene Ereignisse nachgewiesen werden konnte⁽⁶⁶⁾. In einer anderen Studie an gesunden jungen Probanden zeigte sich wiederum unter Hypoxie (SpO₂ 75 bis 80 %), nach Inhalation eines Sauerstoffgemisches, eine Verlängerung der QTdc, wobei die QTc unbeeinflusst blieb⁽⁶⁷⁾. Eine weitere Untersuchung, diesmal jedoch an Patient*innen mit pulmonaler Vorerkrankung, zeigte ebenso keinen Einfluss auf die QTc nach Inhalation eines Gases

mit 15 prozentigem Sauerstoffanteil. Zudem traten weder vermehrt Arrhythmien noch Anzeichen für Ischämie im EKG auf. Diskutiert wurde hierbei die Adaptierung der Patient*innen an chronisch hypoxische Zustände bzw. ein medikamentöser Einfluss der bestehenden Therapie⁽⁶⁸⁾.

Verschiedene Studien untersuchen den Einfluss von Hypoxie bei gesunden Proband*innen⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾ und pulmonal vorerkrankten Patient*innen^(10, 68, 69) auf die kardiale Erregung und Repolarisation. Dabei besteht abschließend ein inhomogenes Ergebnisfeld bezüglich des Einflusses auf die jeweiligen QT-Parameter. Allerdings bleibt aktuell der potentielle Einfluss von Hypoxie, z.B. während Flugreisen, auf Patient*innen mit Vorhofflimmern noch weitestgehend unbeschrieben.

1.5. cerebrale Oxygenierung und Hypoxie

Die cerebrale Sauerstoffsättigung wird u.a. beeinflusst durch den cerebralen Blutfluss (CBF), die arterielle Oxygenierung und den cerebralen Stoffwechsel⁽⁷⁰⁾. Der CBF ist abhängig von der Oxygenierung des Blutes. Im Falle einer Hypoxie kommt es infolge einer Vasodilatation zu einer Erhöhung des CBF, um die Sauerstoffversorgung des Gehirns zu gewährleisten⁽⁷¹⁾. Dies kann u.a. auf eine erhöhte neuronale Aktivität zurückgeführt werden. Zwar steigt der Sauerstoffverbrauch der entsprechenden Region an, jedoch ist das Sauerstoffniveau insgesamt tendenziell erhöht, da der CBF zunimmt. Somit erhöht sich der Anteil des oxygenierten Hämoglobins, während sich der des desoxygenierten Hämoglobins reduziert⁽⁷²⁾. Villringer et al. konnten dies unter Durchführung kognitiver Aufgaben oder visueller Stimuli in der jeweiligen kortikalen Region nachweisen⁽⁷³⁾. Auf diese Weise kann mittels NIRS die neuronale Aktivität kortikaler Regionen anhand der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung abgeschätzt werden⁽⁷²⁾. Die regionale Sauerstoffsättigung ist der Quotient aus der Konzentration des oxygenierten Hämoglobins durch die Gesamthämoglobinkonzentration. Die Gesamthämoglobinkonzentration stellt dabei die Summe der Konzentration des oxy- und des desoxygenierten Hämoglobins dar. Diese kann zudem als Korrelat des cerebralen Blutvolumens herangezogen werden. Die Differenz der Hämoglobinkonzentrationen wiederum bildet den CBF ab⁽⁷⁴⁾.

Subudhi et al. konnten zeigen, dass sowohl unter normobarer als auch unter hypobarer Hypoxie eine beeinträchtigte cerebrale Autoregulation vorliegt. Letztere scheint jedoch keine große Rolle in der Ausprägung einer akuten Höhenkrankheit zu spielen^(75, 76). Iwasaki et al. konnten unter normobarer Hypoxie bei einem 15 prozentigen

Sauerstoffanteil des Gasgemisches ebenso eine Beeinträchtigung der cerebralen Autoregulation nachweisen, welche zu einer Instabilität des CBF führen kann⁽⁷⁷⁾. Imray et al. zeigten, dass unter körperlicher Anstrengung sowie zunehmender Höhe (und somit progredienter Hypoxie) eine deutliche Reduktion der cerebralen Oxygenierung auftrat⁽⁷⁰⁾. Subudhi et al. untersuchten zudem den Einfluss von körperlicher Belastung unter Hypoxie auf die cerebrale Oxygenierung. In einer Studie wurde bei elf gesunden Probanden der Einfluss von hypobarer Hypoxie unter zunehmender bis hin zu maximaler Belastung analysiert. Unter Normoxie und geringer bis moderater Belastung zeigte sich eine Zunahme der cerebralen Oxygenierung und des regionalen cerebralen Blutvolumens. Dies äußerte sich als Zunahme des oxygenierten und totalen Hämoglobins. Vermutet wurde hierbei eine Erhöhung des PaCO₂, aufgrund der körperlichen Belastung, die zu einer cerebralen Vasodilatation führe. Dies resultiere in einer vermehrten Durchblutung mit verbesserter Oxygenierung. Unter milder körperlicher Belastung und Hypoxie zeigte sich eine Reduktion des oxygenierten Hämoglobins und eine Zunahme des desoxygenierten Hämoglobins, wobei das Gesamthämoglobin unverändert blieb. Zusammenfassend führe, so die Autoren, eine hypobare Hypoxie unter maximaler körperlicher Belastung zu einer cerebralen Deoxygenierung⁽⁷⁸⁾. In einem anderen Versuchsaufbau mit dreizehn gesunden Probanden wurde der Einfluss von normobarer Hypoxie auf die cerebrale Oxygenierung untersucht. Bei einer Belastung von 25% der Maximalbelastung zeigte sich unter Hypoxie eine Abnahme des oxygenierten Hämoglobins sowie eine Zunahme des desoxygenierten und Gesamthämoglobins. Die Abnahme der cerebralen Oxygenierung war hierbei vergleichbar zu der nahezu maximalen Belastung unter Normoxie. Bei hoher körperlicher Belastung führe eine Hyperventilation zur Reduktion der PaCO₂, sodass aufgrund einer cerebralen Vasokonstriktion der cerebrale Blutfluss abnimmt⁽⁷⁹⁾. In einer weiteren Arbeit untersuchten Subudhi et al. den Einfluss von (maximaler) körperlicher Belastung unter Norm- und Hypoxie auf die Oxygenierung des frontalen und Motorcortex. Unter Hypoxie zeigte sich eine verstärkte Deoxygenierung als unter Normoxie - korrelierend zum jeweiligen Belastungsniveau. Die Oxygenierung war unter Hypoxie im Motorcortex, prämotorischen Cortex und im präfrontalen Cortex reduziert, wobei letzterer eine größere Deoxygenierung aufwies als die anderen beiden⁽⁸⁰⁾. Eine Veränderung der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung unter hypoxischen Bedingungen bei Patient*innen mit Vorhofflimmern scheint somit aktuell weitestgehend unerforscht zu sein.

1.6. Hypothese der Studie

Aufgrund der einleitend beschriebenen Studienlage wird die Hypothese aufgestellt, dass bei Patient*innen mit Vorhofflimmern, unter milden hypoxischen Umgebungsbedingungen, welche der einer Flugreise entsprechen und bei begleitender, milder körperlicher Belastung, kardiale Repolarisationsstörungen verstärkt auftreten. Zusätzlich wird vermutet, dass Patient*innen mit Vorhofflimmern unter Hypoxie eine stärkere Senkung der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung aufweisen.

Die Fragestellung wurde mit Hilfe eines Hypoxiebelastungstests unter geringer körperlicher Belastung untersucht.

2. Methodik

Die Durchführung der Studie erfolgte am Virchow-Campus des universitätsmedizinischen Klinikums Charité Berlin in der flugmedizinischen Untersuchungsstelle. Die Proband*innenrekrutierung und Durchführung der Versuche erstreckte sich über den Zeitraum von April 2015 bis September 2017.

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin bewilligte die Durchführung dieser Studie (EA2/031/14). Ein positives Datenschutzvotum liegt vor.

Die Teilnehmer*innen wurden im Vorherein umfassend über das Prozedere der Untersuchung aufgeklärt und stimmten dieser freiwillig und schriftlich zu. Eine finanzielle Honorierung für die Teilnahme hat nicht stattgefunden.

2.1. Einschlusskriterien

Teilnahmeberechtigt waren jegliche Personen jedes Geschlechts ab dem 18. Lebensjahr, die einwilligungsfähig waren und die sich einer der beiden unten genannten Kohorten zuordnen ließen.

Der Kontrollgruppe gehörten Personen an, die entweder anamnestisch gesund waren und keine bestehende Herzrhythmusstörung bzw. kardiale Erkrankung aufwiesen, oder im Rahmen der flugmedizinischen Untersuchung ein Flugtauglichkeitszeugnis bzw. dessen Verlängerung ausgestellt bekamen.

Der Patient*innengruppe gehörten Personen an, bei denen ein Vorhofflimmern diagnostiziert wurde. Dabei war es unerheblich, ob sich die Patient*innen zum Zeitpunkt der Einwilligung und Untersuchung im Sinusrhythmus oder im Vorhofflimmern befand. Die Rekrutierung der Patient*innen erfolgte in der rhythmologischen Ambulanz sowie auf den kardiologischen Stationen des Virchow Klinikums der Universitätsmedizin Charité Berlin.

Es bestand kein Einwand gegen eine zusätzliche Teilnahme der Patient*innen an anderen Studien.

2.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Proband*innen, die aufgrund der körperlichen Verfassung nicht in der Lage waren, den Versuch durchzuführen oder bei denen aufgrund schwerer kardiovaskulärer Erkrankungen ein vorzeitiger Abbruch des Versuchs als wahrscheinlich anzusehen war.

2.3. Material

Im Folgenden werden die Materialien, mit denen die Studie durchgeführt wurde, sowie deren Funktionsweise vorgestellt.

2.3.1 Fahrradergometer und EKG

Verwendet wurde ein Fahrradergometer (GE Healthcare eBike Ergometer, Chalfont St. Giles, Großbritannien), mit dessen Hilfe die entsprechende Belastung (Wattzahl) adaptiert werden konnte. Zudem erfolgte parallel die Dokumentation eines 12-Kanal-EKGs (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien), welches mittels der Software CardioSoft (GE Healthcare, Chalfont St. Giles, Großbritannien) digital archiviert wurde.

2.3.2 Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte automatisiert, nicht-invasiv sowie intermittierend mittels Blutdruckmanschette am Oberarm. Konnektiert wurde diese mit einem Monitor (Propaq CS, Welch Allyn, Skaneateles Falls, USA), welcher in regelmäßigen Zeitabständen die Messung durchführte.

Die Manschette bläht sich bis zu einem bestimmten Wert automatisch auf. Der Druck wird anschließend schrittweise reduziert. Die Druckwelle verursacht Oszillationen im Blutgefäß, welche detektiert werden können. Mittels eines Algorithmus kann anhand des Amplitudenverlaufs der systolische und diastolische Blutdruck bestimmt werden⁽⁸¹⁾.

Der MAD wurde anschließend mit der folgenden Formel berechnet: $\text{MAD} = \text{diastolischer Blutdruck} + 1/3 \times (\text{systolischer Blutdruck} - \text{diastolischer Blutdruck})$ ⁽⁸²⁾.

2.3.3 Pulsoxymetrie

Die Pulsoxymetrie wurde mittels Fingerclip durchgeführt, dieser wurde ebenfalls mit dem Monitor (Propaq CS, Welch Allyn, Skaneateles Falls, USA) verbunden.

Mittels Pulsoxymetrie kann nicht-invasiv die arterielle Sauerstoffsättigung gemessen werden. Als physikalische Grundlage dient das Lambert-Beer'sche Gesetz. Dieses beschreibt die Abschwächung der Intensität einer Strahlung (Extinktion) aufgrund der Durchquerung eines Mediums mit einer absorbierenden Substanz in Abhängigkeit von der Konzentration der absorbierenden Substanz, der Schichtdicke sowie des Extinktionskoeffizienten der jeweiligen Substanz⁽⁸³⁾. Entscheidend zur Bestimmung der SpO₂ ist, dass oxygeniertes Hämoglobin und desoxygeniertes Hämoglobin unterschiedliche Absorptionsspektren besitzen. Im Pulsoxymeter sind zwei Lichtdioden

vorhanden. Diese emittieren Licht mit einer Wellenlänge von 660 nm (rot) und 940 nm (infrarot). Hb absorbiert dabei mehr rotes Licht als HbO₂. Bezüglich des infraroten Lichtes absorbiert dagegen HbO₂ mehr als Hb⁽⁸⁴⁾. Die Besonderheit des roten und infraroten Lichtes ist, dass diese Gewebe durchdringen können. Dagegen wird gelbes, grünes und blaues Licht wesentlich von Wasser und Gewebe absorbiert⁽⁸⁵⁾. Das durch den Finger gesendete Licht wird von einer Photodiode an der gegenüber liegenden Seite erfasst. Dort wird dementsprechend die relative Menge des absorbierten roten und infraroten Lichtes ausgewertet, wodurch Rückschlüsse auf die Menge des oxy- und desoxygenierten Hämoglobins gewonnen werden können⁽⁸³⁾.

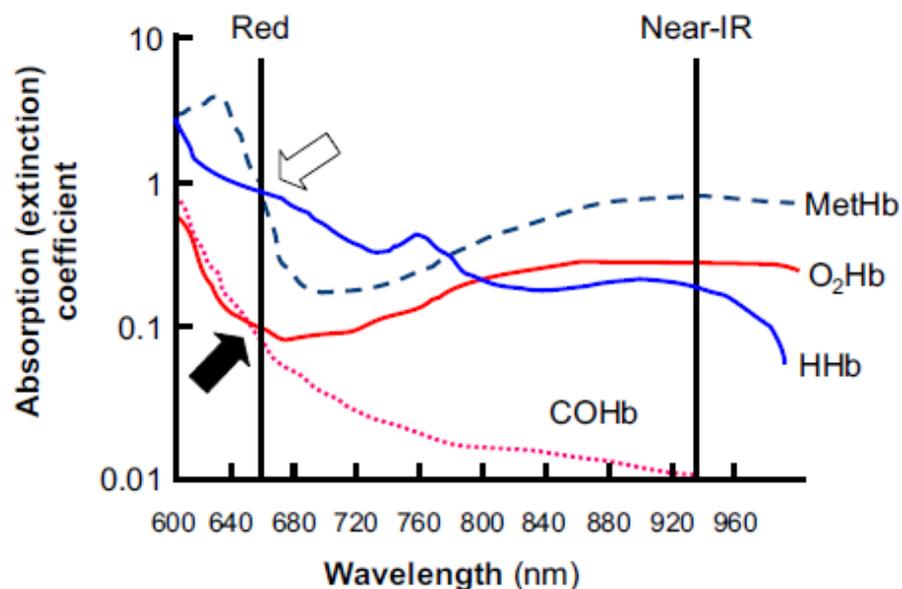


Abbildung 5 Absorptionsspektren der Hämoglobinvarianten (COHb = Carboxyhämoglobin, MetHb = Methämoglobin, O₂Hb = oxygeniertes Hämoglobin, HHb = desoxygeniertes Hämoglobin) (nach Chan et al.⁽⁸³⁾).

Da nur die arterielle Sauerstoffsättigung erfasst werden soll, erfolgt zudem eine Auswertung der Pulsation des arteriellen Blutes. Die Menge des absorbierten roten und infraroten Lichtes schwankt in Abhängigkeit des Herzzyklus. Während das Blutvolumen in der Systole zunimmt, fällt es in der Diastole ab. Im Gegensatz dazu sind das Blutvolumen von Venen und kapillären Gefäßen sowie das Volumen von Haut, Fett etc. konstant. Durch diese Schichten wird eine nicht-pulsatile (direct-current = DC) von einer pulsatilen (alternating-current = AC) Komponente differenzierbar. Das Absorptionsverhältnis dieser beiden Wellenlängen wurde anhand direkter Messungen

der arteriellen Sauerstoffsättigungen bei Freiwilligen empirisch kalibriert. Im Gerät vollzieht ein Algorithmus basierend auf dieser Kalibrierung die Auswertung^(83, 84).

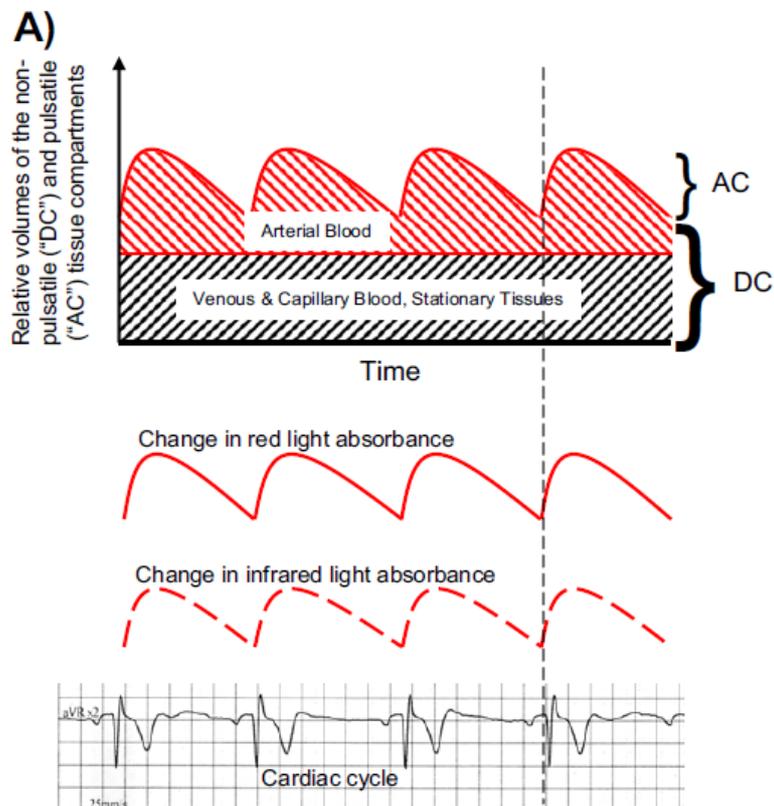


Abbildung 6 Schematisches Diagramm der Lichtabsorption eines Pulsoxymeters. Der QRS-Komplex geht einher mit dem Anstieg des arteriellen Blutvolumens während der Systole. Die Menge des absorbierten roten und infraroten Lichtes des arteriellen Bereiches steigt und fällt ebenfalls mit Systole und Diastole, aufgrund des wechselnden Blutflusses. Der Bereich, in dem sich das Blutvolumen verändert, entspricht dem „alternating current“ Bereich (AC). Dort, wo sich das Volumen nicht verändert, befindet sich der „direct current“ Bereich (DC) (nach Chan et al.⁽⁸³⁾).

2.3.4 NIRS

Zur Durchführung der NIRS-Messung wurden zwei identische NIRS-Sensoren (Equanox, Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota, USA) verwendet, welche mit dem entsprechenden X-100 Monitor (Nonin Medical Inc., Plymouth, Minnesota, USA) verbunden wurden. Durch diesen konnte die Messung mit den daraus resultierenden Werten visualisiert werden. Vor dem Anlegen der Sensoren wurde die Haut mit Desinfektionsmittel gereinigt, damit die Messung durch etwaige Verunreinigungen nicht beeinträchtigt wird und um ein optimales Haften der Klebefläche zu ermöglichen. Die Sensoren wurden auf der Stirn jeweils oberhalb der Augenbrauen und unterhalb des

Haaransatzes mittig angebracht. Die verwendete Wellenlänge des Nahinfrarotlichtes beträgt 730 bis 880 nm⁽⁸⁶⁾.

Die physikalischen Grundlagen sind vergleichbar mit der Pulsoxymetrie. Die unterschiedlichen Absorptionsverhalten oxy- und desoxygenierten Hämoglobins spielen ebenso eine Rolle, wie das Lambert-Beer'sche Gesetz. Im Gegensatz zur Pulsoxymetrie wird einerseits ausschließlich nah-infrarotes Licht mit einer Wellenlänge von 700 bis 1000 nm verwendet. Andererseits spielt die Pulsatilität des Blutflusses keine Rolle, sodass Hämoglobin des arteriellen und venösen Blutes wahrgenommen wird. Die in der Studie benutzten Utensilien der Firma Nonin verwendeten für die Untersuchung der rSO₂ ein Verhältnis von 70 Prozent arteriellen zu 30 Prozent venösen Blutes. Dies entspricht dem Verhältnis der cerebralen Blutzusammensetzung der untersuchten Region⁽⁸⁶⁾. Der Vorteil des nah-infraroten Lichtes ist die höhere Biopermeabilität (im Vergleich zum Wellenlängenbereich des sichtbaren Lichtes), sodass nicht nur die Haut, sondern u.a. auch der Schädelknochen durchdrungen werden konnte⁽⁸⁷⁾. Dabei kommt es jedoch zu einer Streuung, wobei ein Teil des Lichtes, nachdem es das Hirngewebe durchquert hat, zur ausstrahlenden Seite zurück reflektiert wird (Abbildung 7). Die Eindringtiefe entspricht ca. 20 mm, wenn der Abstand zwischen Sender und Detektor auf der Haut 30mm beträgt. Die ermittelte rSO₂ bezieht sich somit auf den cerebralen Kortex⁽⁷²⁾. Anhand des Einflusses von Absorption, Reflektion und Streuung auf das emittierte nah-infrarote Licht, kann entsprechend der detektierten Strahlung die regionale cerebrale Sauerstoffsättigung berechnet werden⁽⁸⁸⁾. Einerseits kann als Normwert für die rSO₂ ein Bereich von ca. 60 bis 80 Prozent angenommen werden⁽⁸⁹⁾. Andererseits können die Normwerte aufgrund individueller Unterschiede variieren, weshalb die NIRS-Messung ebenso als Verlaufsmonitoring betrachtet werden kann, anstelle einer reinen Darstellung der Messwerte für die regionale Sauerstoffsättigung⁽⁹⁰⁾.

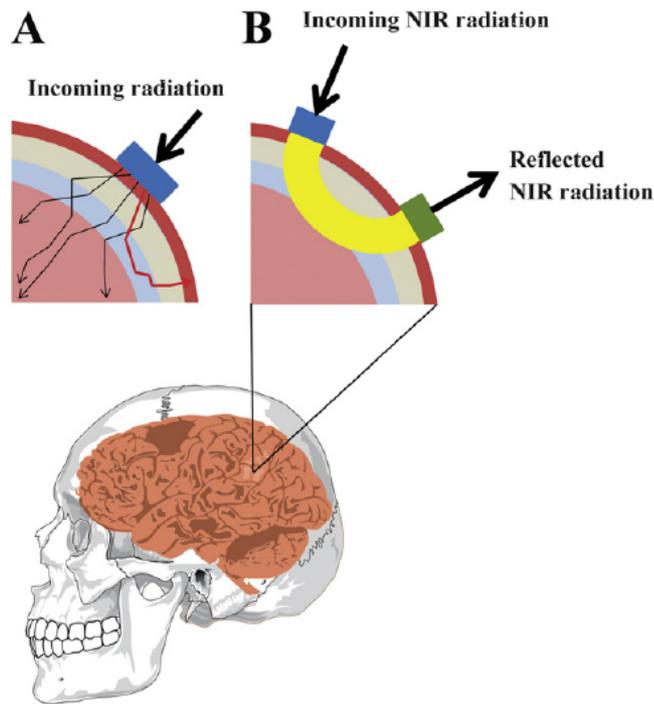


Abbildung 7 Schematische Abbildung der Reflektion des nah-infraroten Lichtes durch den Schädel. (A) Zerstreung des nah-infraroten Lichtes in verschiedene Richtungen. Ein Teil davon wird zur aussendenden Seite zurück reflektiert. (B) Durch Messung des reflektierten Lichtes kann der Sauerstoffmetabolismus aller Gewebe, die vom Licht durchstrahlt wurden, analysiert werden (nach Sakudo et al.⁽⁷²⁾).

2.3.5 Gaseinheit / Maske, Ventil, Gas

Damit während der hypoxischen Testphase kontinuierlich der Sauerstoffgehalt eines simulierten Kontinentalfluges mit einer Kabinendruckhöhe von etwa 2438 m⁽³⁶⁾ sowie eine F_{iO_2} von 0,15⁽¹⁰⁾ erreicht werden konnte, wurde folgendermaßen vorgegangen:

An eine luftundurchlässige CPAP-Maske (Fisher&Paykel Healthcare Ltd, Auckland, New Zealand) wurde mittels Einwegventils ein Reservoir eines Beatmungsbeutels angeschlossen. Dieser wurde mit Hilfe eines Plastikschlauchs an einen Druckminderer (FDR-200F-40-PG, Linde, München, Deutschland) angebracht, der an eine Gasflasche mit komprimiertem Flüssiggas (Linde, München, Deutschland) angeschlossen wurde. Das enthaltene Gas bestand zu 15% aus Sauerstoff und zu 85% aus Stickstoff.

Die Gasflasche wurde geöffnet, wobei mittels Druckminderer ein kontinuierlicher Gasdurchfluss von in etwa 25 Litern Gasgemisch ermöglicht wurde. Durch den Reservoirbeutel wurde ein ausreichend großes Gasreservoir geschaffen, wobei das Einwegventil verhindert hat, dass es zu einer Durchmischung des zu inspirierenden

Gases mit der expirierten Luft kam. Auf diese Weise wurde eine durchgehende Versorgung der Proband*innen mittels des hypoxischen Gasgemisches ermöglicht.

2.3.6 Borg-Skala

Zur subjektiven Beurteilung der Dyspnoe sollten die Proband*innen anhand der kategoriellen Borg-Skala⁽⁹¹⁾ angeben, wie sehr sich die jeweilige Phase auf ihr subjektives Empfinden auswirkte. Die Befragung wurde am Ende der jeweiligen Phase durchgeführt.

Tabelle 1 kategorielle 10-Item-Skala nach Borg

Borg-Skala	Symptome
0	keine Atemnot
0,5	sehr, sehr gering (gerade wahrnehmbar)
1	sehr gering
2	gering
3	mäßig
4	recht stark
5	stark
6	
7	sehr stark
8	
9	
10	sehr, sehr stark (nahezu maximal)

Angepasst gemäß Borg⁽⁹¹⁾.

2.4. Versuchsdurchführung

Die Studienteilnehmer*innen setzten sich auf das Fahrradergometer. Anschließend wurden das Pulsoxymeter am rechten Zeigefinger, die Blutdruckmanschette am linken Oberarm, das 12-Kanal-EKG sowie die NIRS-Sensoren angelegt und mit den jeweiligen Monitoren verbunden. Die CPAP-Maske wurde bereits angelegt, jedoch ohne die weiteren Verbindungsteile, sodass initial Raumluft eingeatmet wurde.

Anschließend wurden einmalig alle Parameter in Ruhe, im Sinne einer Baseline, erhoben. Das EKG wurde kontinuierlich aufgezeichnet.

Die Herzfrequenz, welche mittels EKG-Monitor visualisiert wurde, der NIBP, die periphere sowie die frontocerebrale Sauerstoffsättigung wurden im weiteren Verlauf alle zwei Minuten dokumentiert.

Daraufhin wurde der eigentliche Versuch gestartet, der insgesamt 50 Minuten dauerte und somit vergleichbar mit einem Kurzstreckenflug war. Das Ergometer wurde auf 25 Watt eingestellt. Die Proband*innen sollten eine durchschnittliche Umdrehungszahl von 55 bis 65 Umdrehungen pro Minute erzielen, was einer leichten, aber gleichmäßigen körperlichen Aktivität entspricht. Dies ist in etwa mit dem Toilettengang an Bord eines Flugzeuges vergleichbar. Analog dazu kann der 50-Meter-Lauf-Test gesehen werden, der häufig von medizinischen Abteilungen von Fluggesellschaften verwendet wird⁽⁶⁹⁾.

Während der körperlichen Belastung wurden drei verschiedene Phasen durchlaufen. Die ersten zehn Minuten waren die prähypoxische Phase und dienten der Adaptation des Körpers an den Versuch. Dort erfolgte die körperliche Belastung unter Raumluft und somit unter normoxischen Bedingungen. Der Anteil an Sauerstoff entsprach hierbei 21 Prozent (F_iO_2 von 0,21)⁽³⁶⁾. Am Ende dieser Phase wurde das System des hypoxischen Gasgemisches an die CPAP-Maske angeschlossen, wodurch ein Sauerstoffanteil von 15 Prozent (F_iO_2 von 0,15) appliziert wurde⁽¹⁰⁾. Diese hypoxische Phase dauerte insgesamt 30 Minuten. Am Ende der Phase wurde das Gassystem von der Maske entfernt, sodass erneut Raumluft inspiriert wurde. In der posthypoxischen Phase wurden erneut zehn Minuten unter Raumluft auf dem Ergometer absolviert.

2.5. Abbruchkriterien

Es galten die Abbruchkriterien für die Ergometrie, gemäß der Leitlinie zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, aus dem Jahre 2000⁽⁹²⁾.

Tabelle 2 Abbruchkriterien von Belastungs-Untersuchungen

Absolute Indikationen:
<ul style="list-style-type: none"> • ST-Strecken-Senkung ≥ 3 mm • ST-Strecken-Hebung ≥ 1 mm • Blutdruckabfall >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina pectoris, ST-Senkung) • Mäßig-schwere Angina-pectoris-Symptomatik • Schwere Dyspnoe • Klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose) • Anhaltende (Dauer >30 Sekunden) ventrikuläre Tachykardie • Erschöpfung der Patient*innen • Technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitor-Ausfall)
Relative Indikationen:
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensive Fehlregulation (systolischer RR 230-260 mmHg, diastolischer RR ≥ 115 mmHg) – nicht allgemeine Kriterien, aber nach einzelnen Empfehlungen • Blutdruckabfall >10 mmHg (Vergleich zum Ausgangs-Blutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina pectoris, keine ST-Senkung) • Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive VES), Salven (≥ 3 konsekutive VES) • Supraventrikuläre Tachykardien • Bradyarrhythmien • Leitungsstörungen • Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock) • Verstärkte Angina-pectoris-Symptomatik

Angepasst gemäß der Leitlinie zur Ergometrie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie⁽⁹²⁾.

Zusätzlich konnte die Untersuchung jederzeit auf Wunsch der Studienteilnehmer beendet werden.

2.6. EKG-Auswertung

In der CardioSoft-Software wurde eine Schreibgeschwindigkeit von 25mm/s und eine Amplitude von 10mm/mV eingestellt. Die zu untersuchenden EKG-Abschnitte wurden während der Baseline-Aufzeichnung sowie am Ende der prähypoxischen und hypoxischen Phase ausgewählt. Es wurde hierfür derjenige Analysezeitpunkt ausgewählt, der möglichst wenige Artefakte aufwies und somit eine gute Auswertung der Teilstrecken im EKG ermöglichte. Der gewünschte EKG-Abschnitt, der analysiert werden sollte, konnte anschließend mittels eines weiteren Programmes – DatInf Measure (DatInf GmbH, Tübingen, Deutschland) – ausgemessen sowie zusätzlich als Bilddatei gespeichert werden. Pro Zeitabschnitt wurden drei verschiedene EKG-Komplexe vermessen, aus denen jeweils ein Mittelwert errechnet wurde. Nach Möglichkeit wurden drei gewählt, die aufeinander folgten.

Die P-Welle, die PQ-Zeit und der QRS-Komplex wurden in Ableitung II nach Einthoven gemessen. Die QT- und TpTe-Zeit wurden in allen zwölf Ableitungen gemessen. War jedoch aufgrund von Artefakten die Auswertung erschwert, so wurde die entsprechende Ableitung in der Auswertung nicht berücksichtigt, um potentiell fehlerhafte bzw. verzerrte Messwerte zu vermeiden. Für die Auswertung beider Parameter wurde primär Ableitung V5 gewählt^(44, 52). Wenn diese nicht verwertet werden konnte, so wurde Ableitung V4 gewählt. Falls es auch nicht möglich war, diese auszumessen, erfolgte die Bestimmung durch Ableitung V6^(52, 54). Zusätzlich wurde der Mittelwert aus allen verfügbaren Ableitungen zum jeweiligen Zeitpunkt gebildet. Dies entspricht im Weiteren der „QT/QTc/TpTe/TpTec alle Ableitungen“.

Die QT-Zeit stellt den Abschnitt von Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle dar⁽⁹³⁾. Die TpTe wurde von der Spitze der T-Welle bis zum Ende der T-Welle gemessen⁽⁵²⁾. Wenn der höchste Punkt der T-Welle plan verlief, so wurde dessen Mitte als Ausgangspunkt der TpTe verwendet. Das Ende der T-Welle stellte den Schnittpunkt der isoelektrischen Linie mit der Tangente dar, die an die Abwärtsneigung der T-Welle angelegt wurde. Dieses Messverfahren wird als Tangentenmethode bezeichnet^(47, 94). Handelte es sich um eine negative oder biphasische T-Welle, dann wurde die TpTe vom tiefsten Punkt (Nadir) der T-Welle mit Hilfe der Tangente bis zu deren Ende gemessen⁽⁹⁵⁾.

Tangent method



Abbildung 8 Darstellung der Tangentenmethode inklusive negativer und biphasischer T-Wellen (nach Vink et al.⁽⁹⁴⁾).

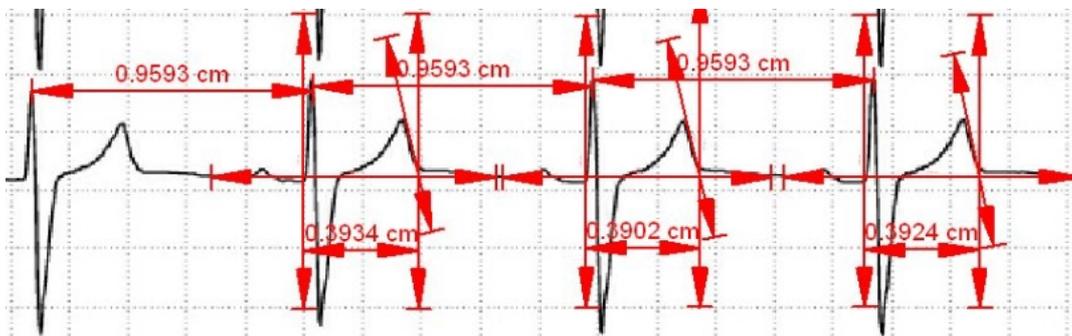


Abbildung 9 Beispielhafte eigene Messung der QT-Zeit und der RR-Abstände in Ableitung V5 mittels DatInf Meseure (RR-Abstand 1 = 959ms, RR-Abstand 2 = 959ms, RR-Abstand 3 = 959ms, QT-Zeit 1 = 393ms, QT-Zeit 2 = 390ms, QT-Zeit 3 = 392ms).

Die QT-Messung bei Patient*innen mit Vorhofflimmern während der Untersuchung ist erschwert, da das QT-Intervall stärker variieren kann⁽⁹³⁾. Daher wurde nach o.g. Verfahren bei je zwei aufeinanderfolgenden Komplexen die QT-Zeit ermittelt und anschließend deren Mittelwert bestimmt⁽⁹³⁾. Während jeder Phase wurde dies dreifach

durchgeführt. Anschließend wurde aus diesen drei Werten erneut ein Mittelwert bestimmt. In Analogie dazu wurden die übrigen Parameter ebenfalls gemittelt.

Mit Hilfe der Bazett-Formel wurde zudem eine Frequenzadaptation für die QT-Zeit und TpTe vorgenommen. In Analogie zur Berechnung der QTc ($QTc = QT/\sqrt{RR}$)⁽⁴⁰⁾ wurde die TpTec mittels der folgenden Formel bestimmt: $TpTec = TpTe/\sqrt{RR}$. Der RR-Abstand der jeweils genutzten Ableitung wurde vom vorherigen zum aktuellen Kammerkomplex bestimmt⁽⁵⁴⁾.

Die Dispersion von QT und TpTe wurden berechnet, in dem in jeder Phase die kürzeste von der längsten QT- bzw. TpTe-Zeit subtrahiert wurde^(44, 96). Zusätzlich kann analog die Frequenzkorrektur nach Bazett für die QTd zur Bestimmung der QTdc verwendet werden⁽⁹⁷⁾.

Medikamente, die eine Verlängerung der QT-Zeit bzw. Torsade-de-Pointes-Ereignisse begünstigen können, wurden anhand der Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA) Studie untersucht⁽⁹⁸⁾. Die Ergebnisse wurden anschließend in einer online Datenbank namens CredibleMed® zugänglich gemacht⁽⁹⁹⁾. Die Medikamente der Studienteilnehmer wurden mit Hilfe der Datenbank analysiert, um etwaige Einflüsse auf die QT-Zeit zu ermitteln.

2.7. Statistische Auswertung

Mittels deskriptiver Datenanalyse wurden absolute Häufigkeiten und prozentuale Anteile (%) kategorialer Variablen bestimmt. Bei den kontinuierlichen Parametern wurden Mittelwerte und die zugehörige Standardabweichung (\pm SD) berechnet. Hierfür wurden neben der Baseline die letzten drei Werte der prähypoxischen Phase (Prähypoxie) und hypoxischen Phase (Hypoxie) verwendet. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet. Zur Signifikanztestung kategorialer Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Der p-Wert kontinuierlicher Parameter zwischen Kontrollgruppe und Patient*innen, wurde mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Zur Visualisierung der zentralen kontinuierlichen Parameter wurden Box-Plot-Diagramme verwendet. Innerhalb der Box befindet sich die Hälfte aller Daten. Begrenzt wird sie durch das erste und dritte Quartil, wobei die Länge der Box dem Interquartilabstand entspricht (Differenz aus oberem und unterem Quartil). Der Median stellt den horizontalen Strich innerhalb der Box dar. Die Whisker bzw. Antennen enden auf Höhe des anderthalbfachen Interquartilabstandes. Außerhalb der Whisker können sich möglich Ausreißer befinden. Milde Ausreißer – gekennzeichnet mit einem Punkt – haben den anderhalb- bis

dreifachen Interquartilsabstand. Extreme Ausreißer werden mit einem Stern markiert und befinden sich darüber.

Die Auswertung der Daten erfolgte mittels der Software IBM SPSS Statistics Version 27 für Mac OS (IBM SPSS, Chicago, Illinois, USA).

3. Ergebnisse

3.1. Merkmale der Studienteilnehmer*innen

Insgesamt wurden 15 Kontrollpersonen und 24 Vorhofflimmerpatient*innen für die Studie rekrutiert. Unter den Patient*innen konnten sieben nicht in die Auswertung einbezogen werden, da aufgrund von Artefakten die Auswertbarkeit der EKGs nicht möglich war. Zu einem Abbruch oder einer Unterbrechung des Versuches kam es bei keinem der Teilnehmer*innen.

Die Kontroll- und Vorhofflimmergruppe unterschieden sich bezüglich des Alters ($56,6 \pm 9,5$ vs. $57,2 \pm 11$; $p = 0,691$), des Geschlechtes (10 männliche Teilnehmer = 66,7 % vs. 14 männliche Teilnehmer = 82,4 %; $p = 0,306$) und des BMIs ($24,5 \pm 2,2$ kg/m² vs. $26,9 \pm 5,3$ kg/m²; $p = 0,233$) nicht signifikant. Während Baseline (11 ± 1) und Prähypoxie (10 ± 1) konnten gleich viele Ableitungen im EKG in beiden Gruppen analysiert werden. In der hypoxischen Phase konnten in der Kontrollgruppe 11 ± 1 Ableitungen und bei den Patient*innen 10 ± 1 Ableitungen zur Auswertung verwendet werden.

In beiden Kohorten war arterieller Hypertonus die häufigste Nebenerkrankung, wobei dieser in der Vorhofflimmergruppe wesentlich häufiger auftrat (64,7 % vs. 20 %). Als einzige weitere Nebenerkrankung in der Kontrollgruppe trat einmalig die Hypothyreose auf.

Paroxysmales Vorhofflimmern war mit mehr als zwei Dritteln (70,6 %) der häufigste beschriebene Vorhofflimmertyp. Persistierendes Vorhofflimmern belief sich auf 29,4%, wobei permanentes Vorhofflimmern nicht beschrieben wurde. Während des Versuchs waren lediglich zwei Patient*innen im Vorhofflimmern, welches jedoch bereits bei Versuchsbeginn vorhanden war und nicht erst durch Belastung und/oder Hypoxie provoziert wurde. Mehr als die Hälfte der Patient*innen hatte bereits eine elektrische Kardioversion und/oder eine Pulmonalvenenisolation (je 58,8 %). Die Antikoagulation erfolgte am häufigsten mittels Rivaroxaban (47,1 %), danach folgen Phenprocoumon (29,4 %) und Dabigatran (5,9 %). Demnach wiesen drei Patient*innen keine Antikoagulation auf. Das häufigste verwendete Antiarrhythmikum waren β -Blocker (58,8 %), wobei einmalig auch Flecainid in der Dauermedikation vorhanden war. Flecainid sorgt laut CredibleMed® für eine Verlängerung der QT-Zeit und erhöht das Risiko für Torsade de Pointes. Darüber hinaus zeigte sich in der Vorhofflimmergruppe einmalig ein Dauergebrauch von Amitriptylin, welches nicht per se die QT-Zeit verlängere, jedoch unter bestimmten Konditionen dazu beitragen könnte (z.B. bei ausgeprägter

Ergebnisse

Überdosierung, zeitgleich bestehender Hypokaliämie und/oder medikamentöser Wechselwirkung mit anderen Substanzen)⁽⁹⁹⁾.

Die allgemeinen Merkmale der Studienteilnehmer*Innen können der Tabelle 3 entnommen werden.

Tabelle 3 Merkmale aller Studienteilnehmer*innen

Merkmale der Studienteilnehmer*innen	Kontrollen (n = 15)	Patient*innen (n = 17)	P-Wert
Alter (Jahre) (SD)	56,6 (± 9,5)	57,2 (± 11)	0,691
Geschlecht (männlich) (%)	10 (66,7)	14 (82,4)	0,306
BMI (kg/m ²) (SD)	24,5 (± 2,2)	26,9 (± 5,3)	0,233
Vorerkrankungen			
Arterieller Hypertonus (%)	3 (20)	11 (64,7)	0,011
KHK (%)	0 (0)	2 (11,8)	0,17
Chronische Niereninsuffizienz (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Diabetes mellitus (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Z.n. Schlaganfall (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Nikotinabusus (%)	0 (0)	6 (35,3)	0,011
Hyperlipoproteinämie (%)	0 (0)	6 (35,3)	0,011
COPD (%)	0 (0)	0 (0)	1
Asthma bronchiale (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Vorhofflattern (%)	0 (0)	2 (11,8)	0,17
Schilddrüsenunterfunktion (%)	1 (6,7)	1 (5,9)	0,927
Vorhofflimmer-Charakteristika			
Vorhofflimmer-Typ			
Paroxysmal (%)		12 (70,6)	
persistierend (%)		5 (29,4)	
Permanent (%)		0 (0)	
Vorhofflimmern während Untersuchung (%)		2 (11,8)	
Z.n. elektrischer Kardioversion (%)		10 (58,8)	
Z.n. Pulmonalvenenisolation (%)		10 (58,8)	
Medikamente			
ACE-Hemmer (%)	3 (20)	5 (29,4)	0,539
Sartan (%)	0 (0)	3 (17,6)	0,087

Ergebnisse

Calcium-Kanal-Blocker (%)	1 (6,7)	1 (5,9)	0,927
Alpha-1-Blocker (%)	1 (6,7)	0 (0)	0,279
β-Blocker (%)	1 (6,7)	10 (58,8)	0,002
ASS (%)	1 (6,7)	2 (11,8)	0,621
Clopidogrel (%)	0 (0)	2 (11,8)	0,17
Phenprocoumon (%)	0 (0)	5 (29,4)	0,022
Rivaroxaban (%)	0 (0)	8 (47,1)	0,002
Dabigatran (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Statin (%)	0 (0)	5 (29,4)	0,022
Thiazid-Diuretikum (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Flecainid (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Amitriptylin (%)	0 (0)	1 (5,9)	0,34
Schilddrüsenhormone (%)	1 (6,7)	1 (5,9)	0,927

(SD = Standardabweichung)

3.2. Übersicht Messergebnisse

Die Messergebnisse der Studie sind in Tabelle 4 als Mittelwerte mit Standardabweichung aufgeführt. Die Kontroll- wurde mit der Vorhofflimmergruppe verglichen. Die p-Werte der verglichenen Phasen jeweils innerhalb beider Gruppen können der Tabelle 5 entnommen werden. Ausgewählte Parameter werden in den Abbildungen 10 bis 20 mittels Boxplot-Diagrammen visualisiert.

In der Borg-Skala gab unter allen Teilnehmer*innen lediglich eine Person in der Kontrollgruppe eine geringe Dyspnoesymptomatik an (Borg-Skala = 2). Diese war jedoch zwischen Baseline, Prähypoxie und Hypoxie konstant.

Ergebnisse

Tabelle 4 Messwerte Vital- und EKG-Parameter der Kontrollgruppe vs. Patient*innen

	Baseline			Prähypoxie			Hypoxie		
	Kontrollen	Patient*innen	P-Wert	Kontrollen	Patient*innen	P-Wert	Kontrollen	Patient*innen	P-Wert
Vitalparameter									
HF (n/min)	77 (± 11)	73 (± 15)	0,307	81 (± 11)	80 (± 15)	0,610	85 (± 9)	84 (± 18)	0,596
MAP (mmHg)	92 (± 15)	94 (± 11)	0,637	92 (± 15)	92 (± 16)	0,821	88 (± 16)	93 (± 13)	0,406
SpO ₂ (%)	97,7 (± 1,2)	98,2 (± 1,1)	0,240	97,5 (± 0,9)	98,0 (± 1,1)	0,178	92,1 (± 1,5)	92,4 (± 2,0)	0,605
rSO ₂ rechts (%)	70,0 (± 5,1)	65,7 (± 6,9)	0,103	70,5 (± 5,2)	66,4 (± 6,8)	0,084	67,2 (± 4,4)	62,4 (± 8,9)	0,139
rSO ₂ links (%)	70,0 (± 4,9)	66,3 (± 6,0)	0,088	70,5 (± 5,5)	66,7 (± 6,0)	0,108	67,2 (± 5,4)	62,7 (± 8,1)	0,045*
EKG-Variablen									
P (ms)	92 (± 7)	92 (± 15)	0,950	93 (± 8)	92 (± 15)	0,575	93 (± 9)	91 (± 13)	0,309
PQ (ms)	161 (± 15)	170 (± 33)	0,724	161 (± 15)	170 (± 33)	0,575	161 (± 14)	168 (± 33)	0,884
QRS (ms)	83 (± 13)	87 (± 18)	0,558	86 (± 15)	86 (± 18)	0,985	83 (± 12)	86 (± 17)	0,571
QT (ms)	364 (± 27)	375 (± 40)	0,273	354 (± 19)	359 (± 34)	0,168	344 (± 16)	356 (± 32)	0,157
QT (ms) alle Ableitungen	362 (± 25)	376 (± 38)	0,206	353 (± 18)	361 (± 33)	0,174	346 (± 16)	356 (± 32)	0,249
QTc (ms)	406 (± 23)	408 (± 32)	0,597	411 (± 17)	409 (± 29)	0,533	404 (± 15)	410 (± 26)	0,450
QTc (ms) alle Ableitungen	404 (± 18)	409 (± 29)	0,485	410 (± 16)	411 (± 26)	0,865	406 (± 13)	409 (± 23)	0,637
QTd (ms)	31 (± 8)	31 (± 12)	0,363	28 (± 10)	32 (± 12)	0,307	29 (± 12)	31 (± 8)	0,335
QTdc (ms)	34 (± 10)	34 (± 14)	0,289	32 (± 13)	37 (± 15)	0,395	34 (± 14)	35 (± 10)	0,374
TpTe (ms)	76 (± 14)	76 (± 11)	0,545	74 (± 12)	73 (± 10)	0,880	73 (± 10)	75 (± 13)	0,571
TpTe (ms) alle Ableitungen	74 (± 10)	74 (± 13)	0,895	75 (± 10)	73 (± 10)	0,508	74 (± 8)	74 (± 13)	0,734
TpTec (ms)	85 (± 16)	83 (± 11)	0,762	86 (± 16)	83 (± 12)	0,449	86 (± 13)	87 (± 15)	0,940
TpTec (ms) alle Ableitungen	83 (± 13)	81 (± 11)	0,508	88 (± 13)	83 (± 10)	0,307	86 (± 9)	84 (± 12)	0,192
TpTed (ms)	29 (± 12)	27 (± 8)	0,734	23 (± 8)	25 (± 8)	0,395	24 (± 11)	25 (± 8)	0,395

Angaben erfolgen als Mittelwerte mit Standardabweichung; * = statistisch signifikant.

Ergebnisse

Tabelle 5 p-Werte der verglichenen Phasen jeweils innerhalb der Gruppen

	Kontrollen		Patient*innen	
	Baseline vs. Prähypoxie	Prähypoxie vs. Hypoxie	Baseline vs. Prähypoxie	Prähypoxie vs. Hypoxie
Vitalparameter				
HF (n/min)	0,031*	0,003*	< 0,001*	0,002*
MAP (mmHg)	0,959	0,056	0,755	0,967
SpO ₂ (%)	0,480	< 0,001*	0,359	< 0,001*
rSO ₂ rechts (%)	0,222	0,001*	0,151	0,001*
rSO ₂ links (%)	0,289	0,003*	0,317	0,002*
EKG-Variablen				
P (ms)	0,115	0,921	0,536	0,551
PQ (ms)	0,844	0,886	0,454	0,290
QRS (ms)	0,087	0,277	0,772	0,635
QT (ms)	0,006*	0,004*	< 0,001*	0,588
QT (ms) alle Ableitungen	0,013*	0,001*	< 0,001*	0,049*
QTc (ms)	0,147	0,235	0,917	0,678
QTc (ms) alle Ableitungen	0,009*	0,308	0,656	0,659
QTd (ms)	0,477	0,819	0,816	0,935
QTdc (ms)	0,703	0,771	0,423	0,918
TpTe (ms)	0,626	0,663	0,012*	0,194
TpTe (ms) alle Ableitungen	0,089	0,474	0,162	0,465
TpTec (ms)	0,463	0,903	1,000	0,156
TpTec (ms) alle Ableitungen	< 0,001*	0,681	0,097	0,479
TpTed (ms)	0,071	0,943	0,323	0,715

* = statistisch signifikant

3.3. Vitalparameter

Herzfrequenz

Die Herzfrequenz stieg im Mittelwert sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Vorhofflimmergruppe in jeder Phase an, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden konnte (Baseline: 77 ± 11 /min vs. 73 ± 15 /min, $p = 0,307$; Prähypoxie: 81 ± 11 /min vs. 80 ± 15 /min, $p = 0,610$; Hypoxie: 85 ± 9 /min vs. 84 ± 18 /min, $p = 0,596$). Innerhalb der jeweiligen Gruppe war jedoch die Veränderung der Herzfrequenz zwischen Prähypoxie und Hypoxie signifikant (Kontrollgruppe. $p = 0,003$; Vorhofflimmergruppe $p = 0,002$).

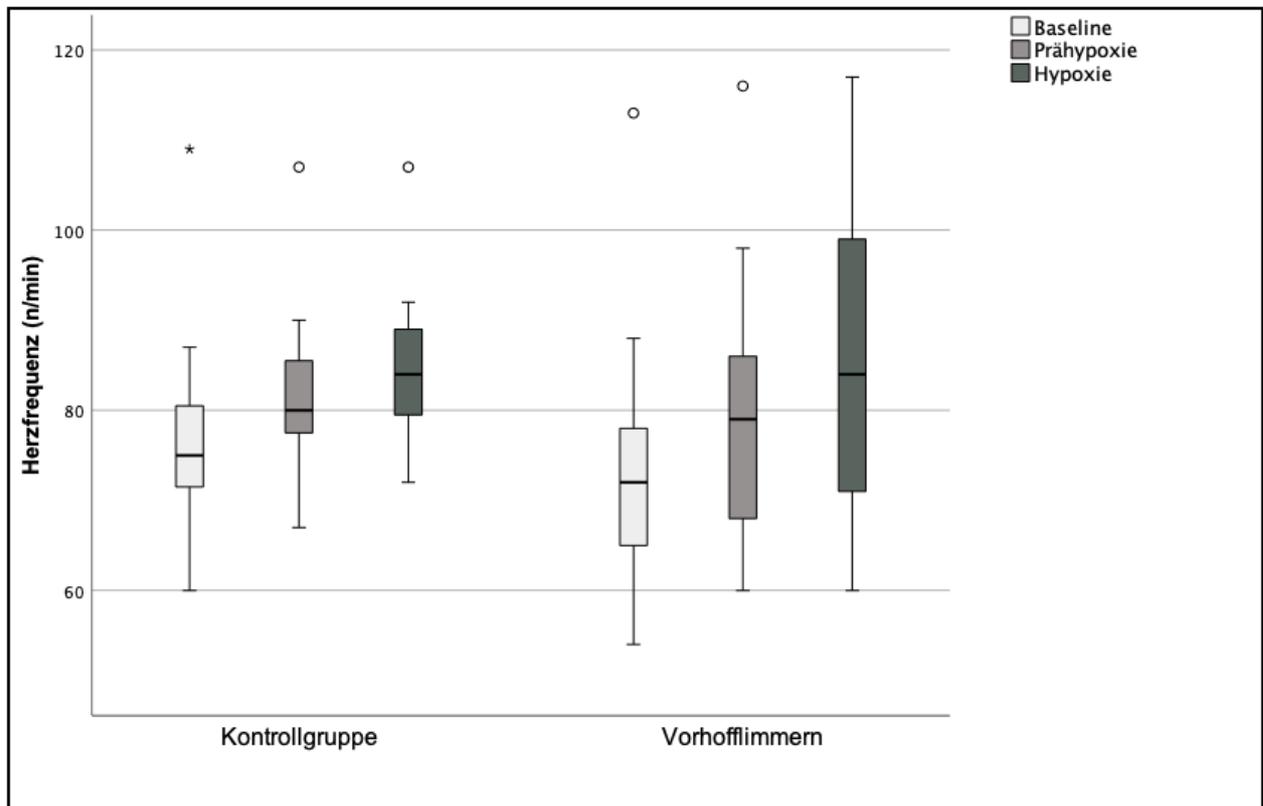


Abbildung 10 Boxplot-Diagramm der Herzfrequenz

Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck zeigte innerhalb beider Gruppen keine wesentliche Tendenz innerhalb der verschiedenen Phasen. Zwischen den Kontrollen und den Patient*innen bestand kein signifikanter Unterschied (Baseline: 92 ± 15 mmHg vs. 94 ± 11 mmHg, $p = 0,637$; Prähypoxie: 92 ± 15 mmHg vs. 92 ± 16 mmHg, $p = 0,821$; Hypoxie: 88 ± 16 mmHg vs. 93 ± 13 mmHg, $p = 0,406$). Eine signifikante Veränderung innerhalb der jeweiligen Gruppe lag zwischen Prä- und Hypoxie nicht vor (Kontrollen $p = 0,056$; Vorhofflimmern $p = 0,967$).

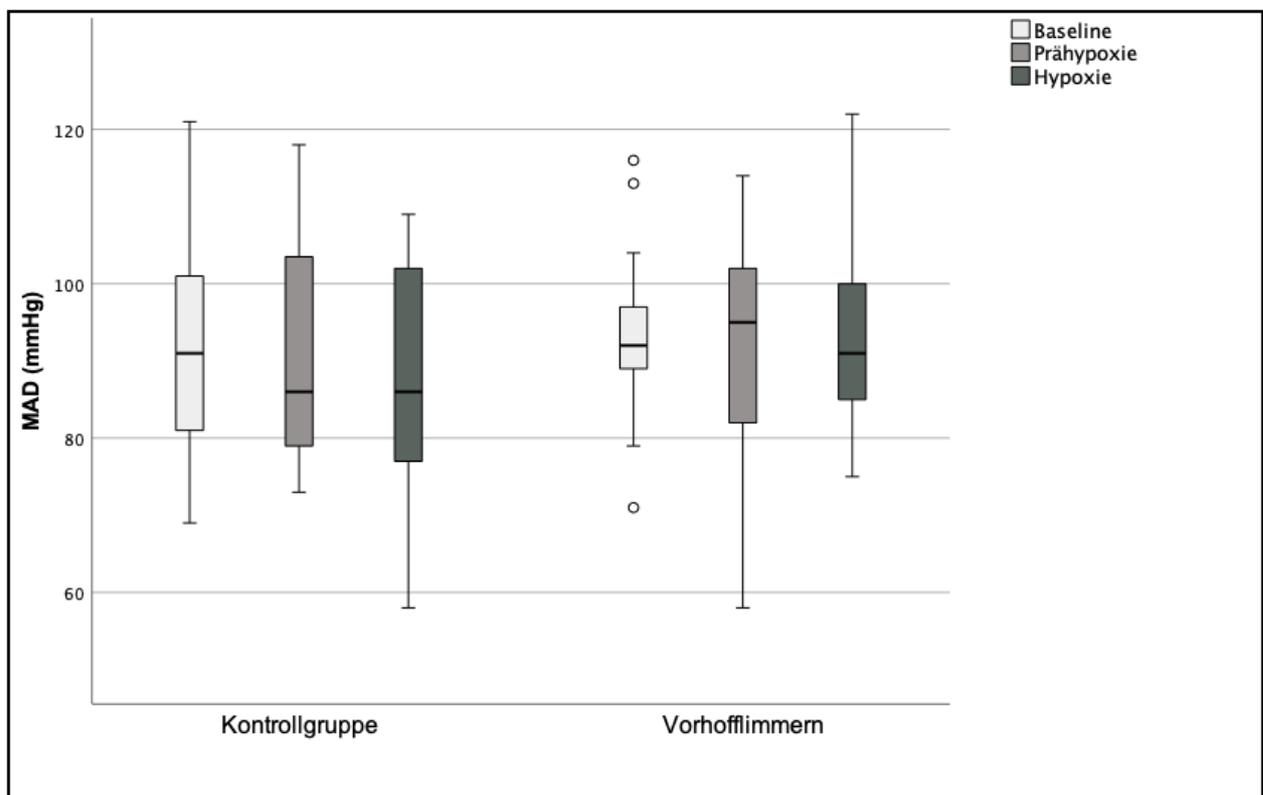


Abbildung 11 Boxplot-Diagramm des mittleren arteriellen Drucks

Periphere Sauerstoffsättigung

Im Vergleich zur Baseline und zur prähypoxischen Phase war in beiden Gruppen die periphere Sauerstoffsättigung in der hypoxischen Phase durchschnittlich niedriger, wobei zwischen Kontrollgruppe und Patient*innen zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied bestand (Baseline: $97,7 \pm 1,2$ % vs. $98,2 \pm 1,1$ %, $p = 0,240$; Prähypoxie: $97,5 \pm 0,9$ % vs. $98,0 \pm 1,1$ %, $p = 0,178$; Hypoxie: $92,1 \pm 1,5$ % vs. $92,4 \pm 2,0$ %, $p = 0,605$). Die Veränderung von der prähypoxischen zur hypoxischen Phase war innerhalb beider Gruppen signifikant (Kontrollgruppe und Vorhofflimmern $p = 0,000$). Die SpO_2 lag während allen Phasen, sowohl bei den Kontrollen (Minimum-Maximum: 90 - 100 %), als auch bei den Patient*innen (89 - 100 %) stets über 85 %, wonach bei keinem der Teilnehmer*innen die Indikation zur Gabe von Sauerstoff während einer Flugreise ausgesprochen wurde.

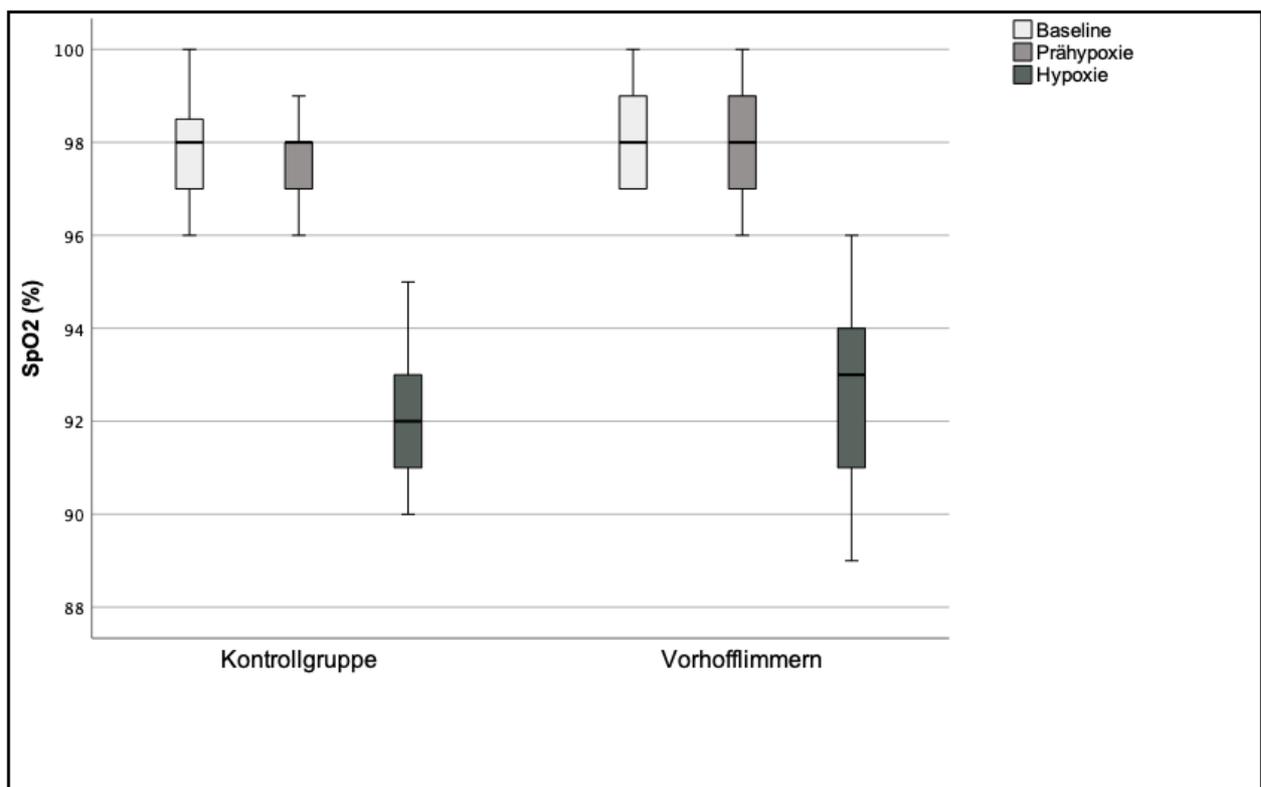


Abbildung 12 Boxplot-Diagramm der peripheren Sauerstoffsättigung

3.4. regionale cerebrale Sauerstoffsättigung

rechts frontal

Die rechts frontale cerebrale Sauerstoffsättigung war im Durchschnitt in allen drei Phasen in der Vorhofflimmergruppe niedriger als bei den Kontrollen. Die jeweiligen Unterschiede waren jedoch nicht signifikant (Baseline: $65,7 \pm 6,9$ % vs. $70,0 \pm 5,1$ %, $p = 0,103$; Prähypoxie $66,4 \pm 6,8$ % vs. $70,5 \pm 5,2$ %, $p = 0,084$; Hypoxie: $62,4 \pm 8,9$ % vs. $67,2 \pm 4,4$ %, $p = 0,139$). Innerhalb beider Gruppen war die rSO_2 rechts während der Hypoxie im Vergleich zur Prähypoxie signifikant niedriger (Kontrollen $p = 0,001$; Vorhofflimmergruppe $p = 0,001$).

Über alle Phasen verteilt konnten in der Kontrollgruppe für die rSO_2 rechts frontal Werte von 59 - 80 % und für die Vorhofflimmergruppe zwischen 37 - 76 % ermittelt werden.

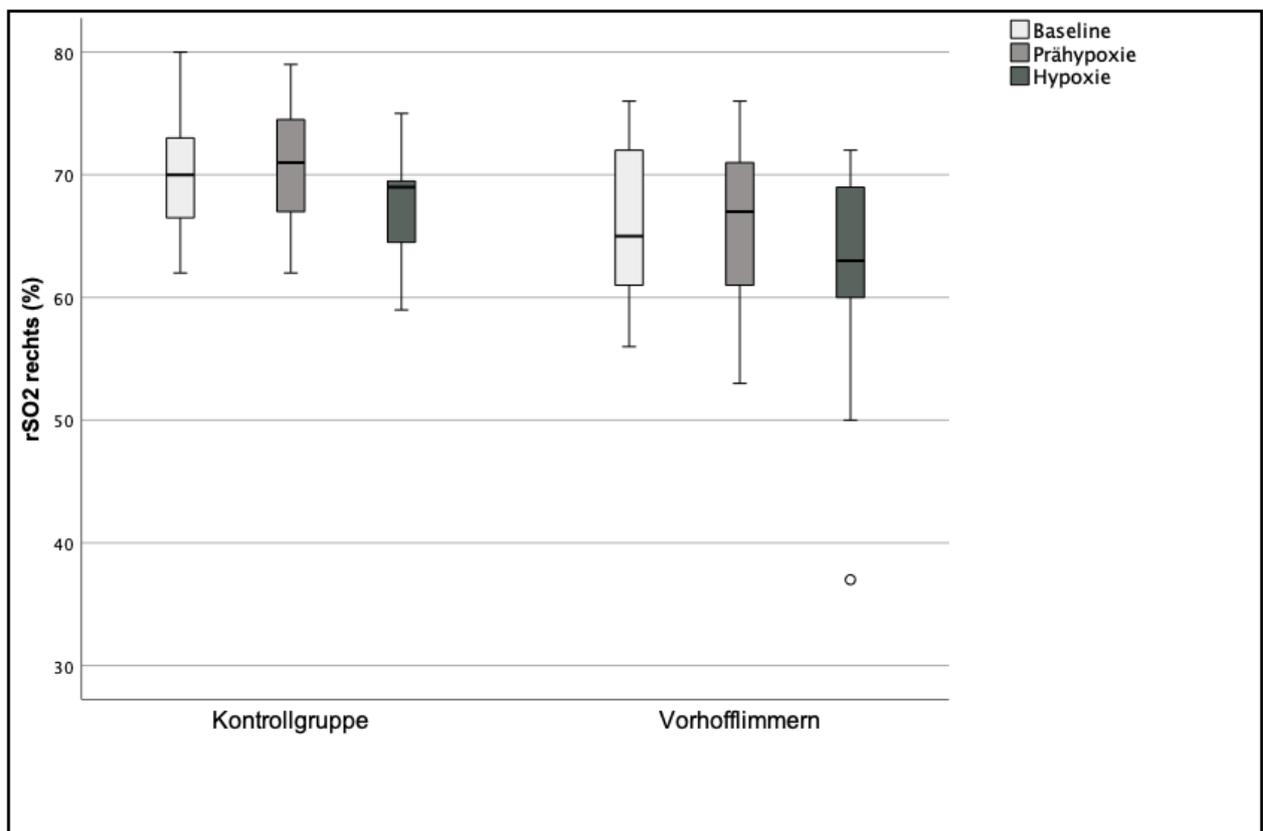


Abbildung 13 Boxplot-Diagramm der rechts frontalen cerebralen Sauerstoffsättigung

links frontal

Während Baseline und Prähypoxie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patient*innen und der Kontrollgruppe, wobei die Mittelwerte der Vorhofflimmergruppe niedriger waren. In der hypoxischen Phase zeigte sich jedoch eine signifikant niedrigere Sättigung in der Vorhofflimmergruppe (Baseline: $66,3 \pm 6,0$ % vs. $70,0 \pm 4,9$ %, $p = 0,088$; Prähypoxie: $66,7 \pm 6,0$ % vs. $70,5 \pm 5,5$ %, $p = 0,108$; Hypoxie: $62,7 \pm 8,1$ % vs. $67,2 \pm 5,4$ %, $p = 0,045$). Innerhalb beider Gruppen war die rSO_2 links während der Hypoxie im Vergleich zur Prähypoxie signifikant niedriger (Kontrollen $p = 0,003$; Vorhofflimmergruppe $p = 0,002$).

Über alle Phasen verteilt konnten in der Kontrollgruppe für die rSO_2 links frontal Werte von 57 - 81 % und für die Vorhofflimmergruppe zwischen 52 - 77 % ermittelt werden.

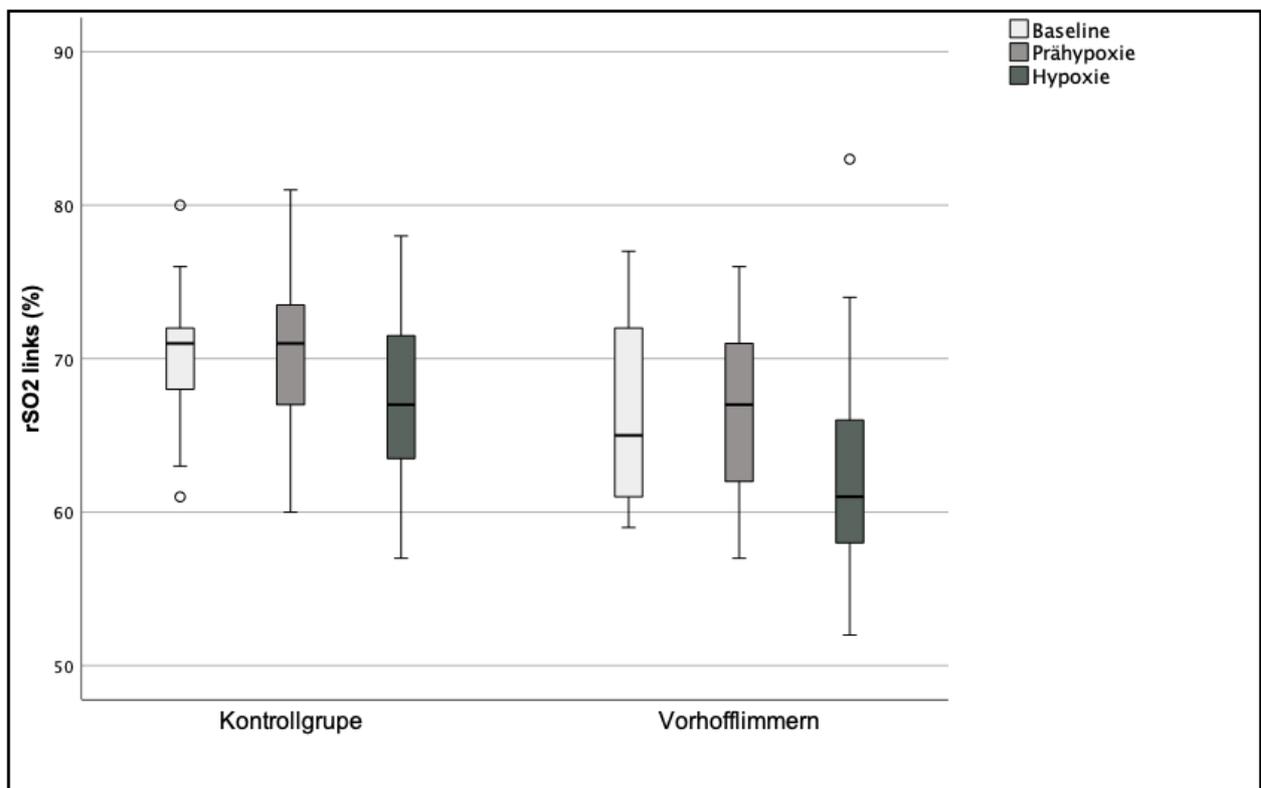


Abbildung 14 Boxplot-Diagramm der links frontalen cerebralen Sauerstoffsättigung

3.5. EKG-Parameter

QTc

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit zeigte zwischen Kontroll- und Vorhofflimmergruppe zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (Baseline: 406 ± 23 ms vs. 408 ± 32 ms, $p = 0,597$; Prähypoxie: 411 ± 17 ms vs. 409 ± 29 ms, $p = 0,533$; Hypoxie: 404 ± 15 ms vs. 410 ± 26 ms, $p = 0,450$). In der Kontrollgruppe unterschied sich die QTc aller Ableitungen signifikant zwischen Baseline und Prähypoxie ($p = 0,009$). Zwischen Prähypoxie und Hypoxie zeigte sich dies nicht ($p = 0,308$). In der Vorhofflimmergruppe ergaben sich keine signifikanten Veränderungen (Baseline vs. Prähypoxie $p = 0,656$; Prähypoxie vs. Hypoxie $p = 0,659$).

Die QTc-Zeit lag bei der Kontrollgruppe kumulativ über alle Phasen zwischen 362 - 464 ms. Dabei lag bei einer Probandin, während der Baseline, eine QTc-Verlängerung vor. Bei den Patient*innen lag die QTc zwischen 341 - 469 ms, wobei das Maximum während der Prähypoxie auftrat. In der Vorhofflimmergruppe zeigte ein Patient zu allen Zeitpunkten erhöhte QTc-Werte (Baseline = 464 ms, Prähypoxie = 469 ms, Hypoxie = 458 ms). Ein weiterer Patient zeigte während der Prähypoxie eine erhöhte QTC von 453 ms.

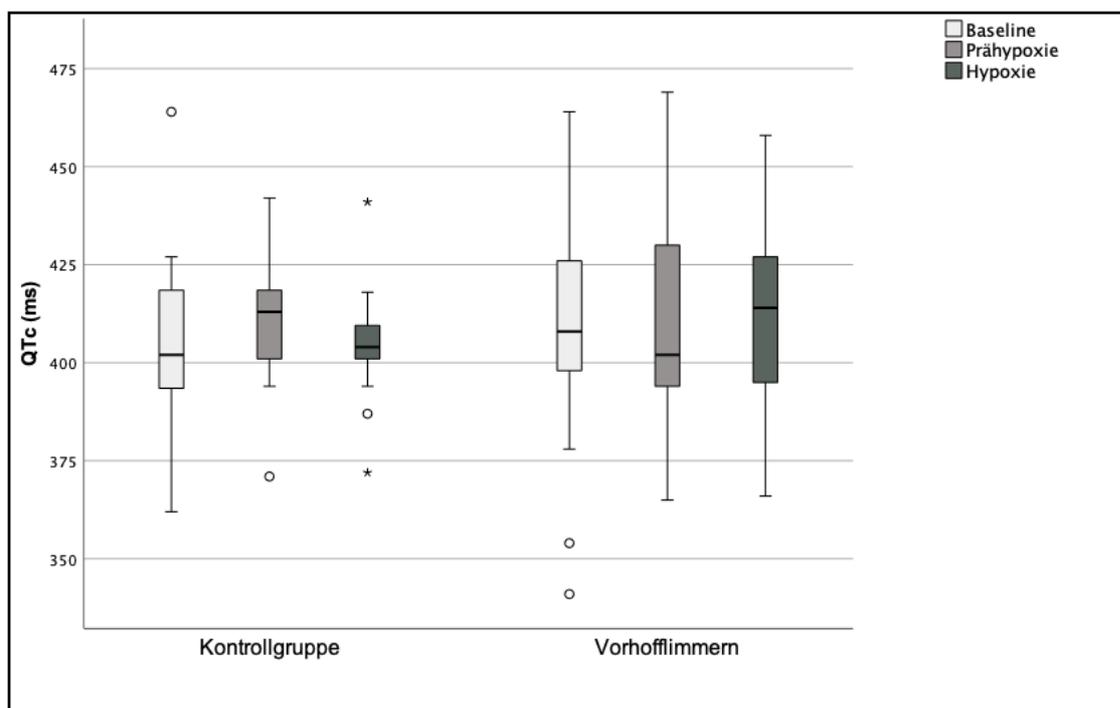


Abbildung 15 Boxplot-Diagramm der frequenzkorrigierten QT-Zeit

QT-Dispersion

Die QT-Dispersion war zu keinem der Untersuchungszeitpunkte, zwischen Kontroll- und Vorhofflimmergruppe, signifikant unterschiedlich (Baseline: 31 ± 8 ms vs. 31 ± 12 ms, $p = 0,363$; Prähypoxie: 28 ± 10 ms vs. 32 ± 12 ms, $p = 0,307$; Hypoxie: 29 ± 12 ms vs. 31 ± 8 ms, $p = 0,335$). Innerhalb beider Gruppen zeigte sich zwischen Prä- und Hypoxie keine signifikante Änderung (Kontrollen $p = 0,819$; Vorhofflimmern $p = 0,935$).

Über alle drei Phasen verteilt lag die QT-Dispersion bei den Kontrollen zwischen 13 - 54 ms, wobei eine Person während der Hypoxie über einem Wert von 50 ms lag. Bei den Patient*innen zeigte sich ein Bereich von 12 - 58 ms. Während der Baseline lagen drei Teilnehmer*innen über 50 ms. Während der Prähypoxie waren es zwei Teilnehmer*innen und während der Hypoxie niemand mehr.

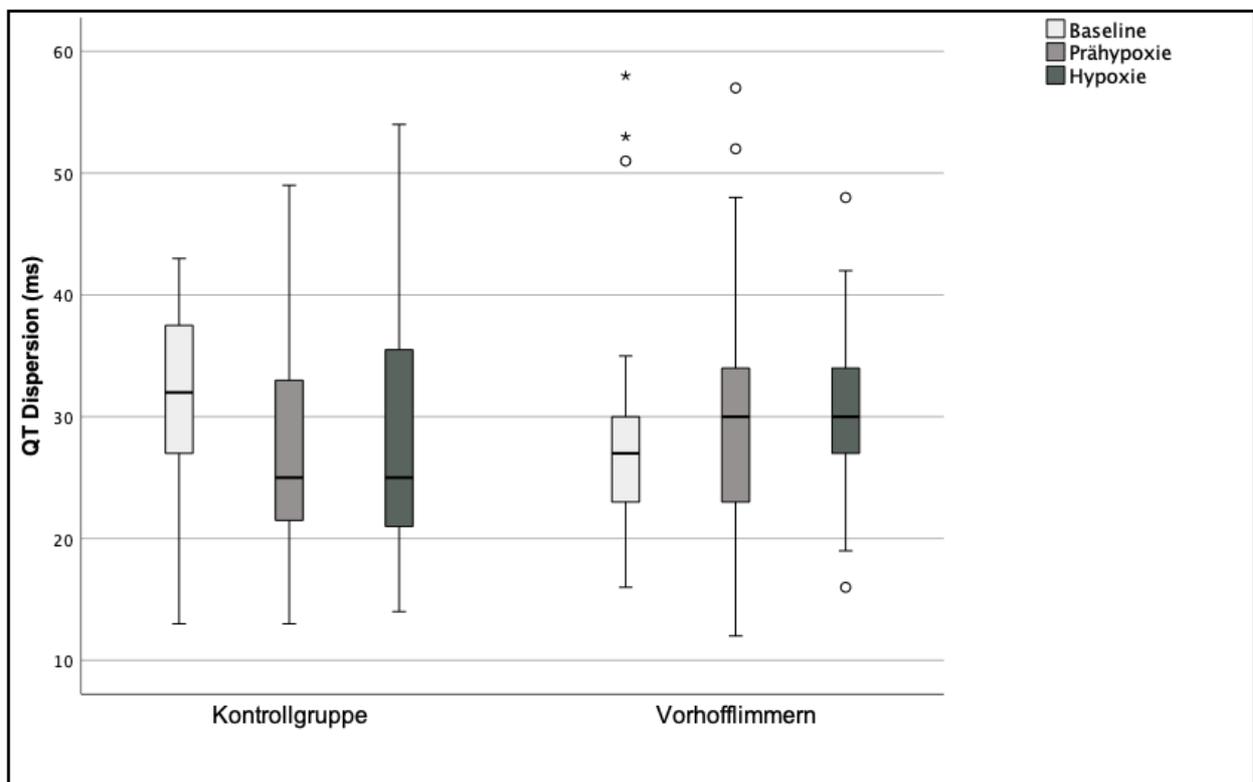


Abbildung 16 Boxplot-Diagramm der QT-Dispersion

QTc-Dispersion

Vergleichbar zur QT Dispersion zeigen sich auch bei der frequenzkorrigierten QT Dispersion zwischen Kontrollgruppe und Patient*innen keine signifikanten Unterschiede (Baseline: 34 ± 10 ms vs. 34 ± 14 ms, $p = 0,289$; Prähypoxie: 32 ± 13 ms vs. 37 ± 15 ms, $p = 0,395$; Hypoxie: 34 ± 14 ms vs. 35 ± 10 ms, $p = 0,374$). Innerhalb beider Gruppen zeigte sich zwischen Prä- und Hypoxie keine signifikante Änderung (Kontrollen $p = 0,771$; Vorhofflimmern $p = 0,918$).

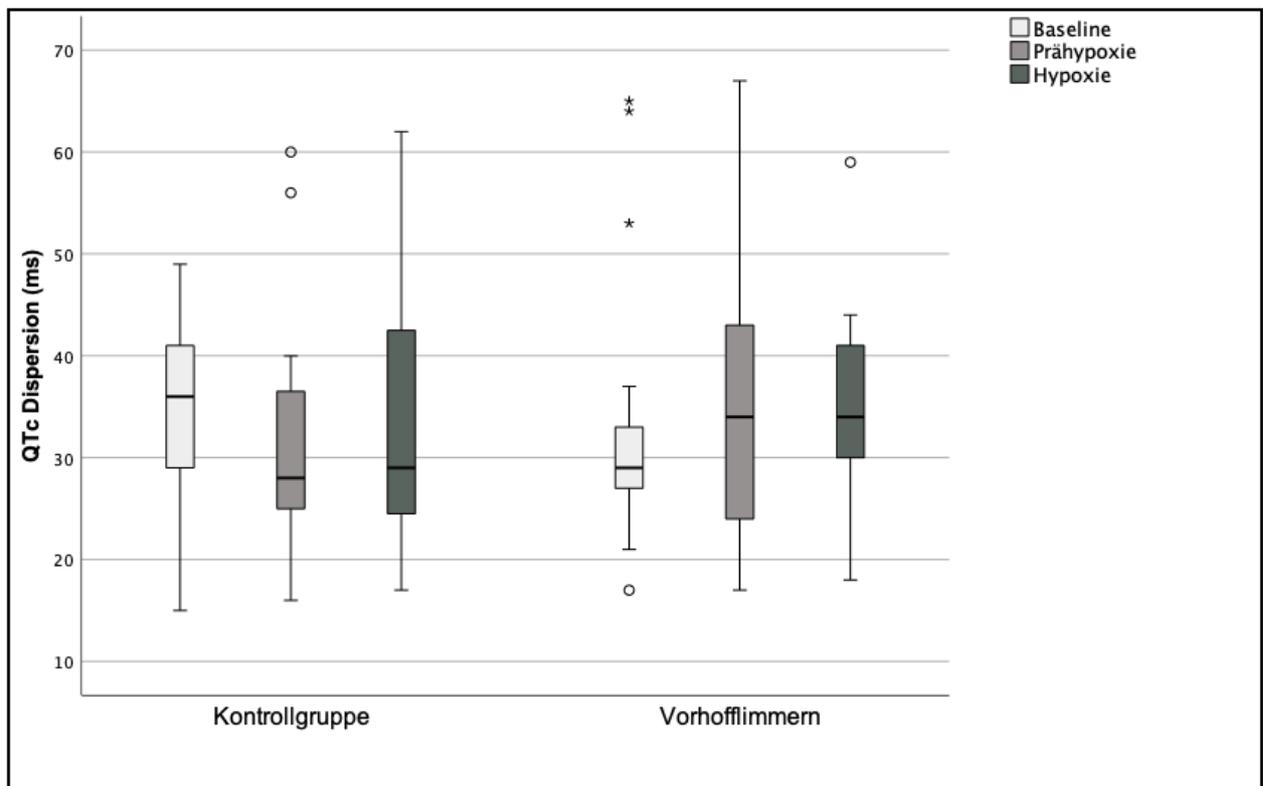


Abbildung 17 Boxplot-Diagramm der frequenzkorrigierten QT-Dispersion

TpTe

Signifikante Unterschiede bezüglich der T-peak to T-end Zeit konnten über alle drei Phasen, im Vergleich der Kontrollgruppe mit den Patient*innen, nicht beschrieben werden (Baseline: 76 ± 14 ms vs. 76 ± 11 ms, $p = 0,545$; Prähypoxie: 74 ± 12 ms vs. 73 ± 10 ms, $p = 0,880$; Hypoxie: 73 ± 10 ms vs. 75 ± 13 ms, $p = 0,571$). Die TpTe nahm von Baseline zu Prähypoxie innerhalb der Vorhofflimmergruppe signifikant ab. Die Veränderung von der prähypoxischen zur hypoxischen Phase war innerhalb beider Gruppen nicht signifikant (Kontrollgruppe $p = 0,663$; Vorhofflimmern $p = 0,194$).

Von Baseline bis Hypoxie lag in der Kontrollgruppe das Minimum bei 56 ms und das Maximum bei 105 ms. Gemäß des von Tse et al. beschriebenen Risikobereichs einer TpTe von 103 ± 17 ms, befanden sich drei Proband*innen während der Baseline und davon wiederum zwei Probanden während Prä- und Hypoxie in diesem Bereich⁽⁵¹⁾. Das Maximum wurde während der Baseline gemessen. Bei den Patient*innen lagen die Werte im Bereich von 50 bis 105 ms (höchster Wert gemessen in der Hypoxie). Risikowerte traten bei vier Patient*innen während der Baseline und darunter bei je zwei Patienten während Prä- und Hypoxie auf. Ein für Frauen postulierter Risikowert größer 110 ms wurde in beiden Gruppen nicht erreicht.

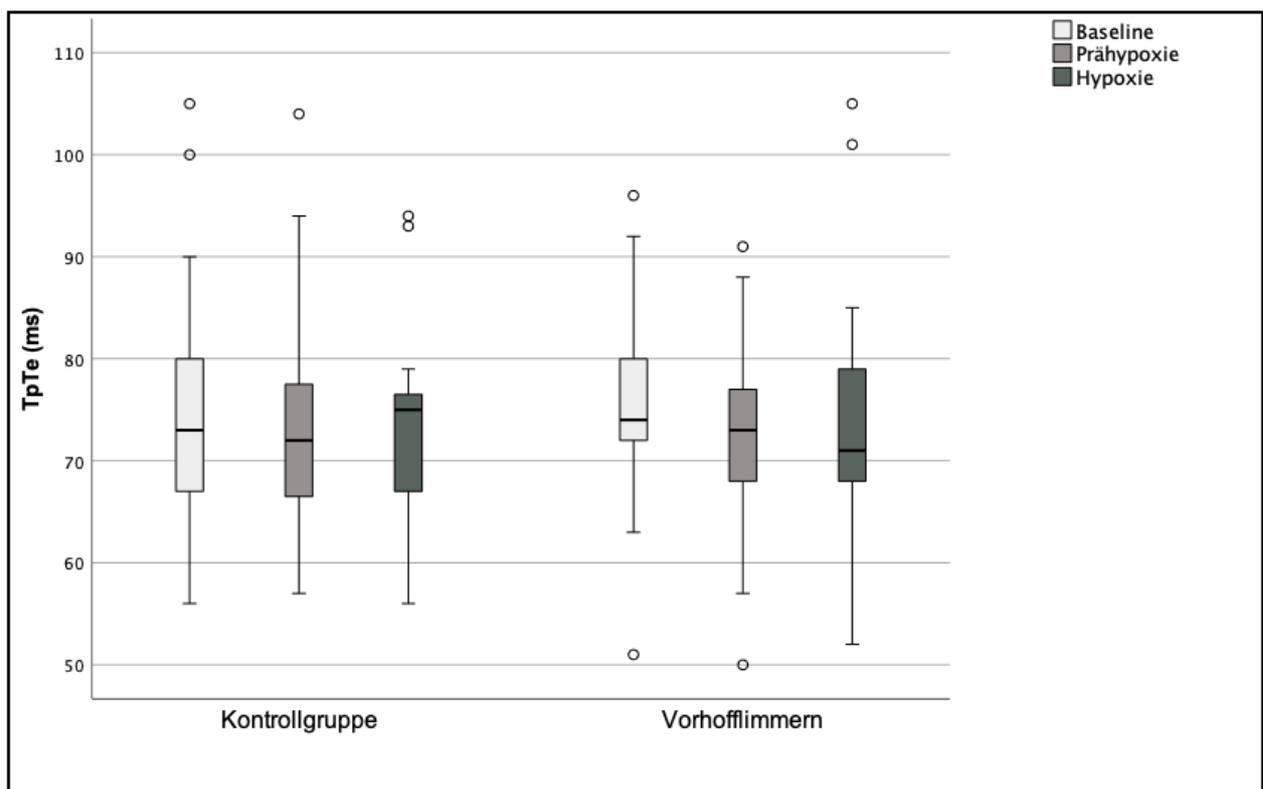


Abbildung 18 Boxplot-Diagramm der T-peak to T-end Zeit

TpTec

Die frequenzkorrigierte T-peak to T-end Zeit zeigte zwischen Kontroll- und Vorhofflimmergruppe zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede (Baseline: 85 ± 16 ms vs. 83 ± 11 ms, $p = 0,762$; Prähypoxie: 86 ± 16 ms vs. 83 ± 12 ms, $p = 0,449$; Hypoxie: 86 ± 13 ms vs. 87 ± 15 ms, $p = 0,940$). In der Kontrollgruppe unterschied sich die TpTec aller Ableitungen signifikant zwischen Baseline und Prähypoxie ($p < 0,001$). Zwischen Prähypoxie und Hypoxie zeigte sich dies nicht ($p = 0,681$). In der Vorhofflimmergruppe ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Veränderungen (Baseline vs. Prähypoxie $p = 0,097$; Prähypoxie vs. Hypoxie $p = 0,479$).

Minimum und Maximum aller drei Phasen lagen in der Kontrollgruppe bei 57 - 121 ms (höchster Wert gemessen in der Prähypoxie). Eine TpTec von über 90ms⁽⁵⁴⁾ wurde während der Baseline bei vier, während der Prähypoxie bei fünf und während der Hypoxie bei drei Teilnehmer*innen gemessen. In der Vorhofflimmergruppe lag der Bereich bei 61 - 127 ms. Die Anzahl der Patient*innen mit einer erhöhten TpTec von mehr als 90 ms nahm zwischen den Phasen zu: Baseline drei, Prähypoxie fünf und Hypoxie sechs Patient*innen. Das Maximum wurde zudem in der Hypoxie gemessen.

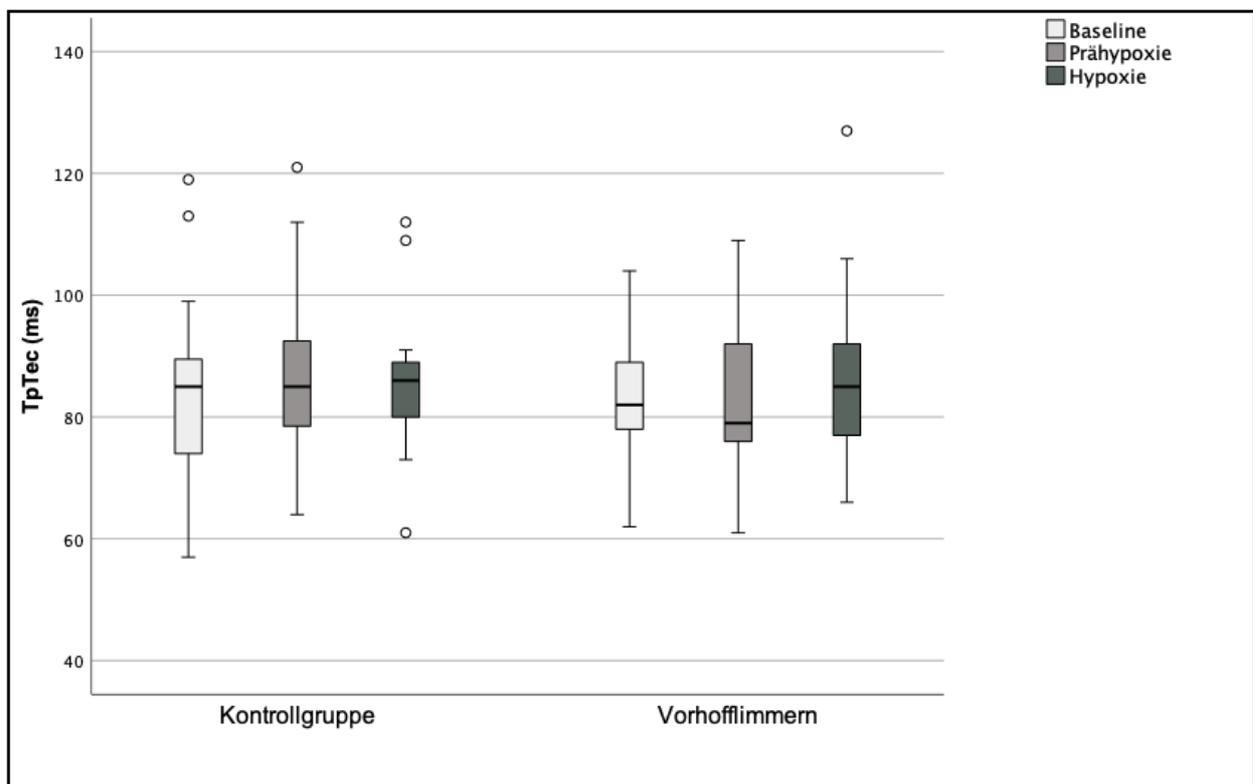


Abbildung 19 Boxplot-Diagramm der frequenzkorrigierten T-peak to T-end Zeit

TpTe-Dispersion

Signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Vorhofflimmergruppe konnten während den drei Phasen nicht beobachtet werden (Baseline: 29 ± 12 ms vs. 27 ± 8 ms, $p = 0,734$; Prähypoxie: 23 ± 8 ms vs. 25 ± 8 ms, $p = 0,395$; Hypoxie: 24 ± 11 ms vs. 25 ± 8 ms, $p = 0,395$). Die Veränderung von der prähypoxischen zur hypoxischen Phase war innerhalb beider Gruppen nicht signifikant (Kontrollgruppe $p = 0,943$; Vorhofflimmern $p = 0,715$).

Minimum und Maximum über alle Zeitpunkte waren bei der Kontrollgruppe 9 - 54 ms und bei den Patient*innen bei 12 - 40 ms. Eine TpTe Dispersion von über 30 ms trat während der Baseline bei sechs vs. sieben, während der Prähypoxie bei zwei vs. vier und während der Hypoxie bei drei vs. vier Teilnehmer*Innen der Kontroll- im Vergleich mit der Vorhofflimmergruppe auf.

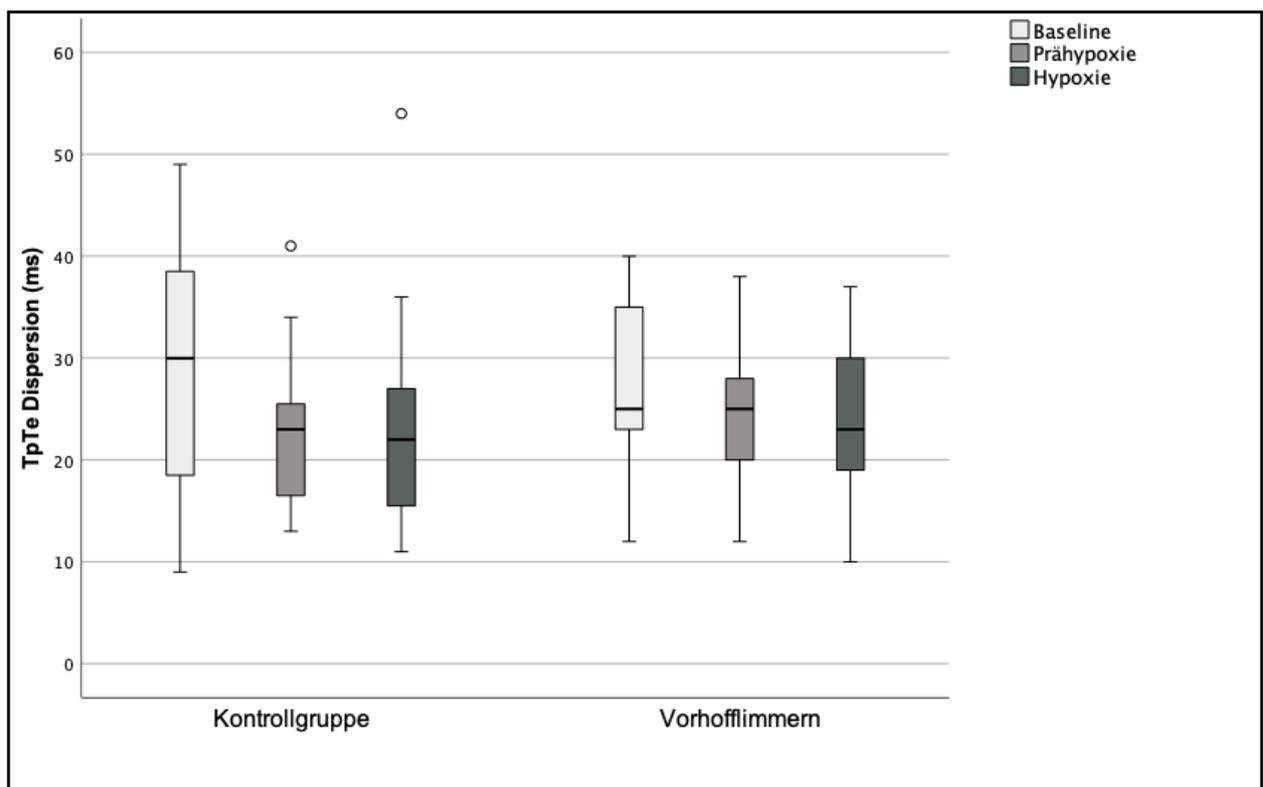


Abbildung 20 Boxplot-Diagramm der T-peak to T-end Dispersion

3.6. Zusammenfassung

Die demografischen Eigenschaften der Kontroll- und Patient*innengruppe unterschieden sich nicht signifikant.

Die Herzfrequenz nahm innerhalb beider Gruppen im Vergleich von Prä- zu Hypoxie signifikant zu. Dabei unterschied sie sich nicht signifikant zwischen Kontrollen und Vorhofflimmerpatient*innen. Der mittlere arterielle Druck zeigte zu keinem Zeitpunkt relevante Veränderungen.

Unter Hypoxie kam es in beiden Kohorten zu einer Reduktion der SpO₂ sowie der links und rechts frontalen cerebralen rSO₂. Innerhalb beider Gruppen waren die jeweiligen Veränderungen signifikant, wobei die Vorhofflimmerpatient*innen unter Hypoxie eine signifikant niedrigere links frontale rSO₂ aufwiesen als die Kontrollgruppe. Unter hypoxischen Bedingungen kam es zu keiner Veränderung der subjektiven Dyspnoe gemäß der Borg-Skala.

Von Prä- zu Hypoxie konnten keine signifikanten Veränderungen innerhalb der EKG-Parameter nachgewiesen werden. Lediglich die QTc und die TpTec waren in der Kontrollgruppe im Vergleich von der Baseline zur Prähypoxie signifikant verlängert.

4. Diskussion

Bereits mehrere Studien haben sich mit der Auswirkung von Hypoxie und/oder körperlicher Belastung auf das Herz-Kreislauf-System, die cerebrale Oxygenierung und die kardiale Elektrophysiologie beschäftigt. Im Vordergrund standen bei diesen Studiendesigns vorrangig gesunde Proband*innenkollektive bzw. pulmonal erkrankte Patient*innen^(10, 64-70, 78-80). Der Einfluss von Hypoxie auf Personen mit Vorhofflimmern, der häufigsten Herzrhythmusstörung in Europa und den USA, bleibt bisher weitestgehend unerforscht. Relevant ist dies insbesondere, da Vorhofflimmern mit Veränderungen hämodynamischer Eigenschaften, Mikrozirkulationsstörungen und endothelialer Dysfunktion, welche auch unabhängig von Vorhofflimmerepisoden auftreten könne, assoziiert wird⁽⁵⁻⁹⁾. Diese Studie untersuchte erstmalig den Einfluss von Hypoxie unter milder körperlicher Belastung auf Patient*innen mit Vorhofflimmern. Die besondere Relevanz stellt sich aufgrund einer älter werdenden Bevölkerung, diesbezüglich steigender Inzidenz an Vorhofflimmern und zunehmender Fluggastzahlen dar.

4.1. Vitalparameter

Herzfrequenz

Eine signifikante Veränderung der Herzfrequenz zeigte sich zwischen beiden Gruppen nicht. Hingegen konnte innerhalb jeder Kohorte eine signifikante Veränderung zwischen den drei Phasen nachgewiesen werden.

Mit Einsetzen der körperlichen Belastung während der prähypoxischen Phase nimmt der Sauerstoffbedarf zu. Als kompensatorische Reaktion des Körpers steigt dabei die Herzfrequenz an⁽¹⁰⁰⁾.

Unter hypoxischen Bedingungen kam es zu einem erneuten Anstieg der Herzfrequenz. Ähnliche Daten konnten Gong et al. erheben⁽³⁷⁾. Iwasaki et al. kamen in ihrer Studie – unter Inhalation eines Gasgemisches mit 15 % Sauerstoffanteil – zu vergleichbaren Ergebnissen⁽¹⁰¹⁾. Roche et al. konnten unter 11% Sauerstoffanteil ebenfalls einen Anstieg der Herzfrequenz messen⁽¹⁰²⁾. Gemeinsam ist den Vergleichsstudien, dass die gesunden Proband*innen dem hypoxischen Gas in Ruhe ausgesetzt waren.

Der Baroreflex ist ein wichtiger Bestandteil des Herz-Kreislauf-Systems. Barorezeptoren, vorhanden in den Carotiden und der Aorta, können via Dehnungsrezeptoren den

Blutdruck wahrnehmen. Ein Druckanstieg führt zur Aktivierung des Parasympathikus und resultiert in der Senkung der Herzfrequenz⁽¹⁰³⁾. Unter Hypoxie nimmt die Auswirkung des Baroreflexes ab und ermöglicht so wiederum einen Anstieg der Herzfrequenz. Der Blutdruck bleibt davon weitestgehend unbeeinflusst⁽¹⁰²⁾.

Darüber hinaus können periphere Chemorezeptoren u.a. den arteriellen Sauerstoffgehalt registrieren, was eine erhöhte Aktivität des Sympathikus zur Folge hat. Daraus ergibt sich ebenfalls ein Anstieg der Herzfrequenz⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾.

Mittlerer arterieller Druck

Der mittlere arterielle Druck zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen, weder zwischen den gesunden Proband*innen und den Vorhofflimmerpatient*innen, noch innerhalb der jeweiligen Gruppe.

Unter zunehmender Belastung steigen der systolische sowie der mittlere arterielle Druck an^(100, 107). Da es sich jedoch bei 25 Watt um eine vergleichsweise niedrige Belastungsstufe handelt, ist es nachvollziehbar, dass keine wesentliche Veränderung eintrat.

Hypoxie schien keinen relevanten Einfluss auf den MAD zu haben. Vergleichbare Ergebnisse konnten bereits anderweitig reproduziert werden^(37, 101, 102, 105).

Periphere Sauerstoffsättigung

Unter milder körperlicher Belastung zeigten sich keine relevanten Veränderungen. In der hypoxischen Phase kam es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der SpO₂, wobei zwischen der Kontroll- und der Vorhofflimmergruppe keine erkennbaren Unterschiede bestanden. Die Abnahme der SpO₂ bei reduziertem Sauerstoffangebot korreliert mit Ergebnissen vorangegangener Studien. Der Fokus lag bisher allerdings meist auf pulmonal erkrankten Patient*innen^(10, 37, 69, 101).

Aufgrund des reduzierten Sauerstoffgehaltes der inspirierten Luft kommt es zu einer reduzierten Oxygenierung des Blutes^(36, 37). Hypoxie scheint dabei keinen direkten Einfluss auf die messbare, periphere Sauerstoffsättigung bei Patient*innen mit Vorhofflimmern zu haben.

4.2. regionale cerebrale Sauerstoffsättigung

Innerhalb beider Gruppen nahm die rSO_2 während der Hypoxie signifikant ab. Im Durchschnitt war die regionale cerebrale Sauerstoffsättigung der Vorhofflimmerpatient*innen während aller Phasen niedriger als in der Vergleichsgruppe. Signifikant wurde dies jedoch erst unter hypoxischen Bedingungen, sodass sich ein relevanter Unterschied in der links frontalen rSO_2 nachweisen ließ.

Wie bereits einleitend beschrieben, kann Hypoxie via Vasodilatation zu einer Erhöhung des cerebralen Blutflusses führen. Bei beispielsweise erhöhter neuronaler Aktivität steigt konsekutiv der Sauerstoffverbrauch an. Dabei nimmt jedoch das oxygenierte Hämoglobin aufgrund des gesteigerten CBFs zu^(71, 73). Peltonen et al. untersuchten u.a. den Einfluss von Hypoxie unter Ruhebedingungen auf den CBF sowie die cerebrale Sauerstoffsättigung. Einerseits konnten sie zeigen, dass es zu einer Steigerung des CBFs kam. Andererseits konnte mittels NIRS eine Abnahme des oxygenierten Hämoglobins bei begleitender Zunahme des desoxygenierten Hämoglobins gemessen werden⁽¹⁰⁸⁾. Andere Studien setzten sich mit dem Einfluss von körperlicher Belastung unter Hypoxie auf die cerebrale Sauerstoffsättigung auseinander. Im Versuchsaufbau von Imray et al. konnte ebenfalls eine Zunahme des CBFs und eine Reduktion der rSO_2 , im Vergleich von 3610 zu 150 Höhenmeter bei einer Belastung von 30 % der maximalen Sauerstoffaufnahme nachgewiesen werden⁽⁷⁰⁾. Subudhi et al. kamen in ihrer Studie, unter hypobarer Hypoxie bei 25% der Maximalbelastung, zu ähnlichen Ergebnissen. Unter normobarer Normoxie hingegen zeigte sich bei zunehmender Belastung bis 75% ein Anstieg des CBFs sowie eine Zunahme des oxygenierten Hämoglobins⁽⁷⁸⁾. Allen Versuchen ist gemein, dass unter Inspiration eines hypoxischen Gases trotz des erhöhten CBFs eine Abnahme der rSO_2 bzw. des oxygenierten Hämoglobins auftrat. Die Abnahme der rSO ließ sich in der vorliegenden Studie reproduzieren, wobei lediglich eine geringe körperliche Belastung von 25 Watt vorlag. Somit scheinen hypoxische Umgebungsbedingungen zu einer verstärkten cerebralen Entsättigung zu führen. Der präfrontale Cortex hat nicht nur einen großen Stellenwert in der Handlungsplanung⁽¹⁰⁹⁾. So konnten Rasmussen et al. zeigen, dass Hypoxie zu einer Abnahme der präfrontalen Oxygenierung und konsekutiver Abnahme der Handkraft führt. Dabei wurde allerdings ein zehnprozentiges Sauerstoffgemisch verwendet.⁽¹¹⁰⁾ Relevant könnte diese Beobachtung nicht nur bei Flugreisen, sondern auch beim Höhentourismus sein. Die Anzahl der Gebirgstouristen wurde auf ca. 100 Millionen geschätzt, wobei der Anteil der über 60-Jährigen bei ca. 15% liege⁽¹¹¹⁾. Da die Prävalenz von Vorhofflimmern ab 60

Jahren bei ungefähr 3,8 % liegen könnte, wäre ein nicht unwesentlicher Teil der Patient*innen betroffen⁽⁴⁾. Hierbei gilt zu beachten, dass, z.B. im Rahmen einer Wanderung, eine höhere körperliche Belastung vorliegt, als in der vorliegenden Studie. Zu Beginn wurde der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und endothelialer Dysfunktion, Mikrozirkulationsstörungen sowie der Einfluss auf die cerebrale Funktion dargestellt. Wie zuvor erläutert, scheint eine Endotheldysfunktion auch außerhalb von Vorhofflimmerepisoden vorzuliegen^(9, 25). Diese ist nicht nur mit einer Hyperkoagulabilität assoziiert, sondern auch mit Veränderungen der Gefäßdilatation bzw. Blutflussregulation^(8, 9, 22, 23). Darüber hinaus konnten Veränderungen der Mikrozirkulation, vorrangig nach Konversion in den Sinusrhythmus, nachgewiesen werden^(6, 7, 28). Die hier vorliegende Verminderung der links frontalen regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung könnte dementsprechend in diesem gemeinsamen Kontext eingeordnet werden. In dieser Studie konnte somit möglicherweise ein cerebrales Perfusionsdefizit bei Patient*innen mit Vorhofflimmern nachgewiesen werden, welches erst unter hypoxischen Bedingungen detektiert werden konnte. Relevante Unterschiede in der peripheren Sauerstoffsättigung oder des mittleren arteriellen Drucks schienen dabei nicht ursächlich zu sein. Daraus könnte sich ableiten lassen, dass dieses Patient*innenkollektiv vulnerabler für akut-pathologische, hypoxische Zustände sein könnte. In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass u.a. das neurologische Outcome bei Schlaganfall unter den Vorhofflimmerpatient*innen schlechter ist⁽¹¹²⁻¹¹⁶⁾. Hierbei müssen natürlich verschiedene Faktoren, wie z.B. das häufigere Auftreten von Embolien, mit Verschluss größerer Gefäße, berücksichtigt werden⁽¹¹⁴⁾. Arboix et al. untersuchten hingegen das Schlaganfall-Outcome bei Vorhofflimmern. Dabei zeigte sich eine erhöhte Mortalität sowohl im Rahmen eines kardioembolischen, als auch atherothrombotischen Ereignisses im Vergleich zu Patient*innen ohne Vorhofflimmern⁽¹¹⁷⁾. Zudem sind bei Vorhofflimmerpatient*innen häufiger die anterioren Gefäßgebiete betroffen, wobei insgesamt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für kortikale Defizite vorliegt^(115, 116).

4.3. EKG-Parameter

QT und QTc

Die QT-Zeit aller Ableitungen veränderte sich innerhalb beider Gruppen zu jedem Zeitpunkt signifikant. Dies zeigte sich, bis auf eine Ausnahme sowohl in der Vorhofflimmergruppe von Prä- zu Hypoxie als auch in den Einzelmessungen der QT-Zeit. Dieser Effekt lässt sich am ehesten auf die zugleich steigende Herzfrequenz zurückführen. Nach Frequenzkorrigierung der QT-Zeit verliert sich dieser Effekt weitestgehend.

Flecainid wurde von einem Patienten verwendet und stellt nach CredibleMed® ein Risiko zur QT-Verlängerung dar. Bei diesem Teilnehmer war die QTc allerdings normwertig (Baseline = 426 ms, Prähypoxie = 416 ms, Hypoxie = 416 ms). Ein weiterer Proband hatte Amitriptylin in der Dauermedikation, was unter gewissen Umständen einen Effekt auf die QT-Zeit haben könnte. Hier zeigten sich ebenso normwertige QTc-Zeiten (Baseline = 378 ms, Prähypoxie = 373 ms, Hypoxie = 398 ms). Somit scheinen eben genannte Medikamente in dieser Studie keinen Einfluss auf die Ergebnisse zu haben.

In der Kontrollgruppe stieg die QTc aller Ableitungen zwischen Baseline und Prähypoxie signifikant an. Eine Zunahme der QTc, insbesondere in frühen Belastungsphasen, konnte bereits in vorherigen Studien gezeigt werden⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. Ein vergleichbarer Effekt ließ sich bei den Patient*innen nicht nachweisen. Dies kann möglicherweise auf die begleitende medikamentöse Therapie zurückgeführt werden. Dabei scheinen β -Blocker bei einer erhöhten Herzfrequenz zu einer Abnahme der QT und somit der QTc zu führen^(121, 122).

In vorherigen Studien wurde der Einfluss von Sauerstoffmangel auf die frequenzkorrigierte QT-Zeit untersucht. Eine Verlängerung der QTc konnte u.a. in den Arbeiten festgestellt werden, in denen ein tendenziell größeres Ausmaß an Hypoxie vorlag. So wurde beispielweise eine Studie in einer durchschnittlichen Höhe von 5710 m, im Vergleich zur Druckhöhe von 2438 m, durchgeführt⁽⁶⁴⁾. Roche et al. verwendeten wiederum ein Gasgemisch mit 11 % Sauerstoffanteil⁽⁶⁵⁾. Im Gegensatz dazu konnten Kieley et al. unter einer SpO₂ von 75 - 80 % keine Veränderung der QTc detektieren⁽⁶⁷⁾. Veglio et al. machten hingegen den Einfluss von Hypoxie bei moderater Höhe zum Forschungsgegenstand. Es wurde kritisch beleuchtet, dass insbesondere der Einfluss von Extremsituationen auf junge, meist trainierte Proband*innen analysiert werde. Daher untersuchten sie den Einfluss von Hypoxie, bei einer Höhe von 2950 m, auf ein untrainiertes Alterskollektiv von 6 - 83 Jahren. Dort konnte keine Veränderung der QTc

nachgewiesen werden⁽¹²³⁾. Ein vergleichbares Ergebnis, unter vergleichbaren Bedingungen, zeigte sich in der vorliegenden Studie. Sowohl innerhalb, als auch zwischen beiden Gruppen traten während der Hypoxie keine signifikanten Unterschiede auf. Somit konnte kein relevanter Effekt eines Sauerstoffmangels, wie er beispielsweise auf Flugreisen vorkommt, auf die QTc reproduziert werden.

QT- und QTc-Dispersion

Der Einfluss von Hypoxie wurde in einigen Studien bereits untersucht. Öztürk et al. konnten unter hypobarer Hypoxie eine Reduktion der QTd feststellen. Die QTdc blieb hingegen weitestgehend unverändert. Laut den Autoren könnte dies auf die Frequenzkorrektur zurückgeführt werden⁽⁶⁶⁾. Kiely et al. konnten hingegen eine Zunahme der frequenzkorrigierten QT-Dispersion unter hypoxischen Bedingungen nachweisen⁽⁶⁷⁾. Beide Studien wurden an gesunden Männern durchgeführt. Vergleichbare Studien an Vorhofflimmerpatient*innen lagen zuletzt nicht vor.

Signifikante Veränderungen bezüglich der QT- und QTc-Dispersion lagen zu keinem Zeitpunkt in dieser Studie vor. Innerhalb beider Gruppen konnten ebenfalls keine relevanten Veränderungen notiert werden.

Die QT-Dispersion wird mit dem vermehrten Auftreten ventrikulärer Arrhythmien bzw. dem plötzlichen Tod in Zusammenhang gebracht^(45-47, 124). Konkrete Normwerte liegen bisher nicht vor. Es lässt sich jedoch sagen, dass hohe Werte der QTd insbesondere mit lebensbedrohlichen Arrhythmien (> 65 ms) oder z.B. beim Long-QT-Syndrom (bis > 110 ms) vergesellschaftet sind⁽¹²⁵⁾. Werte < 51 ms könnten einen Normbereich widerspiegeln^(43, 49). Andererseits wurden auch bei vermeintlich Gesunden Werte > 70 ms beschrieben. Insgesamt komme es jedoch zu Überschneidungen zwischen Kontrollgruppen und beispielsweise kardial erkrankten Patient*innen jeweils mit und ohne Risikoereignis⁽¹²⁶⁾.

In dieser Studie zeigten drei Vorhofflimmerpatient*innen QTd-Werte > 50 ms während der Baseline. Unter Hypoxie schien sich bei diesen Personen die Dispersion leicht zu verringern, da dort keine Werte > 50 ms mehr gemessen werden konnten. Unter den Kontrollen trat einmalig ein Wert > 50 ms erstmalig während der Hypoxie auf.

Somit konnte in dieser Studie kein eindeutiger Einfluss von Hypoxie auf die QT- und QTc-Dispersion reproduziert werden, sodass Flugreisen unter diesem konkreten Aspekt eher nicht mit einem erhöhten Risiko für Gesunde und Vorhofflimmerpatient*innen assoziiert erscheinen.

TpTe und TpTec

Die TpTe nahm innerhalb der Vorhofflimmergruppe zwischen Baseline und Prähypoxie signifikant ab. Dieser Effekt lässt sich jedoch nicht reproduzieren, wenn man die Veränderung aller Ableitungen berücksichtigt. In der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen keine relevante Veränderung, wobei im Durchschnitt die TpTe aller Ableitungen ebenfalls abnahm ($p = 0,089$). Betrachtet man wiederum die frequenzkorrigierte TpTe aller Ableitungen, dann zeigt sich bei den Kontrollen eine signifikante Zunahme der TpTec zwischen der Baseline und der prähypoxischen Phase. Eine vergleichbare, jedoch nicht signifikante Veränderung lässt sich ebenfalls für die Vorhofflimmerpatient*innen feststellen ($p = 0,097$). Hekkala et al. untersuchten die Veränderung der kardialen Repolarisation unter Belastung beim Long-QT-Syndrom. In der gesunden Kontrollgruppe zeigte sich dabei, bereits bei leichter Belastung und leichtem Anstieg der Herzfrequenz, eine Abnahme der TpTe⁽¹²⁷⁾. Braschi et al. konnten bei maximaler Belastung ebenfalls eine Abnahme der TpTe aufweisen⁽¹²⁸⁾. Gemma et al. konnten in einer gesunden Kontrollgruppe eine größere Abnahme der TpTe unter β -Blocker-Therapie, im Vergleich zu fehlender β -Blockade, während steigender Belastung aufzeigen⁽¹²⁹⁾. Da in der Vorhofflimmergruppe eine entsprechende Therapie bei mehreren Teilnehmer*innen besteht, kann dieser Effekt möglicherweise übertragen werden. Die Zunahme der TpTec aller Ableitungen kann ggf. mit dem zuvor genannten Effekt der verlängerten QTc unter leichter Belastung in Zusammenhang gebracht werden, da das T-peak-T-end-Intervall immerhin einen Teilabschnitt der QT-Zeit darstellt⁽¹¹⁸⁻¹²⁰⁾. A.e. scheint es sich somit um eine dezente, relative Veränderung der TpTe und TpTec im Rahmen der milden körperlichen Belastung zu handeln.

Sowohl zwischen beiden Gruppen als auch innerhalb der Kollektive kam es zu keiner signifikanten Veränderung zwischen Prä- und Hypoxie. Es lässt sich innerhalb beider Gruppen lediglich ein Trend darstellen, wobei im Durchschnitt die TpTec aller Ableitungen in der Kontrollgruppe abnahm, wohingegen sie in der Vorhofflimmergruppe anstieg. Linz et al. untersuchten den Einfluss von akuter, kurzfristiger Hypoxie bei Schlafapnoe-Patienten u.a. auf die TpTec. Signifikante Unterschiede ergaben sich nur in der Gruppe mit obstruktiver Komponente (Zunahme der TpTec). In der Gruppe der zentralen Apnoe zeigte sich kein Einfluss. Dabei trat die akute Hypoxie deutlich kürzer auf (ca. zwei Minuten), erzielte jedoch ein niedrigere SpO₂ von minimal $75 \pm 3 \%$ ⁽¹³⁰⁾. Somit konnte eine isolierte Hypoxie hier ebenfalls zu keiner signifikanten Veränderung der TpTec führen.

Eine TpTe-Verlängerung von 103 ± 17 ms wurde gemäß einer Metaanalyse von Tse et al. als relevanter Prädiktor für Arrhythmien und tödliche Ereignisse beschrieben. Das höchste Risiko für Arrhythmien in der allgemeinen Bevölkerung liege bei ca. 114 ms. Bei Patient*innen mit KHK liege der Wert bei ca. 106 ms. Niedrigere Werte sind u.a. beim Brugada-Syndrom bereits aussagekräftig⁽⁵¹⁾. Eine für die allgemeine Bevölkerung erhöhte TpTe > 114 ms lag in keiner Studiengruppe vor. Der o.g. Risikobereich wurde in beiden Studiengruppen von Teilnehmer*innen erreicht. Allerdings nahm in beiden Gruppen die Anzahl der betroffenen Proband*innen zur Hypoxie ab (Kontrollgruppe: Baseline = drei, Prähypoxie = zwei, Hypoxie = zwei; Vorhofflimmern: Baseline = vier, Prähypoxie = zwei, Hypoxie = zwei). Tse et al. verwiesen explizit auf die Tatsache, dass die TpTe eine zusätzliche Information liefern könne, jedoch nicht als alleiniger Parameter zur Risikobeurteilung verwendet werden sollte⁽⁵¹⁾.

Verschiedene Autoren postulieren eine Verbesserung der Vorhersagekraft bezüglich maligner Arrhythmien bzw. plötzlichen Herzstillstandes mittels der frequenzkorrigierten TpTe, wobei ein Bereich > 90 ms als risikobehaftet betrachtet werden kann^(54, 55). Gemäß diesem Kriterium veränderte sich die Anzahl der Personen, die ein erhöhtes Risiko aufweisen könnten (Kontrollgruppe: Baseline = vier, Prähypoxie = fünf, Hypoxie = drei; Vorhofflimmern: Baseline = drei, Prähypoxie = fünf, Hypoxie = sechs). Wie bereits zuvor erwähnt, sollte die TpTe nicht als alleiniger Risikomarker betrachtet werden. Einerseits scheint unter Hypoxie bei einigen Vorhofflimmerpatient*innen eine Verlängerung der TpTe aufzutreten. Andererseits blieben diese Effekte unterhalb des Signifikanzniveaus.

TpTe Dispersion

Tse et al. beschäftigten sich in ihrer Metaanalyse mit der TpTe Dispersion bezüglich des Brugada-Syndroms. Insgesamt war die Informationslage heterogen. Absolute Grenzwerte ließen sich nicht konstatieren, jedoch konnte festgehalten werden, dass maligne Arrhythmien und plötzlicher Herztod v.a. bei den Patient*innen auftraten, deren TpTe länger war als bei denjenigen ohne Ereignis⁽⁵⁷⁾. In einer anderen Studie war eine verlängerte frequenzkorrigierte TpTe bei Patient*innen mit vasospastischer Angina mit einem vermehrten Auftreten maligner Arrhythmien vergesellschaftet⁽⁵⁶⁾. Diese Erkenntnisse lassen sich jedoch nicht einfach auf die allgemeine Bevölkerung übertragen, da vorrangig der Vergleich von Ereignissen innerhalb von Erkrankten und eher nicht im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe beobachtet wurde.

Sowohl zwischen der Kontroll- und der Patient*innengruppe als auch innerhalb beider Kohorten ergaben sich keine signifikanten Veränderungen der TpTe Dispersion. In der Prähypoxie könnte bei den gesunden Proband*innen allenfalls ein Trend wahrgenommen werden, wobei die TpTe Dispersion unter milder körperlicher Belastung abzunehmen schien. Allerdings war dieser Effekt nicht signifikant ($p = 0,071$). Diese Beobachtung könnte möglicherweise Ausdruck einer zunehmenden Synchronität der Repolarisation sein. In der hypoxischen Phase ergaben sich hingegen keine relevanten Veränderungen, sodass unter Hypoxie in dieser Studie kein Einfluss auf die TpTe Dispersion nachgewiesen werden konnte.

4.4. Limitationen

Da sich alle Teilnehmer*innen bis auf die Baseline auf dem Ergometer in Bewegung befanden, waren Bewegungsartefakte im Allgemeinen vorhanden. Daher können diesbezügliche Messfehler nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Aufgrund von Artefakten konnten zudem sieben Patient*innen nicht in die Auswertung miteinbezogen werden. Bereits in Untersuchungen von Ruhe-EKGs kann es zu unterschiedlichen Messergebnissen kommen – sowohl innerhalb wiederholter Messungen eines Untersuchenden als auch zwischen verschiedenen Untersucher*innen. So konnte beispielweise in einer Studie eine durchschnittliche Veränderung der QT Dispersion von 6 ± 4 ms, in einer individuell wiederholten Messung, gezeigt werden. Eine Veränderung von durchschnittlich 7 ± 7 ms lag bei der Messung von zwei verschiedenen Untersucher*innen vor⁽⁴⁵⁾. Sowohl Kautzner et al. als auch Perkiömäki et al. konnten ebenfalls deutliche Unterschiede in der Bestimmung der QTd, von zwei verschiedenen Personen, aufzeigen^(47, 131).

Die Kontrollgruppe war logischerweise von wenig Komorbiditäten betroffen. Unter den Vorhofflimmerpatient*innen lagen vergleichsweise mehr Fälle von arteriellem Hypertonus und KHK sowie je einmalig chronische Niereninsuffizienz und Z.n. Apoplex vor. Somit könnten diese Begleiterkrankungen möglicherweise ebenso Einfluss auf die gemessenen Parameter haben. Andererseits wird der Vergleich von Vorhofflimmern mit gesunden Kontrollen immer teilweise von weiteren Grunderkrankungen beeinflusst sein, da die Wahrscheinlichkeit, als einzige Erkrankung Vorhofflimmern zu haben, sehr gering ist.

Die NIRS-Sensoren haben lediglich einen Teil der cerebralen Oxygenierung abbilden können. Für weitere Aussagen könnte dabei auch der Effekt von Hypoxie auf andere cerebrale Regionen, wie z.B. den Occipitallappen, untersucht werden.

In dieser Studie wurde zur Simulation einer Flugreise lediglich hypoxisches Gas verabreicht. Würde man die konkreten Flugbedingungen reproduzieren wollen, so hätte die Untersuchung in einer Drucksimulationskammer stattfinden müssen. In anderen Studien konnte allerdings gezeigt werden, dass unter Inhalation eines hypoxischen Gases eine vergleichbare SpO_2 und ein vergleichbarer PaO_2 erreicht werden konnten wie unter Idealbedingungen^(132, 133). Darüber hinaus wurde ein tendenziell kurzer Flug von ca. 60 Minuten simuliert. Die Ergebnisse von Langstreckenflügen könnten anders ausfallen. Insgesamt gingen die Ergebnisse von 32 Teilnehmer*innen in die vorliegende Studie ein. Damit handelt es sich um eine eher geringe Anzahl an Proband*innen. Dies könnte dazu geführt haben, dass bestimmte Auswirkungen beispielsweise der Hypoxie nicht erkannt werden konnten bzw. nicht signifikant wurden. Andererseits könnten Parameter fälschlicherweise den p-Wert von 0,05 unterschritten haben.

4.5. Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Patient*innen mit Vorhofflimmern unter hypoxischen Bedingungen, wie sie u.a. während eines Linienfluges auftreten können und unter begleitender milder körperlicher Belastung eine verstärkte Reduktion der links frontalen cerebralen Sauerstoffsättigung aufweisen. Dies könnte weiterer Ausdruck einer Mikrozirkulationsstörung und endothelialen Dysfunktion sein. Damit könnten eine reduzierte Flugtauglichkeit bzw. Höhenbelastbarkeit einhergehen. Darüber hinaus könnte dies nicht nur von Relevanz bei Flugreisen, sondern beispielsweise auch beim Bergtourismus sein. Ob und inwieweit die gestörte cerebrale Oxygenierung ein Risiko für die Patient*innen darstellt, sollte mittels weiterer Studien und einer größeren Studienpopulation evaluiert werden.

Ein signifikant erhöhtes Risiko kardialer Arrhythmien bzw. die Prädisposition dafür im Sinne pathologisch veränderter Repolarisationsmarker ließ sich in dieser Studie, entgegen der ursprünglichen Hypothese, nicht zeigen.

Literaturverzeichnis

1. International Civil Aviation Organization (ICAO). Civil Aviation Statistics of the World and ICAO staff estimates. [Internet]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/IS.AIR.PSGR>. Accessed August 4, 2020.
2. Vaupel JW. Biodemography of human ageing. *Nature*. 2010;464(7288):536-42.
3. Zulkifly H, Lip GYH, Lane DA. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract*. 2018;72(3):e13070.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370-5.
5. Aldrugh S, Sardana M, Henninger N, Saczynski JS, McManus DD. Atrial fibrillation, cognition and dementia: A review. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(8):958-65.
6. Elbers PW, Prins WB, Plokker HW, van Dongen EP, van Iterson M, Ince C. Electrical cardioversion for atrial fibrillation improves microvascular flow independent of blood pressure changes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):799-803.
7. Quast DR, Hummel T, Wutzler A, Meier JJ. Improvement of peripheral microcirculation after cardioversion of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019;42(7):830-5.
8. Guazzi M, Arena R. Endothelial dysfunction and pathophysiological correlates in atrial fibrillation. *Heart*. 2009;95(2):102-6.
9. Matsue Y, Suzuki M, Abe M, Ono M, Seya M, Nakamura T, Iwatsuka R, Mizukami A, Toyama K, Kumasaka L, Handa K, Nagahori W, Ohno M, Matsumura A, Hashimoto Y. Endothelial dysfunction in paroxysmal atrial fibrillation as a prothrombotic state. Comparison with permanent/persistent atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(4):298-304.
10. Secombe LM, Peters MJ. Oxygen supplementation for chronic obstructive pulmonary disease patients during air travel. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(2):140-4.
11. Gutierrez C, Blanchard DG. Diagnosis and Treatment of Atrial Fibrillation. *Am Fam Physician*. 2016;94(6):442-52.
12. European Heart Rhythm A, European Association for Cardio-Thoracic S, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369-429.
13. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P. [2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS]. *Kardiol Pol*. 2016;74(12):1359-469.
14. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL, Packer DL, Hammill SC, Shen WK, Gersh BJ. Long-term progression and outcomes with aging

- in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation*. 2007;115(24):3050-6.
15. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(8):501.
 16. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28(22):2803-17.
 17. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D. Risk of complications of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997;20(10 Pt 2):2684-91.
 18. Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, Ravens U, Tamargo J, Tavazzi L, Vicedomini GG. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol*. 2016;203:22-9.
 19. Bhatt HV, Fischer GW. Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(5):1333-40.
 20. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998;339(10):659-66.
 21. Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*. 1964;67:200-20.
 22. Barac A, Campia U, Panza JA. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension*. 2007;49(4):748-60.
 23. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J*. 2015;79(3):495-502.
 24. Motoki H, Tomita T, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, Kumazaki S, Tsutsui H, Koyama J, Ikeda U. Coagulation activity is increased in the left atria of patients with paroxysmal atrial fibrillation during the non-paroxysmal period. Comparison with chronic atrial fibrillation. *Circ J*. 2009;73(8):1403-7.
 25. Okawa K, Miyoshi T, Tsukuda S, Hara S, Matsuo N, Nishibe N, Sogo M, Okada T, Nosaka K, Sakane K, Doi M, Morita H, Ito H. Differences in endothelial dysfunction induced by paroxysmal and persistent atrial fibrillation: Insights from restoration of sinus rhythm by catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2017;244:180-5.
 26. Shin SY, Na JO, Lim HE, Choi CU, Choi JI, Kim SH, Kim EJ, Park SW, Rha SW, Park CG, Seo HS, Oh DJ, Kim YH. Improved endothelial function in patients with atrial fibrillation through maintenance of sinus rhythm by successful catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(4):376-82.
 27. Yoshino S, Yoshikawa A, Hamasaki S, Ishida S, Oketani N, Saihara K, Okui H, Kuwahata S, Fujita S, Ichiki H, Ueya N, Iriki Y, Maenosono R, Miyata M, Tei C. Atrial fibrillation-induced endothelial dysfunction improves after restoration of sinus rhythm. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1280-5.
 28. Wutzler A, Nee J, Boldt LH, Kuhnle Y, Graser S, Schroder T, Haverkamp W, Storm C. Improvement of cerebral oxygen saturation after successful electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Europace*. 2014;16(2):189-94.
 29. Efimova I, Efimova N, Chernov V, Popov S, Lishmanov Y. Ablation and pacing: improving brain perfusion and cognitive function in patients with atrial fibrillation and uncontrolled ventricular rates. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35(3):320-6.
 30. Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, Galizia G, Della-Morte D, Gargiulo G, Bevilacqua A, Del Genio MT, Canonico V, Rengo F, Abete P. Role of ventricular

- rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(3-4):143-8.
31. Takeda S, Sato N, Morishita R. Systemic inflammation, blood-brain barrier vulnerability and cognitive/non-cognitive symptoms in Alzheimer disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:171.
 32. Nezu T, Hosomi N, Aoki S, Kubo S, Araki M, Mukai T, Takahashi T, Maruyama H, Higashi Y, Matsumoto M. Endothelial dysfunction is associated with the severity of cerebral small vessel disease. *Hypertens Res*. 2015;38(4):291-7.
 33. Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, Launer LJ, Gudnason V. Atrial fibrillation is associated with reduced brain volume and cognitive function independent of cerebral infarcts. *Stroke*. 2013;44(4):1020-5.
 34. Knecht S, Oelschlager C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2125-32.
 35. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46.
 36. Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, Gibbs S, Boon N, Hackett D, Aps C, Anderson M, Cleland J. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart*. 2010;96 Suppl 2:ii1-16.
 37. Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(6):980-6.
 38. Klabunde RE. Cardiac electrophysiology: normal and ischemic ionic currents and the ECG. *Adv Physiol Educ*. 2017;41(1):29-37.
 39. Noble RJ, Hillis JS, Rothbaum DA. Electrocardiography. In: rd, Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. Boston 1990.
 40. Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart*. 1920;7:353-70.
 41. Vink AS, Clur SB, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):64-75.
 42. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. *Heart Rhythm*. 2009;6(5):711-5.
 43. Statters DJ, Malik M, Ward DE, Camm AJ. QT dispersion: problems of methodology and clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1994;5(8):672-85.
 44. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, Mabuchi T, Konno T, Kaneda T, Mabuchi H. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)*. 2003;105(6):671-6.
 45. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH. Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol*. 1994;74(11):1113-8.
 46. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen TJ. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol*. 1995;76(16):1192-4.

47. Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26(1):174-9.
48. Zabel M, Klingenhöben T, Franz MR, Hohnloser SH. Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction: results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation.* 1998;97(25):2543-50.
49. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation.* 1998;98(20):2160-7.
50. Antzelevitch C. T peak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest.* 2001;31(7):555-7.
51. Tse G, Gong M, Wong WT, Georgopoulos S, Letsas KP, Vassiliou VS, Chan YS, Yan BP, Wong SH, Wu WKK, Ciobanu A, Li G, Shenthar J, Saguner AM, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Bhardwaj A, Sawant AC, Whittaker P, Xia Y, Yan GX, Liu T. The Tpeak - Tend interval as an electrocardiographic risk marker of arrhythmic and mortality outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm.* 2017;14(8):1131-7.
52. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2011;4(4):441-7.
53. Rautaharju PM, Zhang ZM, Gregg RE, Haisty WK, Jr., M ZV, Curtis AB, Warren J, Horacek MB, Zhou SH, Soliman EZ. Normal standards for computer-ECG programs for prognostically and diagnostically important ECG variables derived from a large ethnically diverse female cohort: the Women's Health Initiative (WHI). *J Electrocardiol.* 2013;46(6):707-16.
54. Chua KC, Rusinaru C, Reinier K, Uy-Evanado A, Chugh H, Gunson K, Jui J, Chugh SS. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart Rhythm.* 2016;13(11):2181-5.
55. Rosenthal TM, Masvidal D, Abi Samra FM, Bernard ML, Khatib S, Polin GM, Rogers PA, Xue JQ, Morin DP. Optimal method of measuring the T-peak to T-end interval for risk stratification in primary prevention. *Europace.* 2018;20(4):698-705.
56. Xianpei W, Sha W, Chuanyu G, Juanjuan Y, Chong C, Yongen S, Yu F, Zhenhao L. Tpeak-Tend dispersion as a predictor for malignant arrhythmia events in patients with vasospastic angina. *Int J Cardiol.* 2017;249:61-5.
57. Tse G, Gong M, Li CKH, Leung KSK, Georgopoulos S, Bazoukis G, Letsas KP, Sawant AC, Mugnai G, Wong MCS, Yan GX, Brugada P, Chierchia GB, de Asmundis C, Baranchuk A, Liu T, International Health Informatics Study N. Tpeak-Tend, Tpeak-Tend/QT ratio and Tpeak-Tend dispersion for risk stratification in Brugada Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Arrhythm.* 2018;34(6):587-97.
58. Kujanik S, Snincak M, Galajdova K, Rackova K. Cardiovascular changes during sudden ascent in a cable cabin to the moderate altitude. *Physiol Res.* 2000;49(6):729-31.
59. Malconian M, Rock P, Hultgren H, Donner H, Cymerman A, Groves B, Reeves J, Alexander J, Sutton J, Nitta M, et al. The electrocardiogram at rest and exercise during a simulated ascent of Mt. Everest (Operation Everest II). *Am J Cardiol.* 1990;65(22):1475-80.
60. Woods DR, Allen S, Betts TR, Gardiner D, Montgomery H, Morgan JM, Roberts PR. High altitude arrhythmias. *Cardiology.* 2008;111(4):239-46.

61. Tobushi T, Ando SI, Kadokami T. Recurrent paroxysmal atrial fibrillation induced by marked hypoxia during sleep-disordered breathing. *J Cardiol Cases*. 2016;14(3):87-9.
62. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
63. Ando SI. Influence of hypoxia induced by sleep disordered breathing in case of hypertension and atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2018;72(1):10-8.
64. Horii M, Takasaki I, Ohtsuka K, Tsukiyama H, Takahashi A, Hatori Y, Hakuta T. Changes of heart rate and QT interval at high altitude in alpinists: analysis by Holter ambulatory electrocardiogram. *Clin Cardiol*. 1987;10(4):238-42.
65. Roche F, Reynaud C, Pichot V, Duverney D, Costes F, Garet M, Gaspoz JM, Barthelemy JC. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 2003;91(7):916-9.
66. Ozturk C, Sen A, Acikel CH, Ilgenli TF, Onem Y, Ozturk A, Akin A. QT dispersion during hypobaric hypoxia. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008;8(4):266-70.
67. Kiely DG, Cargill RI, Grove A, Struthers AD, Lipworth BJ. Abnormal myocardial repolarisation in response to hypoxaemia and fenoterol. *Thorax*. 1995;50(10):1062-6.
68. Skipworth JR, Puthuchery Z, Raptis DA, Rawal J, Shrikrishna D, Windsor J, Cramer D, Polkey MI, Montgomery HE, Hopkinson NS. Effect of acute hypoxia on QTc interval in respiratory patients undergoing fitness to fly tests. *Thorax*. 2011;66(8):726-7.
69. Tzani P, Pisi G, Aiello M, Olivieri D, Chetta A. Flying with respiratory disease. *Respiration*. 2010;80(2):161-70.
70. Imray CH, Myers SD, Pattinson KT, Bradwell AR, Chan CW, Harris S, Collins P, Wright AD. Effect of exercise on cerebral perfusion in humans at high altitude. *J Appl Physiol (1985)*. 2005;99(2):699-706.
71. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(5):R398-413.
72. Sakudo A. Near-infrared spectroscopy for medical applications: Current status and future perspectives. *Clin Chim Acta*. 2016;455:181-8.
73. Villringer A, Planck J, Hock C, Schleinkofer L, Dirnagl U. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*. 1993;154(1-2):101-4.
74. Ghosh A, Elwell C, Smith M. Review article: cerebral near-infrared spectroscopy in adults: a work in progress. *Anesth Analg*. 2012;115(6):1373-83.
75. Subudhi AW, Panerai RB, Roach RC. Effects of hypobaric hypoxia on cerebral autoregulation. *Stroke*. 2010;41(4):641-6.
76. Subudhi AW, Panerai RB, Roach RC. Acute hypoxia impairs dynamic cerebral autoregulation: results from two independent techniques. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;107(4):1165-71.
77. Iwasaki K, Ogawa Y, Shibata S, Aoki K. Acute exposure to normobaric mild hypoxia alters dynamic relationships between blood pressure and cerebral blood flow at very low frequency. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2007;27(4):776-84.
78. Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(1):H164-71.

79. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2007;103(1):177-83.
80. Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(4):1153-8.
81. Meidert AS, Saugel B. Techniques for Non-Invasive Monitoring of Arterial Blood Pressure. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:231.
82. DeMers D, Wachs D. Physiology, Mean Arterial Pressure. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2020.
83. Chan ED, Chan MM, Chan MM. Pulse oximetry: understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med*. 2013;107(6):789-99.
84. Jubran A. Pulse oximetry. *Crit Care*. 1999;3(2):R11-R7.
85. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med*. 1999;17(1):59-67.
86. Nonin Medical Inc. Instructions for Use Model 8004CA Single-Patient Use, Non-Sterile, Disposable Regional Oximetry Sensor with EQUANOX™ Technology. Plymouth, MN. Available from: <https://www.nonin.com/wp-content/uploads/Operators-Manual-8004CA.pdf>, (last accessed: 30.07.2020, 15:00 pm).
87. Yoshitani K, Kawaguchi M, Ishida K, Maekawa K, Miyawaki H, Tanaka S, Uchino H, Kakinohana M, Koide Y, Yokota M, Okamoto H, Nomura M. Guidelines for the use of cerebral oximetry by near-infrared spectroscopy in cardiovascular anesthesia: a report by the cerebrospinal Division of the Academic Committee of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists (JSCVA). *J Anesth*. 2019;33(2):167-96.
88. Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth*. 2009;103 Suppl 1:i3-13.
89. Vretzakis G, Georgopoulou S, Stamoulis K, Stamatiou G, Tsakiridis K, Zarogoulidis P, Katsikogianis N, Kougioumtzi I, Machairiotis N, Tsiouda T, Mpakas A, Belevelis T, Koletas A, Siminelakis SN, Zarogoulidis K. Cerebral oximetry in cardiac anesthesia. *J Thorac Dis*. 2014;6 Suppl 1:S60-9.
90. Steppan J, Hogue CW, Jr. Cerebral and tissue oximetry. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(4):429-39.
91. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
92. Trappe HJ, Lollgen H. [Guidelines for ergometry. German Society of Cardiology--Heart and Cardiovascular Research]. *Z Kardiol*. 2000;89(9):821-31.
93. Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA*. 2003;289(16):2120-7.
94. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, Sinner MF, Hofman N, El Kadi S, Schoenmaker MHA, Slaghekke HMJ, de Jong J, Clur SB, Blom NA, Kaab S, Wilde AAM, Postema PG. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation*. 2018;138(21):2345-58.
95. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):85-94.
96. Ogiso M, Suzuki A, Shiga T, Nakai K, Shoda M, Hagiwara N. Effect of intravenous amiodarone on QT and T peak-T end dispersions in patients with nonischemic

- heart failure treated with cardiac resynchronization-defibrillator therapy and electrical storm. *J Arrhythm.* 2015;31(1):1-5.
97. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological holy grail or fool's gold? *QJM.* 2000;93(7):425-31.
 98. Woosley RL, Romero K, Heise CW, Gallo T, Tate J, Woosley RD, Ward S. Adverse Drug Event Causality Analysis (ADECA): A Process for Evaluating Evidence and Assigning Drugs to Risk Categories for Sudden Death. *Drug Saf.* 2017;40(6):465-74.
 99. Woosley, RL, Heise, CW and Romero, KA. QTdrugs List AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. [Internet]. Available from: www.Crediblemeds.org. Accessed July 30, 2020.
 100. Laughlin MH. Cardiovascular response to exercise. *Am J Physiol.* 1999;277(6 Pt 2):S244-59.
 101. Iwasaki K, Ogawa Y, Aoki K, Saitoh T, Otsubo A, Shibata S. Cardiovascular regulation response to hypoxia during stepwise decreases from 21% to 15% inhaled oxygen. *Aviat Space Environ Med.* 2006;77(10):1015-9.
 102. Roche F, Reynaud C, Garet M, Pichot V, Costes F, Barthelemy JC. Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2002;22(5):301-6.
 103. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;283(4):R815-26.
 104. Kumar P, Prabhakar NR. Peripheral chemoreceptors: function and plasticity of the carotid body. *Compr Physiol.* 2012;2(1):141-219.
 105. Siebenmann C, Lundby C. Regulation of cardiac output in hypoxia. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25 Suppl 4:53-9.
 106. Levine BD, Zuckerman JH, deFilippi CR. Effect of high-altitude exposure in the elderly: the Tenth Mountain Division study. *Circulation.* 1997;96(4):1224-32.
 107. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:135.
 108. Peltonen JE, Kowalchuk JM, Paterson DH, DeLorey DS, duManoir GR, Petrella RJ, Shoemaker JK. Cerebral and muscle tissue oxygenation in acute hypoxic ventilatory response test. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;155(1):71-81.
 109. Miller EK, Cohen JD. An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:167-202.
 110. Rasmussen P, Dawson EA, Nybo L, van Lieshout JJ, Secher NH, Gjedde A. Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectrometry in frontal lobe of humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(5):1082-93.
 111. Bartscher M, Bachmann O, Hatzl T, Hotter B, Likar R, Philadelphia M, Nachbauer W. Cardiopulmonary and metabolic responses in healthy elderly humans during a 1-week hiking programme at high altitude. *Eur J Appl Physiol.* 2001;84(5):379-86.
 112. Steger C, Pratter A, Martinek-Bregel M, Avanzini M, Valentin A, Slany J, Stollberger C. Stroke patients with atrial fibrillation have a worse prognosis than patients without: data from the Austrian Stroke registry. *Eur Heart J.* 2004;25(19):1734-40.
 113. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760-4.

114. Carlsson J, Miketic S, Flicker E, Erdogan A, Haun S, Cuneo A, Tebbe U. [Neurological events in patients with atrial fibrillation: outcome and preventive practices]. *Z Kardiol.* 2000;89(12):1090-7.
115. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P, Spolveri S, Baruffi MC, Landini G, Ghetti A, Wolfe CD, Inzitari D. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project). *Stroke.* 2001;32(2):392-8.
116. Dulli DA, Stanko H, Levine RL. Atrial fibrillation is associated with severe acute ischemic stroke. *Neuroepidemiology.* 2003;22(2):118-23.
117. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Pujades R, Targa C. Atrial fibrillation and stroke: clinical presentation of cardioembolic versus atherothrombotic infarction. *Int J Cardiol.* 2000;73(1):33-42.
118. Roukema G, Singh JP, Meijis M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J.* 1998;135(1):88-92.
119. Lax KG, Okin PM, Kligfield P. Electrocardiographic repolarization measurements at rest and during exercise in normal subjects and in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 1994;128(2):271-80.
120. Kligfield P, Lax KG, Okin PM. QTc behavior during treadmill exercise as a function of the underlying QT-heart rate relationship. *J Electrocardiol.* 1995;28 Suppl:206-10.
121. Algra A, Roelandt JR, Tijssen JG, Simoons ML, Pool J. Effect of beta-blockers on the relation between QT-interval and heart rate in exercise ECG. *Eur Heart J.* 1987;8 Suppl D:71-3.
122. Bennett MT, Gula LJ, Klein GJ, Skanes AC, Yee R, Leong-Sit P, Chattha I, Sy R, Jones DL, Krahn AD. Effect of beta-blockers on QT dynamics in the long QT syndrome: measuring the benefit. *Europace.* 2014;16(12):1847-51.
123. Veglio M, Maule S, Cametti G, Cogo A, Lussiana L, Madrigale G, Pecchio O. The effects of exposure to moderate altitude on cardiovascular autonomic function in normal subjects. *Clin Auton Res.* 1999;9(3):123-7.
124. Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet.* 1994;343(8893):327-9.
125. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 1996;7(8):777-84.
126. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1749-66.
127. Hekkala AM, Viitasalo M, Vaananen H, Swan H, Toivonen L. Abnormal repolarization dynamics revealed in exercise test in long QT syndrome mutation carriers with normal resting QT interval. *Europace.* 2010;12(9):1296-301.
128. Braschi A, Francavilla VC, Abrignani MG, Todaro L, Francavilla G. Behavior of repolarization variables during exercise test in the athlete's heart. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2012;17(2):95-100.
129. Gemma LW, Ward GM, Dettmer MM, Ball JL, Leo PJ, Doria DN, Kaufman ES. beta-blockers protect against dispersion of repolarization during exercise in congenital long-QT syndrome type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(10):1141-6.
130. Linz D, Denner A, Illing S, Hohl M, Ukena C, Mahfoud F, Ewen S, Reil JC, Wirth K, Bohm M. Impact of obstructive and central apneas on ventricular repolarisation: lessons learned from studies in man and pigs. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(8):639-47.

131. Kautzner J, Yi G, Camm AJ, Malik M. Short- and long-term reproducibility of QT, QTc, and QT dispersion measurement in healthy subjects. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1994;17(5 Pt 1):928-37.
132. Kelly PT, Swanney MP, Frampton C, Seccombe LM, Peters MJ, Beckert LE. Normobaric hypoxia inhalation test vs. response to airline flight in healthy passengers. *Aviat Space Environ Med.* 2006;77(11):1143-7.
133. Dillard TA, Moores LK, Bilello KL, Phillips YY. The preflight evaluation. A comparison of the hypoxia inhalation test with hypobaric exposure. *Chest.* 1995;107(2):352-7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Gordon Werth, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss von Flugreisebedingungen (milde Hypoxie) auf kardiale Arrhythmien“ 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.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] 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/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; 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.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ich möchte mich insbesondere bei Herrn PD Dr. med. A. Wutzler für die Überlassung dieses Themas und die Möglichkeit zur Durchführung dieser Studie bedanken. Seine konstruktiven Ratschläge haben diese Arbeit ermöglicht.

Herrn Dr. med. T. O. Bender danke ich vielmals für die intensive Betreuung und Unterstützung zur Durchführung dieser Arbeit.

Meinen Freunden danke ich herzlichst für ihr stets offenes Ohr und ihre motivierende Zurede.

Zu größtem Dank bin ich meiner Familie und meiner Lebensgefährtin Desirée verpflichtet. Sie haben mich stets begleitet, unterstützt, an mich geglaubt und mir den unbedingten Willen verliehen, diese Worte hier niederschreiben zu können.