

Aus dem Fachbereich Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

aus dem  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik III – Kardiologie, Angiologie, Nephrologie  
Direktor: Prof. Dr. Andreas M. Zeiher

betreut am  
St. Josefs - Hospital Wiesbaden

## **Kardiale Effekte der Vagostimulation durch Akupunktur**

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Johann Wolfgang Goethe-Universität  
Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Andreas Alexandre Böhmer

aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2018

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	Prof. Dr. Joachim R. Ehrlich
Korreferent:	Prof. Dr. Georg Auburger
Tag der mündlichen Prüfung:	01.02.2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungen</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung</b>	<b>8</b>
1.1. Das autonome kardiale Nervensystem	8
1.2. Erfassung der autonomen kardialen Aktivität	12
1.2.1. Parameter zur Charakterisierung der Herzfrequenzvariabilität	12
1.2.2. Deceleration Capacity und Periodic Repolarization Dynamics	16
1.3. Vorhofflimmern	18
1.3.1. Epidemiologie	18
1.3.2. Pathogenese und Einfluss des autonomen Nervensystems	18
1.3.3. Mögliche Beeinflussung der Therapie von Vorhofflimmern	21
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>22</b>
2.1. Studiendesign	22
2.1.1. Einschlusskriterien	22
2.1.2. Ausschlusskriterien	22
2.1.3. Fallzahlschätzung und Anzahl der Probanden	22
2.2. Untersuchungsdesign	23
2.2.1. Erfassung der Zielgrößen	26
2.2.2. Besondere Risiken der Studie	27
2.2.3. Statistik	27
2.2.4. Datenschutz und Versicherung	27
2.3. Material	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1. Probandencharakteristika	29
3.2. Vergleich Placebo-Akupunktur und Messung ohne Akupunktur	29
3.3. Effekte der Akupunktur verschiedener Orte: Ohr, Arm, Placebo	30
3.3.1. Herzfrequenz	30
3.3.2. Herzfrequenzvariabilität	32
3.3.3. Deceleration Capacity und Periodic Repolarization Dynamics	40

<b>4. Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1. Probandenkollektiv	43
4.2. Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilitätsparameter	44
4.3. Hypothese zu Reflexbögen und Einordnung in die Literatur	48
4.4. Klinische Implikation	50
<b>5. Limitationen</b>	<b>53</b>
5.1. Studienpopulation und Statistik	53
5.2. Noninvasivität der Studie	53
5.3. Interindividualität des autonomen kardialen Nervensystems	54
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
6.1. Zusammenfassung in deutscher Sprache	55
6.2. Zusammenfassung in englischer Sprache	57
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>71</b>
<b>Danksagungen</b>	<b>73</b>
<b>Schriftliche Erklärung</b>	<b>74</b>

## Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ANS	Autonomes Nervensystem
AKNS	Autonomes kardiales Nervensystem
ARM	Akupunktur an P6/Neiguan
bzw.	beziehungsweise
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
cm	Zentimeter
DC	Deceleration Capacity
EKG	Elektrokardiogramm
EKNS	Extrinsisches kardiales Nervensystem
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GP	Ganglienplexus
HCN	Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel = $I_f$ -Kanal
HF	High Frequency
HFV	Herzfrequenzvariabilität
OHR	Akupunktur an Herzpunkt 100
IKNS	Intrinsisches kardiales Nervensystem
kg	Kilogramm
LF	Low Frequency
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ms	Millisekunden
ms <sup>2</sup>	Quadratmillisekunden
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
PLACEBO	Placebo-Akupunktur an Magenpunkt 35
PRD	Periodic Repolarization Dynamics
RMSSD	Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR Intervalle
SDNN	Standardabweichung der NN-Intervalle
vgl.	vergleiche
VHF	Vorhofflimmern
vs.	versus

z.B.	zum Beispiel
/min	Schläge pro Minute (Herzfrequenz betreffend)
30L	30 Minuten liegend Phase
5L	5 Minuten liegend Phase
5S1	5 Minuten sitzend Phase 1
5ST	5 Minuten stehend Phase
5S2	5 Minuten sitzend Phase 2

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung 1: Schematische Darstellung der sympathischen Neurotransmission.....</i>	<i>8</i>
<i>Abbildung 2: Schematische Darstellung sympathischer und parasympathischer Innervation an Sinusknoten, AV-Knoten und Arbeitsmyokard .....</i>	<i>9</i>
<i>Abbildung 3: Schematische Darstellung der parasympathischen Neurotransmission..</i>	<i>10</i>
<i>Abbildung 4: Ableitung der instantanen Herzfrequenz aus einem EKG.....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 5: Herzfrequenzsignal links und Leistungsdichtespektrum rechts.....</i>	<i>14</i>
<i>Abbildung 6: Berechnung der Deceleration Capacity (modifiziert)<sup>75</sup> .....</i>	<i>16</i>
<i>Abbildung 7: Schematische Illustration der autonomen kardialen Innervation .....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung 8: Innervation des äußeren Ohres mit Akupunktur des Vagusinnervationsgebietes an Herzpunkt 100 (Akupunkturnadel in situ) .....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 9: Lokalisation von P6/Neiguan und Magenpunkt 35.....</i>	<i>24</i>
<i>Abbildung 10: Versuchsablauf .....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 11: Absolute (oben) und normalisierte (unten) Herzfrequenzen mit Standardfehler.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 12: Absolute (oben) und normalisierte (unten) SDNN mit Standardfehler... </i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 13: Absolute (oben) und normalisierte (unten) RMSSD mit Standardfehler</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 14: Absolute (oben) und normalisierte (unten) LF mit Standardfehler.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 15: Absolute (oben) und normalisierte (unten) HF mit Standardfehler. ....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 16: Absolute (oben) und normalisierte (unten) LF/HF mit Standardfehler... </i>	<i>39</i>
<i>Abbildung 17: Absolute (oben) und normalisierte (unten) DC mit Standardfehler.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung 18: Absolute (oben) und normalisierte (unten) PRD mit Standardfehler .....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 19: Vereinfachtes Schema des vermuteten Reflexbogens der vagalen Stimulation der Concha inferior am Ohr.....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung 20: Vereinfachtes Schema des vermuteten Reflexbogens durch Akupunktur am Arm.....</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle 1: Versuchsreihenfolgen für Gruppe 1 und 2.....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 2: Risiken der Akupunkturbehandlung laut LuSHAN Zentrum Offenbach .....</i>	<i>27</i>
<i>Tabelle 3: Signifikante Unterschiede im Vergleich von Placebo und Kontrollgruppe ...</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 4: Signifikante Veränderungen zwischen PLACEBO, ARM und OHR.....</i>	<i>47</i>

## 1. Einleitung

### 1.1. Das autonome kardiale Nervensystem

Das autonome kardiale Nervensystem (AKNS) setzt sich zusammen aus einem extrinsischen und einem intrinsischen Anteil.<sup>1</sup>

Das extrinsische kardiale Nervensystem (EKNS) wiederum besteht aus einem sympathischen und einem parasympathischen Anteil: Der sympathische Anteil findet seinen Ursprung vor allem im zervikalen Rückenmark sowie im Nervus vagus, der sowohl parasympathische als auch sympathische Anteile enthält. Die sympathischen Fasern des medullären EKNS entspringen von den Seitenhörnern des Rückenmarks auf thorakolumbaler Höhe (etwa Th1 bis L3) und werden in den paravertebrealen Ganglien, unter anderem auch dem Ganglion stellatum (Ganglion cervicothoracicum) knapp unterhalb der Arteria subclavia, verschaltet.<sup>2-4</sup> Das Ganglion stellatum bildet als ein wichtiger Einflusspunkt sympathisch-kardialer Innervation mit einer Vielzahl thorakaler Nerven und Strukturen sowie auch der Haut Verbindungen aus.<sup>5-7</sup>

Präganglionäre sympathische Neurone bilden mit dem intrinsischen kardialen Nervensystem (IKNS) Synapsen aus.<sup>1</sup> In den Ganglia des IKNS, aber auch im Ganglion stellatum zum Beispiel, schütten sie Acetylcholin aus, welches wiederum nikotinerge Acetylcholinrezeptoren auf postganglionären Neuronen aktiviert. Auf diesen sympathischen Stimulus hin schütten postganglionäre Neurone Noradrenalin aus und aktivieren somit  $\beta$ -Rezeptoren am Vorhof (vgl. Abb. 1).<sup>2,8</sup>

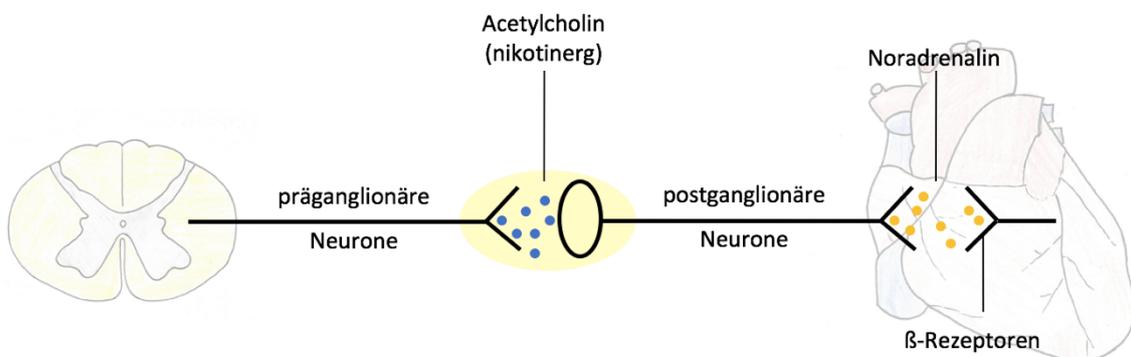


Abbildung 1: Schematische Darstellung der sympathischen Neurotransmission

Eine Stimulation von  $\beta$ -Rezeptoren am Sinusknoten führt über die  $\alpha$ -Untereinheit eines stimulierenden G-Proteins zu einer Aktivierung der Adenylatcyclase, welche die Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. Daraufhin kommt es durch die cAMP-abhängige Proteinkinase A zu einer Phosphorylierung von unter anderem L-Typ-Calcium-Kanälen. Darüber hinaus kann die  $\alpha$ -Untereinheit des stimulierenden G-Proteins die L-Typ Calcium Kanäle auch direkt stimulieren. Beide Mechanismen führen durch eine erhöhte Offenwahrscheinlichkeit für phosphorylierte L-Typ-Calcium Kanäle zu einem verstärkten Calciumeinstrom in die Schrittmacherzellen und somit zu einer sympathisch induzierten, positiven Chronotropie. Über denselben Effekt führt eine sympathische Modulation am Ventrikelmuskulatur zu vermehrter Inotropie. Weiterhin kann cAMP hyperpolarisationsaktivierte Kanäle (HCN, hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel =  $I_f$ -Kanal) direkt aktivieren und somit das Membranpotential der Sinusknoten-Zellen moduliert werden. <sup>9-17</sup>

Postganglionäre sympathische Fasern innervieren nach Durchbrechen des Perikards direkt das Myokard an Sinusknoten, AV-Knoten und Herzmuskelgewebe (vgl. Abb. 2).<sup>1</sup>

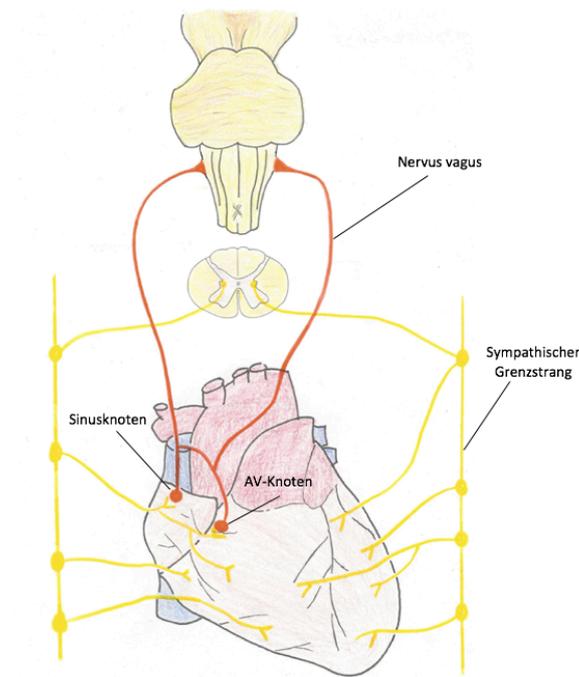


Abbildung 2: Schematische Darstellung sympathischer und parasympathischer Innervation an Sinusknoten, AV-Knoten und Arbeitsmyokard

Die parasympathischen Anteile des EKNS entspringen aus Kerngebieten der medialen Medulla (Nucleus ambiguus, Nucleus tractus solitarii sowie Nucleus dorsalis nervi vagi) und unterliegen hypothalamischer Modulation.<sup>2,18,19</sup>

Im Nervus vagus führen parasympathische Efferenzen von der Medulla via nikotoninerg Neurotransmission mit Acetylcholin zu postganglionären Nerven, die unter anderem die Vorhöfe innervieren.<sup>2,20,21</sup> Zusätzlich ist bekannt, dass der parasympathische Einfluss auf die Vorhöfe auf zellulärer Ebene und insbesondere auf die Herzfrequenz durch inhibitorische G-Protein gekoppelte, muskarinerge Typ 2 Acetylcholinrezeptoren (in der Abb. 4: M<sub>2</sub>-ACh-Rezeptoren) vermittelt wird.<sup>2,22,23</sup>

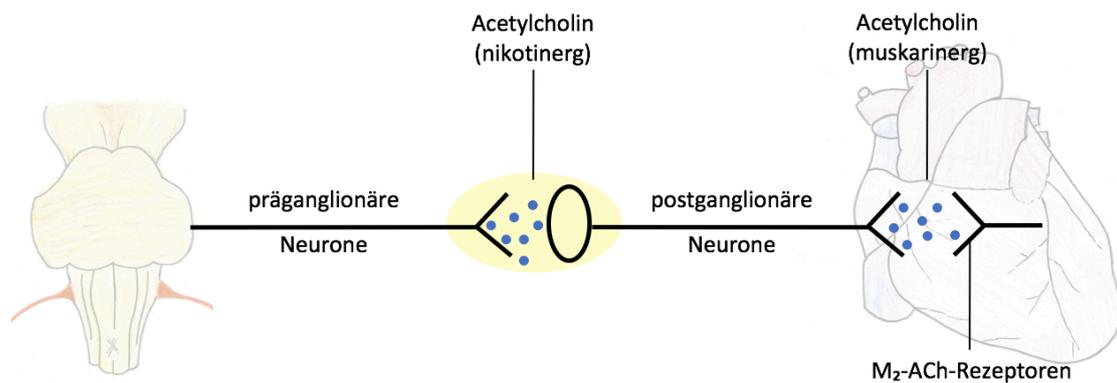


Abbildung 3: Schematische Darstellung der parasympathischen Neurotransmission

Über Hemmung der Adenylatcyclase durch die  $\alpha$ -Untereinheit des inhibitorischen G-Proteins führt Acetylcholin zu einer Inhibition des per Hyperpolarisation aktivierten HCN-Kanals und damit über Inhibition des Schrittmacherstroms zu einer verzögerten Depolarisation und somit Verringerung der Herzfrequenz.<sup>23</sup>

Des Weiteren führt Acetylcholin über die  $\beta\gamma$ -Untereinheit des inhibierenden G-Proteins zu einer direkten Aktivierung von K<sub>ir</sub>-Kanälen (engl.: „inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel“). Dadurch kommt es zu einer Erhöhung der Kaliumleitfähigkeit der Zellmembranen, die am Vorhof durch den acetylcholin-abhängigen I<sub>KACH</sub> vermittelt wird. Dies wiederum führt zu einer Hyperpolarisation der atrialen Kardiomyozyten und damit zu einer erschwerten Depolarisation. Ergebnis ist – wie auch durch die  $\alpha$ -Untereinheit ausgelöst - eine am Sinusknoten parasympathisch induzierte negative Chronotropie.<sup>22,24-30</sup>

Alle parasympathischen Fasern bilden Synapsen in den Ganglienplexus (GP) des IKNS.<sup>1</sup> Das IKNS besteht beim Menschen aus einer Ansammlung von über 800 Ganglien, die in sogenannten Ganglienplexus nahe beieinander liegen und ein komplexes neuronales Netzwerk bilden.<sup>2,22,31,32</sup> In diesen Plexus finden sich darüber hinaus verschiedenartige Interneurone sowie chemo- und mechanosensible Neurone.<sup>33</sup>

Die GP werden sowohl durch sympathische als auch parasympathische Nervenenden innerviert und finden sich in sogenannten „fat pads“ (Ansammlungen epikardialen Fettgewebes) vor allem an der Rückseite der Vorhöfe, an Ursprung von Aorta und Pulmonalarterie, dorsal und ventral der Pulmonalvenen und auf der Vorderseite des Ventrikelmyokards. Dabei modulieren sie – neben parakrinen Funktionen – das Zusammenspiel und Gleichgewicht von EKNS und IKNS und beinhalten gleichzeitig cholinerge sowie adrenerge Neurone mit Einfluss auf das Vorhofmyokard.<sup>31,34,35</sup>

Intrinsische kardiale Nerven führen epikardial von den GP des Herzens zu den Vorhöfen, dem Vorhofseptum und den Ventrikeln, um diese zu innervieren.<sup>32,36</sup> Dehnungsrezeptoren, Barorezeptoren und Chemorezeptoren in Herz und großen Gefäßen modulieren zusammen den vegetativen Tonus.<sup>1</sup>

Gegenstand aktueller Forschung ist der genaue Einfluss kardialer Ganglien als Einzelnes sowie als Gruppe hinsichtlich stimulierender und inhibierender Impulse auf verschiedene Regionen des Myokards. Studienergebnisse suggerieren, dass diese Neuronenansammlungen intrinsische Aktivität besitzen und eine solche intrinsische Aktivität durch autonome Stimulation moduliert wird. Diese Neurone scheinen zugleich in der Lage zu sein afferente Signale zu verarbeiten.<sup>37-39</sup> Die genannten Erkenntnisse sind kongruent bezüglich der Theorie, dass GP mehr als Verarbeitungszentren statt als eigene Impulsgeber fungieren.<sup>1</sup>

Zu beachten gilt bei jeder Überlegung, dass das AKNS und damit im Prinzip auch die Herzfrequenzvariabilität (HFV), wie durch zahlreiche Studien belegt, einer hohen interindividuellen Varianz unterliegen.<sup>5,6,36,40-47</sup>

## 1.2. Erfassung der autonomen kardialen Aktivität

Ein gängiger Ansatz zur Erfassung der autonomen kardialen Aktivität bedient sich der Messung der HFV und abgeleiteter Parameter.<sup>40</sup> Diese Parameter spiegeln den Grad autonomer Modulation wieder, nicht aber den autonomen Tonus per se. Ebenso wenig kann man von Durchschnittswerten dieser Parameter Rückschlüsse auf den autonomen Tonus ziehen.<sup>48</sup>

Betrachtet man nun allerdings explizit den autonomen Tonus ist festzustellen, dass unter Ruhe der Vagotonus überwiegt und Veränderungen der HFV vor allem abhängig vom Grad der parasympathischen autonomen Modulation sind.<sup>49,50</sup>

Sowohl Parasympathikus als auch Sympathikus interagieren konstant miteinander. Als sympathischer Gegenspieler reagiert der Parasympathikus auf gesteigerte sympathische Aktivität mit einer durch Acetylcholin getriggerten Reduktion der Noradrenalinfreisetzung. Ebenso kommt es, durch Acetylcholin moduliert, zu einem geringeren Anstieg von Herzfrequenz und Inotropie auf adrenerge Stimuli hin.<sup>51-56</sup>

Parasympathische Einflüsse sind in der Regel allerdings nur von kurzer Dauer. Diesem Effekt liegt zugrunde, dass der Sinusknoten eine hohe Konzentration des Enzyms Acetylcholinesterase aufweist, welches Acetylcholin rasch hydrolysiert und den parasympathischen Einfluss somit aufhebt.<sup>40,57,58,59</sup>

### 1.2.1. Parameter zur Charakterisierung der Herzfrequenzvariabilität

Für alle folgenden Parameter gilt, dass es keine absoluten Standardwerte gibt. Standardwerte müssten an Alter, Geschlecht und Umwelt angepasst sein. Die angegebenen Werte sind von der „*Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology*“ übernommen und als Richtwerte zu betrachten.<sup>40</sup>

#### Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN)

Eine sehr übliche und einfache Variable zur Bestimmung der HFV ist die Standardabweichung der NN-Intervalle (SDNN) und wird in Millisekunden (ms) angegeben. Als NN-Intervall wird die Zeit zwischen zwei normalen QRS

Komplexen bezeichnet. Extrasystolen fallen nicht hierunter. Zu beachten gilt, dass bei kürzerer Dauer der EKG-Registrierung die SDNN ebenfalls kürzere Werte liefert. Die Varianz der HFV nimmt bei längerer Aufnahme- und somit Analysezeit zu.<sup>60</sup>

Als Schlussfolgerung ergibt sich die Prämisse, dass nur EKG-Aufzeichnungen gleicher Länge miteinander verglichen werden können. Besonders geeignet hierfür erscheinen Aufzeichnungen von 5 Minuten oder 24 Stunden Länge.<sup>40</sup> Der Richtwert für die SDNN eines gesunden menschlichen Herzens beträgt  $141 \pm 39\text{ms}$ .

#### Root Mean Sum of Squared Distance (RMSSD)

Die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der quadrierten Differenzen aller sukzessiven RR-Intervalle (RMSSD) gibt die kurzzeitigen Veränderungen aller aufeinanderfolgenden RR-Intervalle wieder. Damit ist sie ein Maß für kurzfristige Veränderungen der HFV. RMSSD wird ebenso wie SDNN in ms angegeben. Der Richtwert für die RMSSD beträgt  $27 \pm 12\text{ms}$ .

#### Leistungsdichtespektrum (Power Spectral Density)

Mittels Fourier-Analyse kann jede Form von Signal in ein Spektrum von Frequenzen zerlegt werden. Die statistische Betrachtung des Durchschnitts eines bestimmten Signals in Bezug auf seine Frequenzanteile nennt sich das Spektrum dieses Signals. Daraus lässt sich ein Leistungsdichtespektrum (engl.: „power spectral density“) mit der Dimension der Leistung pro Zeit errechnen. Das Leistungsdichtespektrum einer Zeitreihe beschreibt die Verteilung von Leistung auf jene Frequenzkomponenten, die dieses Leistungsdichtespektrum zusammenstellen. Eine Berechnung des Integrals oder der Summe aller Komponenten ergibt dann die Gesamtleistung (Total Power) eines Signals.

Das kardiale Leistungsdichtespektrum errechnet sich über die Bestimmung der instantanen Herzfrequenzen mit anschließender Anwendung von Filtern und Techniken zur Schätzung der spektralen Leistung (vgl. Abb. 4+5).<sup>40,61,62</sup> Leistungsdichtespektrumanalysen des Herzens können Aufschluss darüber geben, inwiefern das kardiovaskuläre System kurzzeitigen vegetativen Modulationen unterliegt. Sympathische und parasympathische Aktivität

verursachen frequenzspezifische Beiträge zum kardialen Leistungsdichtespektrum. Dabei werden drei solcher spektralen Komponenten beschrieben: Very low frequency, low frequency (LF), und high frequency (HF). Das kardiale Leistungsdichtespektrum trägt die Einheit  $\text{ms}^2$ .<sup>40,63-66</sup>

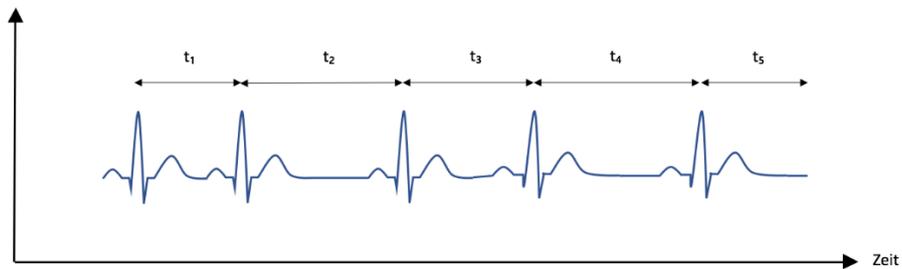


Abbildung 4: Ableitung der instantanen Herzfrequenz aus einem EKG

„ $t_i$ “ beschreibt hier die Länge eines RR Intervalls. Jedem RR-Intervall kann somit ein  $t$ -Wert zugeordnet werden.

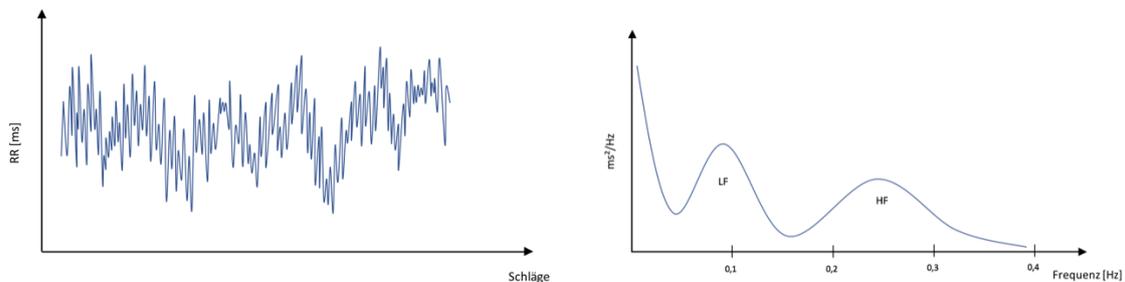


Abbildung 5: Herzfrequenzsignal links und Leistungsdichtespektrum rechts

Zu beachten gilt, dass die Veränderung der Herzfrequenz auf einen parasympathischen Stimulus hin sehr schnell – in der Regel von einem Herzschlag auf den anderen – erfolgt. Die Veränderung der Herzfrequenz in Reaktion auf einen sympathischen Stimulus hingegen verläuft mit bis zu 20 Sekunden Verzögerung deutlich langsamer.<sup>67</sup>

### High Frequency (HF)

Die HF Komponenten (0,15 - 0,4 Hertz) repräsentieren die Modulation des parasympathischen Tonus, welche unter anderem atemabhängig ist. Diese Modulationen bewirken wie oben beschrieben Veränderungen der RR-Intervalle mit sehr kurzer Reaktionszeit (von einem Herzschlag auf den anderen).<sup>48</sup>

Eine Verifizierung der parasympathischen Zuordnung zur HF findet sich darin, dass bei elektrischer, vagaler Stimulation die HF Komponenten ansteigen, während nach Vagotomie oder Blockade muskarinerger Rezeptoren die HF Komponenten fallen.<sup>50,64,66,68-70</sup> Der Richtwert für die HF beträgt  $975 \pm 203 \text{ ms}^2$ .

### Low Frequency (LF)

Komponenten der LF (0,04 - 0,15 Hertz) sind entweder als sympathische Modulation allein<sup>66,69,71,72</sup> oder als sympathische Modulation mit parasympathischen Einflüssen<sup>62,64</sup> zu betrachten. Diese Diskrepanz erklärt sich dadurch, dass bei sympathischer Stimulation unter bestimmten Umständen paradoxerweise eine Erniedrigung statt Erhöhung der Stärke der LF Komponenten zu beobachten ist. Zu beachten gilt hierbei, dass bei einer solchen Stimulation nicht nur die Stärke der LF Komponente, sondern die gesamte Stärke aller Komponenten (= Total Power) abnimmt. Bei parasympathischer Stimulation hingegen nimmt die Total Power zu. Daher ist an dieser Stelle die Betrachtung des Quotienten von LF zu HF (siehe unten) als Ausdruck der total power und damit als Parameter der Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Innervation sinnvoll.<sup>40</sup>

Ein hoher Wert bedeutet eine Prädominanz der sympathischen Innervation, während ein niedriger Wert eine Dominanz der parasympathischen Innervation bedeutet.

Die sympathische Stimulation, die durch eine Erhöhung der LF Komponenten dargestellt wird, wird durch den Barorezeptorreflex reguliert.<sup>69</sup> Zudem steigen die LF Komponenten sowohl bei Aufrichtung des Körpers im Kipptischversuch als auch bei körperlicher Belastung und untermauern somit ihren sympathischen Ursprung.<sup>65,73</sup> Der Richtwert für die LF beträgt  $1170 \pm 416 \text{ ms}^2$ .

### Low Frequency – High Frequency Quotient (LF/HF)

Wie oben erwähnt, kann der Quotient LF/HF die Balance zwischen sympathischer und parasympathischer Modulation widerspiegeln. Der Richtwert für LF/HF beträgt 1,5-2,0.<sup>40</sup>

## 1.2.2. Deceleration Capacity und Periodic Repolarization Dynamics

### Deceleration Capacity (DC)

Ein Ansatz um vorwiegend parasympathische tonische Einflüsse auf der Ebene des Sinusknotens zu erfassen, stellt die Berechnung der Dezelerationskapazität („*deceleration capacity*“, DC) dar.<sup>74,75</sup>

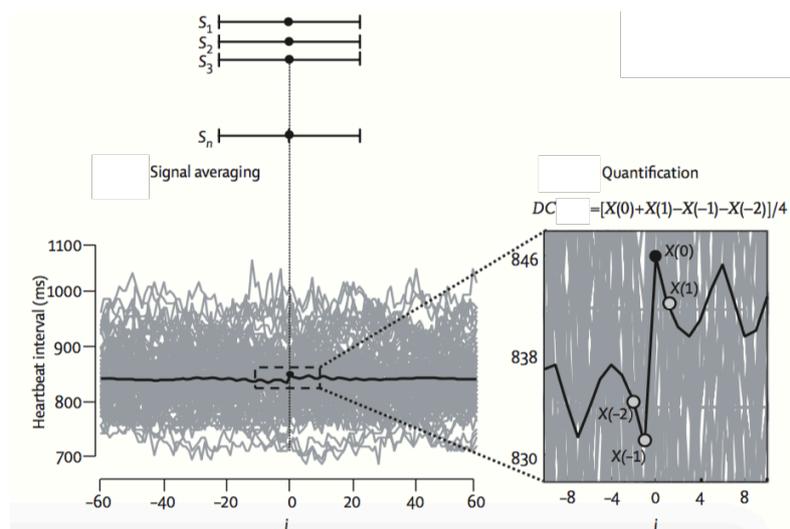


Abbildung 6: Berechnung der Deceleration Capacity (modifiziert)<sup>75</sup>

Mittels eines im Folgenden dargestellten Signalverarbeitungsprozesses, dem Phase-rectified Signal Averaging, werden an Verlangsamungen der Herzfrequenz (sogenannte Dezelerationen) beteiligte Oszillationen der Herzfrequenz sichtbar gemacht und deren Gesamtamplitude gemessen.<sup>74</sup> Die Grundlage für die Berechnung der DC stellt die Erkennung so genannter Ankerpunkte dar. Als Ankerpunkte sind jene RR-Intervalle definiert, die länger sind, als das unmittelbar vorausgehende RR-Intervall. Die Festlegung einer gleichen Anzahl von RR-Intervallen vor und nach den Ankerpunkten führt zu gleichlangen Segmenten ( $S_1, S_2, S_3, \dots, S_n$ ). Daraufhin werden sämtliche Segmente übereinandergelegt und gemittelt. Dabei beschreibt  $X_{(0)}$  den Durchschnitt der RR-Intervalle aller Ankerpunkte und  $X_{(-1)}$  bzw.  $X_{(1)}$  den Durchschnitt der RR-Intervalle, die unmittelbar vor bzw. nach den Ankerpunkten liegen. Durch die Formel  $[X_{(0)}+X_{(1)}-X_{(-1)}-X_{(-2)}]/4$  errechnet sich dann die DC und

beschreibt somit die Fähigkeit des Herzens zu dezelerieren (vgl. Abb. 7). DC wird in ms angegeben.<sup>75</sup>

Experimentelle und klinische Studien zeigen, dass eine Erniedrigung der parasympathischen Aktivität, zum Beispiel nach Myokardinfarkt, zu einer Verringerung der DC führen kann und mit einer erhöhten Mortalität kardialer Genese assoziiert ist.<sup>76-78</sup> In Bezug dazu ist eine niedrige DC stark mit einer erhöhten Spätmortalität nach Myokardinfarkt assoziiert.<sup>75</sup>

Richtwerte für die DC teilen Patienten bezüglich Sterblichkeit nach Myokardinfarkt in drei Risikostufen ein: Hohes Risiko ( $\leq 2,5$ ms), mittleres Risiko (2,6 ms bis 4,5 ms) und niedriges Risiko ( $>4,5$  ms). Zusätzlich erscheint die Bestimmung der DC diesbezüglich einen besseren prognostischen Marker als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), gängige HFV-Parameter oder sogar die Kombination aus LVEF und HFV Parametern darzustellen.<sup>74,75</sup>

### Periodic Repolarization Dynamics (PRD)

PRD ist ein elektrokardiographisches Phänomen, welches niederfrequente, mit dem bloßen Auge nicht sichtbare Undulationen der ventrikulären Repolarisationsinstabilität widerspiegelt. Experimentelle Studien legen nahe, dass diese niederfrequenten Undulationen durch efferente phasische sympathische Nervenaktivität verursacht wird. Somit wäre PRD ein Ausdruck efferenter sympathischer Aktivität auf der Ebene des Ventrikelmyokards.<sup>79</sup>

Eine erhöhte sympathische Aktivität kann durch ihre direkten Effekte auf zelluläre Vorgänge der kardialen Repolarisation eine entscheidende Rolle in der Arrhythmogenese spielen.<sup>76,80-82</sup>

Die Bestimmung der PRD basiert auf Methoden der Vektorelektrokardiographie, welche räumliche wie zeitliche Vorgänge integrativ darstellen kann. In einem ersten Schritt wird für jede Repolarisation bzw. T-Welle ein Richtungsvektor  $T^\circ$  bestimmt, welcher die „Hauptrichtung“ der Repolarisation im dreidimensionalen Raum widerspiegelt. In einem zweiten Schritt wird die Winkeländerung  $dT^\circ$  für jeweils zwei konsekutive Repolarisationen bestimmt, um einen Ausdruck der instantanen Repolarisationsinstabilität zu bestimmen. Bei Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus bzw nach Myokardinfarkt oder bei

Herzinsuffizienz lässt sich eine periodische Zunahme der Winkeländerungen  $dT^\circ$  nachweisen, deren Ausmaß mit Hilfe eines Wavelet-basierten Verfahrens quantifiziert werden kann.

Damit repräsentiert PRD im Vergleich zu anderen HFV-Parametern, welche parasymphatischen und sympathischen Einfluss auf Sinusknotenebene darstellen, vor allem die sympathische Aktivität am Ventrikelmyokard.<sup>79</sup> PRD unterliegt jedoch weder der HFV noch respiratorischer Sinusarrhythmie. Dabei lassen sich in Bezug auf  $dT^\circ$  sowohl am Gesunden, als auch am Patienten mit kardialer Vorerkrankung LF-Oszillationen ( $\leq 0.1\text{Hz}$ ) nachweisen. Möchte man diese Oszillationen quantifizieren, kann man eine Wavelet Analyse durchführen und erhält so wiederum eine Form des Leistungsdichtespektrums.<sup>79</sup>

PRD steigt bei sympathischer Aktivität und fällt bei sympathischer Blockade und wird in  $\text{deg}^2$  angegeben. Ein PRD von  $\geq 5.75 \text{ deg}^2$  war in einer groß angelegten Studie im Vergleich zu andern gängigen HFV-Parametern der stärkste Marker für Sterblichkeit nach Myokardinfarkt.<sup>79</sup>

### 1.3. Vorhofflimmern

#### 1.3.1. Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) ist in Deutschland mit einer ansteigenden Prävalenz von mehr als 2,7% bei über 60-jährigen und mehr als 13,6% bei den über 80-jährigen die am häufigsten auftretende Herzrhythmusstörung und geht mit hoher Morbidität und Mortalität einher. Dabei sind Männer tendenziell häufiger betroffen als Frauen.<sup>83-85</sup> Etwa 9 bis 17% des VHF tritt als idiopathisches VHF bei Herzgesunden auf und kann durch externe Einflüsse (Alkoholexzesse, Schilddrüsenüberfunktion) sowie durch plötzlichen emotionalen Stress ausgelöst werden. In den meisten Fällen liegt aber eine organische Herzkrankheit zugrunde, wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz, eine koronare oder eine hypertensive Herzerkrankung.<sup>86-88</sup>

#### 1.3.2. Pathogenese und Einfluss des autonomen Nervensystems

Eine Vielzahl an Studien stützt die Auffassung, dass getriggerte Aktivität oder ein Re-entry mit Ursprung an den Pulmonalvenen Auslöser des VHF sind.<sup>89-91</sup> Am Tiermodell konnte nachgewiesen werden, dass es an den Pulmonalvenen

bestimmte Lokalisationen mit verzögerter Aktivierung gibt, welche mit plötzlicher räumlicher Änderung der myokardialen Faszikelorientierung korrelieren. Unter pathologischen Situationen können solche strukturellen Rearrangements zu Mikroreentrys und somit zu VHF führen.<sup>91,92</sup>

Ebenfalls ist am Tiermodell gut untersucht, dass die Aktionspotentiale der Pulmonalvenenkardiomyozyten kürzer sind und einen langsameren Anstieg des Aktionspotential-Aufstrichs aufweisen als die des linken Vorhofs. Dies führt zu einer in Relation kürzeren Refraktärphase und einer langsameren Leitungsgeschwindigkeit und damit schlussendlich zu einem erleichterten Re-entry.<sup>92-95</sup>

Wesentlich zur Genese von VHF trägt vermutlich eine regional heterogene Koaktivierung des sympathischen und parasympathischen Nervensystems bei. Wie unter Kapitel 1.1 bereits beschrieben, finden sich GPs vor allem im Bereich der großen Gefäße des Herzens. In den GPs der Pulmonalvenen zeigen sich sowohl parasympathische cholinerge als auch sympathische adrenerge Nerven: Obwohl die Mehrzahl der Ganglienzellen (>95%) cholinerg ist, findet man bei über 90% der GP zusätzlich auch adrenerge Fasern.<sup>22,96-101</sup>

Dabei ist auch das Zusammenspiel von EKNS und IKNS von Bedeutung, da die Nerven des IKNS vor allem im Vorhof zu finden und dort eng in die Genese von VHF eingebunden sind. Hierbei wirkt der acetylcholinerg-parasympathische Einfluss über die oben bereits genannten  $K_{ir}$ -Kanäle auf  $I_{KACH}$ . Neben einer Hyperpolarisation und somit negativen Chronotropie wird das Aktionspotential und somit die effektive Refraktärzeit verkürzt.<sup>22,24-30</sup>

Eine Aktivierung des Sympathikus wirkt hemmend auf den Kaliumausstrom ( $I_{to}$ ). Auf der anderen Seite wirkt eine  $\beta$ -adrenerge Stimulation positiv-aktivierend auf den langsamen Calciumstrom (L-Typ  $I_{Ca}$ -Strom) und auf  $I_{Kur}$  und  $I_{Ks}$  (ultra-schnelle und langsame Komponente des verzögerten Gleichrichter-Kaliumausstroms). Kommt es parallel zu parasympathischer Koaktivierung des  $I_{KACH}$  führt dies zusammen am Vorhof zu verkürzter Aktionspotentialdauer und gleichzeitig verstärktem Calciumeinstrom und einer damit verlängerte Plateauphase des Aktionspotentials. Dies begünstigt möglicherweise späte Phase 3 Nachdepolarisationen und damit einen Wiedereintritt der Erregung und VHF.<sup>9,22,33,102-107</sup> Des Weiteren weisen die Aktionspotentialdauer-verkürzenden parasympathischen Effekte eine starke

regionale Variabilität auf. Diese regionale Heterogenität weist in besonderem Maße fördernde Effekte des Vagotonus auf VHF auf.<sup>22,43</sup>

Bei der elektrischen transkutanen Vagostimulation gilt es die Schwellenspannung zu beachten, ab welcher es zu einer Verlangsamung des Sinusrhythmus kommt. Diese stellt einen wichtigen Orientierungs- und Ankerpunkt bezüglich der Effekte, die durch die Stimulation erzielt werden können, dar: Starke Vagostimulation mit einer Spannung, die eine Verlängerung der Sinuszykluslänge um >60% bewirken kann, erleichtert durch Induktion von Pausen und Sinusarresten ein Auftreten von VHF. Moderatere Vagostimulationen mit einer Verlängerung des Zyklusrhythmus von <40% besitzen offensichtlich keine Auswirkungen auf die Entstehung von VHF.<sup>108-111</sup>

Neuere Ergebnisse zeigen, dass Stimulationen mit Spannungen zwischen 10-50% unterhalb einer Schwellenspannung, die explizit zu keiner Verlangsamung des Sinusrhythmus führt, einen antiarrhythmischen Effekt besitzen.<sup>112-115</sup> Weiterhin haben vorangegangene Studien am Tiermodell gezeigt, dass eine elektrische Reizung des N. Vagus am Tragus bei einer Spannung, die halb so groß ist wie die Schwellenspannung, ab welcher VHF ausgelöst werden würde, paradoxerweise eine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit auslöst und damit antiarrhythmisch wirken kann.<sup>96</sup>

Dieses Paradoxon kann möglicherweise dadurch aufgelöst werden, dass eine niederfrequente Reizung bei geringer Spannung die Stickstoffmonoxid Konzentration erhöht, indem der Phosphatidylinositol-3-Kinase/ Stickstoffmonoxid-Signalweg hochreguliert wird. Die Konsequenz ist dann, dass Neurotransmitter, die das IKNS inhibieren, wie zum Beispiel Neuropeptid Y2 oder Vasostatin-1, ausgeschüttet werden. Diese Neurotransmitter zeigen dann sowohl anti-cholinerge als auch anti-adrenerge Wirkung.<sup>116-119</sup>

Nomura *et al.* zeigten, dass afferente Fasern des N. vagus vom Tragus mit einer hohen Dichte im Nucleus tractus solitarii enden.<sup>120</sup> Weitere Studien zeigten sowohl am Tier als auch am Menschen, dass eine Stimulation der afferenten Vagusfasern an der Concha inferior bzw. am Tragus den Nucleus tractus solitarii aktivieren.<sup>121,122</sup> Dieser Hirnstammkern erhält auch Afferenzen der Barorezeptoren. Ist der Blutdruck erhöht, sendet der Nucleus tractus solitarii Impulse durch glutamaterge Fasern zur kaudalen ventrolateralen Medulla und aktiviert diese. Die kaudale ventrolaterale Medulla wiederum innerviert die

rostrale ventrale Medulla GABAerg. Da die rostrale ventrale Medulla ein wichtiger Kern zur Steuerung der Sympathikusaktivität ist, werden also bei erhöhtem Blutdruck über diesen Reflexbogen Blutdruck und auch Herzfrequenz gedrosselt.<sup>123-125</sup>

Hierdurch wird eine Reflexschleife gebildet, die Blutdruck, vagale Stimulation und autonome kardiale Innervation vereint.

### 1.3.3. Mögliche Beeinflussung der Therapie von Vorhofflimmern

Entsprechend konnte in einer randomisierten Studie an Patienten, die bei Vorhofflimmern elektrisch kardiovertiert wurden, durch Akupunktur an den Punkten P6 (Neiguan), HT7 (Shenmen) und BL15 (Xinshu) in der ersten Woche nach Kardioversion und Akupunktur ein teilweise signifikanter, antiarrhythmischer Effekt der Akupunktur festgestellt werden: Die Patienten, die in der Akupunktur-Gruppe behandelt wurden, zeigten eine geringere Rate an Rezidiven gegenüber Patienten mit Placebo-Akupunktur sowie gegenüber Patienten ohne Akupunktur oder antiarrhythmische Therapie (35% vs. 69% vs. 54%,  $P = 0,0075$ , log-rank Test).<sup>126</sup>

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine klinisch-experimentelle, prospektive Pilotstudie, die deskriptiv ausgewertet und explorativ analysiert wurde. Die Arbeit wurde im Zeitraum Mai 2016 bis Mai 2018 in der Medizinischen Klinik I des St. Josefs-Hospitals GmbH, Wiesbaden, durchgeführt und enthält alle zu dieser Studie im Zeitraum Juni 2016 bis Dezember 2016 erhobenen Daten.

#### 2.1.1. Einschlusskriterien

An der Studie und den Versuchen durften lediglich junge, gesunde, sportliche Männer zwischen 18 und 30 Jahren teilnehmen, bei denen keine strukturelle Herzerkrankung vorlag und bisher kein kardiovaskuläres Ereignis in Form von Synkope, Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen aufgetreten war. Die Probanden durften keine Medikamente einnehmen.

#### 2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie und den Versuchen waren Frauen sowie Menschen, die jünger als 18 oder älter als 30 Jahre waren, und Männer, bei denen strukturelle Herzerkrankung vorbekannt oder bereits kardiovaskuläre Ereignisse in Form von Synkope, Herzinfarkt oder Herzrhythmusstörungen aufgetreten waren. Ebenso ausgeschlossen waren Menschen, die Medikamente nehmen.

#### 2.1.3. Fallzahlschätzung und Anzahl der Probanden

Da es sich um eine Pilotstudie hinsichtlich unbekannter Effekte handelt, konnte keine valide Fallzahlschätzung erfolgen. Die Verwendung der Probanden als eigene „intrinsische“ Kontrolle sollte jedoch die Variabilität reduzieren und die Detektion möglicher kardiovaskulärer Effekte erleichtern. An der Studie haben 24 herzgesunde Männer als Probanden teilgenommen.

## 2.2. Untersuchungsdesign

In der Untersuchung wurde eine Gruppe junger, gesunder Männer (n=24) im Bereich des Vagus-Innervationsgebietes an der Concha inferior (Herzpunkt 100 = H100) sowie an einem klassischen Akupunktur-Punkt des Herzens (P6/Neiguan), der in der traditionellen Chinesischen Medizin ohne wissenschaftliche Evidenz angewendet wird, akupunktiert (vgl. Abb. 7 - 9). Hiermit sollte eine Modulation des ANS bzw. AKNS ausgelöst werden. Diese Modulation sollte sich wiederum auf messbare kardiale Parameter auswirken. Eine Behandlung mittels „Placebo-Akupunktur“ (Magenpunkt 35 = Ma 35) eines Punktes, der gegen Gonarthroseschmerzen helfe, sollte als Kontrolle dienen. Ebenso wurde bei der Hälfte der Probanden (n=12) eine zusätzliche Messung ohne Akupunktur durchgeführt, um zu verifizieren, ob bereits das alleinige Platzieren einer Nadel Veränderungen der autonomen Parameter liefere.

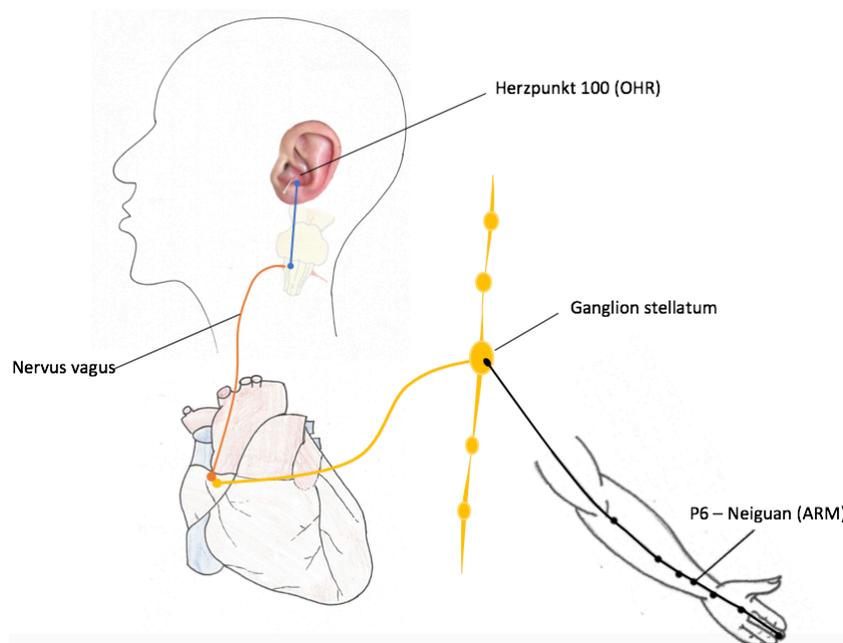


Abbildung 7: Schematische Illustration der autonomen kardialen Innervation

Zusätzlich sind mögliche Punkte, die für eine Neuromodulation in Frage kommen, dargestellt. Hervorzuheben sind hier vor allem die Punkte P6/Neiguan, der bereits in klinischen Studien bezüglich VHF verwendet wird, sowie die Concha inferior und das Ganglion stellatum.

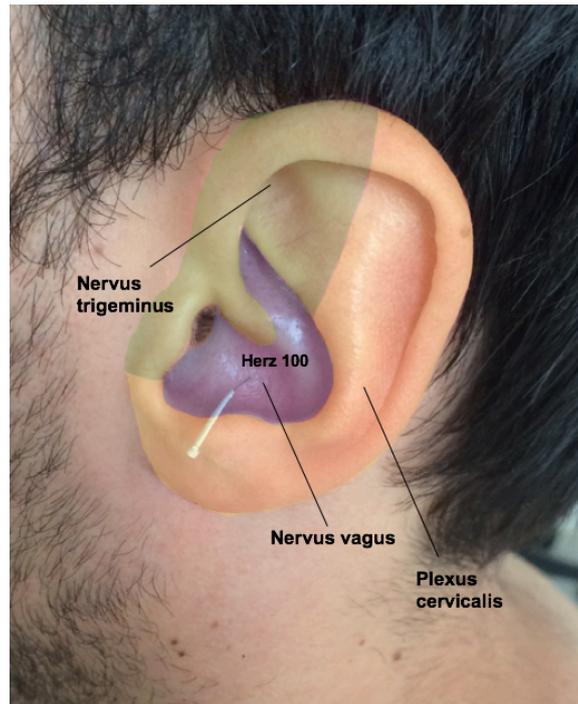


Abbildung 8: Innervation des äußeren Ohres mit Akupunktur des Vagusinnervationsgebietes an Herzpunkt 100 (Akupunkturnadel in situ)

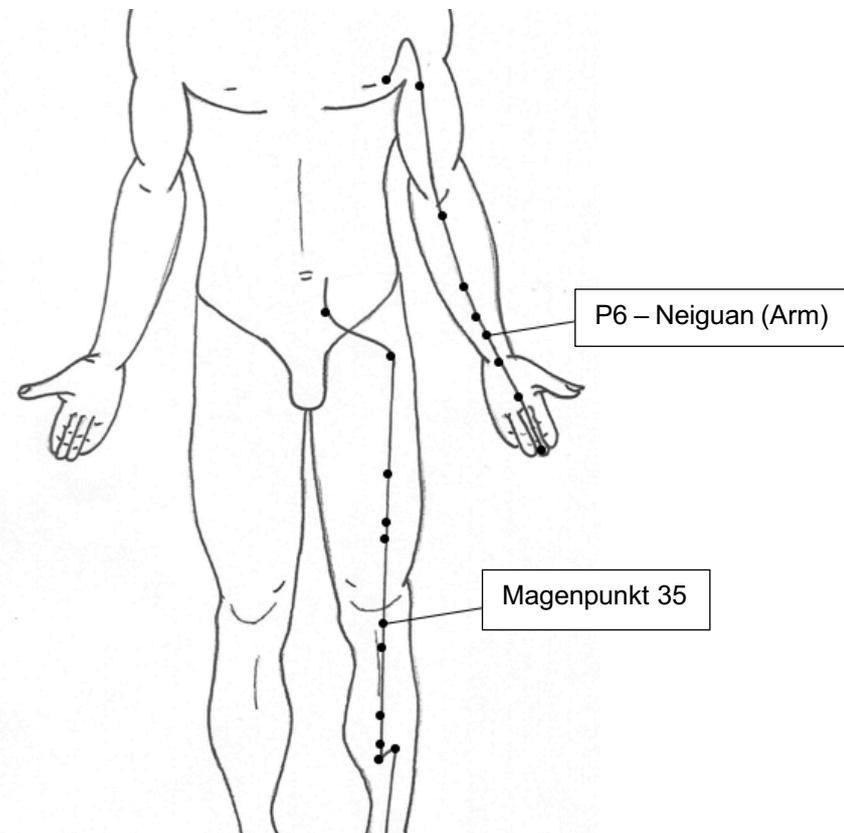


Abbildung 9: Lokalisation von P6/Neiguan und Magenpunkt 35

Alle Akupunkturbehandlungen erfolgten in einem Akupunkturzentrum. Hinsichtlich der mutmaßlichen Wirkung und intendierten Effekte der Behandlung wurden die Probanden verblindet.

Die Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Bei der ersten Gruppe (n=12) wurden genannte Parameter zunächst mit Placebo-Akupunktur (siehe Tabelle 1) und dann mit den beiden unterschiedlichen Akupunkturbehandlungen in Reihenfolge P6/Neiguan – Herzpunkt 100 ermittelt. Bei der anderen Gruppe (n=12) war der Ablauf umgekehrt; d.h. erst Messungen mit den beiden Herz-Akupunkturbehandlungen und anschließend die Messung der Placebo-Akupunktur. Jede Gruppe fungierte also folglich als ihre eigene (intrinsische) Kontrolle. Zuordnung zu den Gruppen erfolgte mittels einer Randomisationsliste. Alle Probanden wurden in verschiedenen Sitzungen an unterschiedlichen Punkten akupunktiert (siehe Tabelle 1).

Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die vorherige Akupunkturbehandlung möglichst auszuschließen, lagen zwischen einzelnen Sitzungen mindestens 48 Stunden.

Im Folgenden werden der Einfachheit halber die Punkte wie folgt benannt: PLACEBO (Placebo-Akupunktur), ARM (P6/Neiguan am ventralen Unterarm) und OHR (Herzpunkt 100 an der Concha inferior).

Tabelle 1: Versuchsreihenfolgen für Gruppe 1 und 2

Gruppe	Tag 1		Tag 2		Tag 3		Tag 4
1	PLACEBO	48h Pause	ARM	48h Pause	OHR	48h Pause	Messung ohne Akupunktur
2	ARM	48h Pause	OHR	48h Pause	PLACEBO	48h Pause	

Die Messungen wurden nach einem standardisierten Protokoll, zu einer übereinstimmenden Tageszeit in einem ruhigen Raum durchgeführt, um reproduzierbare und nicht durch Veränderungen der Umgebung bedingte Ergebnisse zu erhalten.

Die Akupunktur wurde in Zusammenarbeit mit dem LuSHAN-Zentrum für Traditionelle Chinesische Medizin (Berliner Straße 312, Offenbach am Main) durch Herrn Nagel, einem zugelassenen Arzt und Akupunkteur, durchgeführt. Es wurden 12-Kanal-Langzeit-EKG-Registrierungen unter folgenden Bedingungen (vgl. Abb. 10) erfasst: Nach 30 Minuten liegend (30L) mit Akupunktur wurde die Akupunkturnadel entfernt. Daraufhin wurde die Messung wie folgt weitergeführt: 5 Minuten liegend (5L), 5 Minuten sitzend (5S1), 5 Minuten stehend (5ST), 5 Minuten sitzend (5S2).

Diese Variation sollte einer Aktivierung des AKNS dienen und nach gründlicher Auswertung veranschaulichen, inwiefern eine vorangegangene Akupunktur Einfluss auf autonome Parameter nimmt. Ebenso sollte durch die weiteren 5 Minuten liegend nach der 30L-Phase mit liegender Akupunkturnadel eruiert werden, ob ein möglicherweise messbarer Effekt während der Akupunkturphase auch über die Akupunktur hinaus anhält oder dann bereits wieder nachlässt.

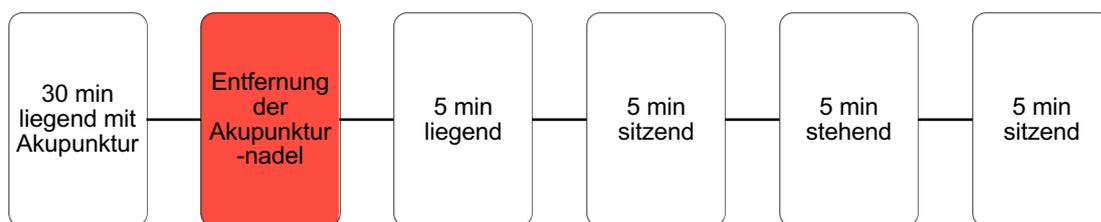


Abbildung 10: Versuchsablauf

Eine individuelle Auswertung der Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität, Dezelerationskapazität und „Periodic Repolarization Dynamics“ erfolgte dann mit Hilfe spezieller Computersoftware in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Axel Bauer in München (Geschäftsführender Oberarzt der Medizinischen Klinik und Poliklinik I am Universitätsklinikum in München), der große Erfahrung und eine spezielle Expertise in diesem Bereich hat.

### 2.2.1. Erfassung der Zielgrößen

Die Zielgrößen wurden per Messung mit einem 12-Kanal Langzeit-EKG-Gerät (Firma Ela Medical) erfasst.

### 2.2.2. Besondere Risiken der Studie

Mögliche Nebenwirkungen der Akupunktur (entsprechend 47000 Akupunkturbehandlungen im LuSHAN Zentrum Offenbach):

Tabelle 2: Risiken der Akupunkturbehandlung laut LuSHAN Zentrum Offenbach

Häufigkeit	Nebenwirkungen
sehr häufig; (>10%)	Einstichschmerzen
häufig; (1-10%)	Hämatombildung an Einstichstelle
sehr selten; (<0,01%)	Lokale Infektionen der Einstichstelle Kreislaufprobleme und Blutdruckabfall

Kreislaufprobleme könnten entweder durch entsprechende Akupunktur von kreislaufstabilisierenden Punkten oder durch den Abbruch der Akupunktur behoben werden. Da die Akupunktur meist im Liegen durchgeführt wird, treten in der Regel keine klinisch relevante Komplikationen auf.

### 2.2.3. Statistik

Alle Variablen wurden zunächst mittels Kolmogorow-Smirnow-Lilliefors-Test auf Normalverteilung überprüft. Anschließend wurden die Variablen per Zweichstichproben-T-Test verglichen. Die Werte wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardfehler angegeben. Es wurden zwischen allen Werten der einzelnen Körperlagen Deltawerte berechnet, um somit Anstieg beziehungsweise Abfall eines Parameters und nicht nur den absoluten Wert des Parameters für die jeweilige Versuchsphase, betrachten zu können.

Zusätzlich wurde für einige Abbildungen eine Normalisierung der Werte durchgeführt. Dafür wurden für jede Phase des Versuchs die Placebowerte als Kontrollgruppe mit dem Wert 1 belegt und die Werte der Akupunktur an Arm und Ohr entsprechend hierzu in Beziehung gesetzt.

### 2.2.4. Datenschutz und Versicherung

Die Daten wurden personenbezogen erfasst und vor der Auswertung pseudonymisiert (mit Code versehen, der weder Initialen noch Geburtsdatum

enthält) sowie für den Fall einer Publikation anonymisiert. Es bestand kein Versicherungsschutz, da nicht von relevanten Komplikationen auszugehen war.

### 2.3. Material

Zur Erfassung des Elektrokardiogramms wurde ein 12-Kanal-EKG Gerät des Modells SpiderView mit entsprechenden Speicherkarten der Firma Ela verwendet. Bei den verwendeten Elektroden handelte es sich um BlueSensor VL Elektroden der Firma Ambu (Deutschland).

Für die Akupunkturpunkte ARM (P6/Neiguan) und MA35 (Magenpunkt 35) wurden je 0,25x25 mm (Durchmesser x Länge) und für OHR (Herzpunkt 100) an der Concha inferior 0,25x13 mm große Akupunkturnadeln der Firma Maanshan Bond Medical Instruments Co., LTD (China) benutzt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Probandencharakteristika

Bei den Probanden handelte es sich um 24 junge, gesunde Männer ohne vorbekannte Grunderkrankungen. Das Durchschnittsalter lag bei  $23,3 \pm 1,7$  Jahren. Die durchschnittliche Körpergröße lag bei  $184,9 \pm 6,2$  cm und das Körpergewicht betrug im Mittel  $79,8 \pm 6,0$  kg. Daraus errechnete sich ein mittlerer Body-Mass-Index von  $24,4 \pm 1,3$  kg/m<sup>2</sup>. Eine Befragung der Probanden ergab, dass diese im Jahr vor der Akupunktur durchschnittlich  $6,9 \pm 2,6$  Stunden Sport pro Woche getrieben hatten.

#### 3.2. Vergleich Placebo-Akupunktur und Messung ohne Akupunktur

Der statistische Vergleich zwischen der Placebo-Akupunktur (PLACEBO) und der Messung ohne Akupunktur lieferte bei keinem der gemessenen und ausgewerteten Parameter nachvollziehbar signifikante Unterschiede. Dies gilt insbesondere für die Phase in den ersten 30 Minuten der Versuchsdurchführung, bei welcher die Akupunkturnadel durchgängig im Körper des Probanden blieb.

Lediglich während der 5L-Phase ist bei der Kontrollgruppe eine niedrigere Herzfrequenz, aber dafür höhere LF als bei der Placebogruppe zu verzeichnen. Daraus resultieren zusätzlich signifikante Ergebnisse für die Differenz aus 5L und 5S1-Phase, sowohl bei Herzfrequenz als auch bei LF und dem Verhältnis von LF zu HF (vgl. Tabelle 4). Da ein Abfall der Herzfrequenz allerdings nicht kongruent zu einem Anstieg der LF als sympathischer Parameter ist, lässt sich diese Beobachtung aller Wahrscheinlichkeit nach am ehesten als falsch positiver Befund bei multiplem Testen mit statistischen Folgefehlern erklären.

Die Analyse der parasympathischen Herzfrequenzparameter (SDNN, RMSSD, HF) blieb für alle Phasen des Versuchs ohne statistischen Unterschied zwischen Placebo- und Kontrollgruppe.

Somit ist davon auszugehen, dass bei der untersuchten Kohorte das alleinige Platzieren einer Akupunkturnadel, unabhängig von der Lokalisation, zu keinem relevanten Effekt auf die Parameter des AKNS führt. Daher werden im Folgenden lediglich die Unterschiede zwischen Placebo, Arm und Ohr betrachtet.

Tabelle 3: Signifikante Unterschiede im Vergleich von Placebo und Kontrollgruppe

	Phase	PLACEBO	Kontrolle	P Wert
Herzfrequenz	5L	74,4 ± 2,1/min	68,8 ± 1,3/min	0,015
	Δ5L5S1	12,1 ± 1,3/min	3,5 ± 0,9/min	0,000
LF	5L	1737,3 ± 455,3 ms <sup>2</sup>	2308,5 ± 472,2 ms <sup>2</sup>	0,04
	Δ5L5S1	1911,4 ± 684,8 ms <sup>2</sup>	-155,7 ± 302,8 ms <sup>2</sup>	0,02
LF/HF	Δ5L5S1	6,4 ± 1,3	1,7 ± 0,9	0,001

### 3.3. Effekte der Akupunktur verschiedener Orte: Ohr, Arm, Placebo

#### 3.3.1. Herzfrequenz

Die Betrachtung der Herzfrequenzen (in Schlägen pro Minute (/min)) erlaubt im Vergleich die Feststellung folgender signifikanter Effekte:

1. In der 30L-Phase ist die Herzfrequenz bei Akupunktur von ARM und OHR im Vergleich zu PLACEBO signifikant niedriger (ARM: 60 ± 2/min vs. PLACEBO: 64 ± 2/min, P=0,033 bzw. OHR: 60 ± 2/min vs. PLACEBO: 64 ± 2/min, P=0,049).
2. Derselbe Effekt lässt sich auch in der 5S1-Phase nachweisen (ARM: 69 ± 8/min vs. PLACEBO: 74 ± 2/min, P=0,001 bzw. OHR: 71 ± 2/min vs. PLACEBO: 74 ± 2/min, P=0,026).
3. Bei Berechnung der Differenz zwischen der Herzfrequenz während 5L und 5S1 ergibt sich im Vergleich von ARM zu PLACEBO ein signifikant niedrigeres Ergebnis bei Akupunktur am Arm (ARM) und damit ein signifikant geringerer Anstieg der Herzfrequenz bei ARM während des Überganges vom Liegen (5L) in die sitzende Position (5S1, 9 ± 1/min vs. 12 ± 1/min, P=0,043).
4. Als nicht kongruent zu den restlichen Ergebnissen ist die Differenz zwischen 5S1 und 5ST sowohl bei ARM vs. PLACEBO (12 ± 1min vs. 9 ± 1/min, P=0,011) sowie bei OHR vs. PLACEBO (13 ± 1/min vs. 9 ± 1/min, P=0,019) für die Akupunkturbehandlungen an OHR und ARM signifikant größer. Dies bedeutet einen geringeren Anstieg der Herzfrequenz zwischen 5S1 und 5ST bei PLACEBO.

5. In der zweiten 5-minütigen sitzend Phase (5S2) ist die Herzfrequenz bei ARM gegenüber PLACEBO wieder signifikant niedriger ( $68 \pm 2/\text{min}$  vs.  $72 \pm 2/\text{min}$ ,  $P=0,017$ ).

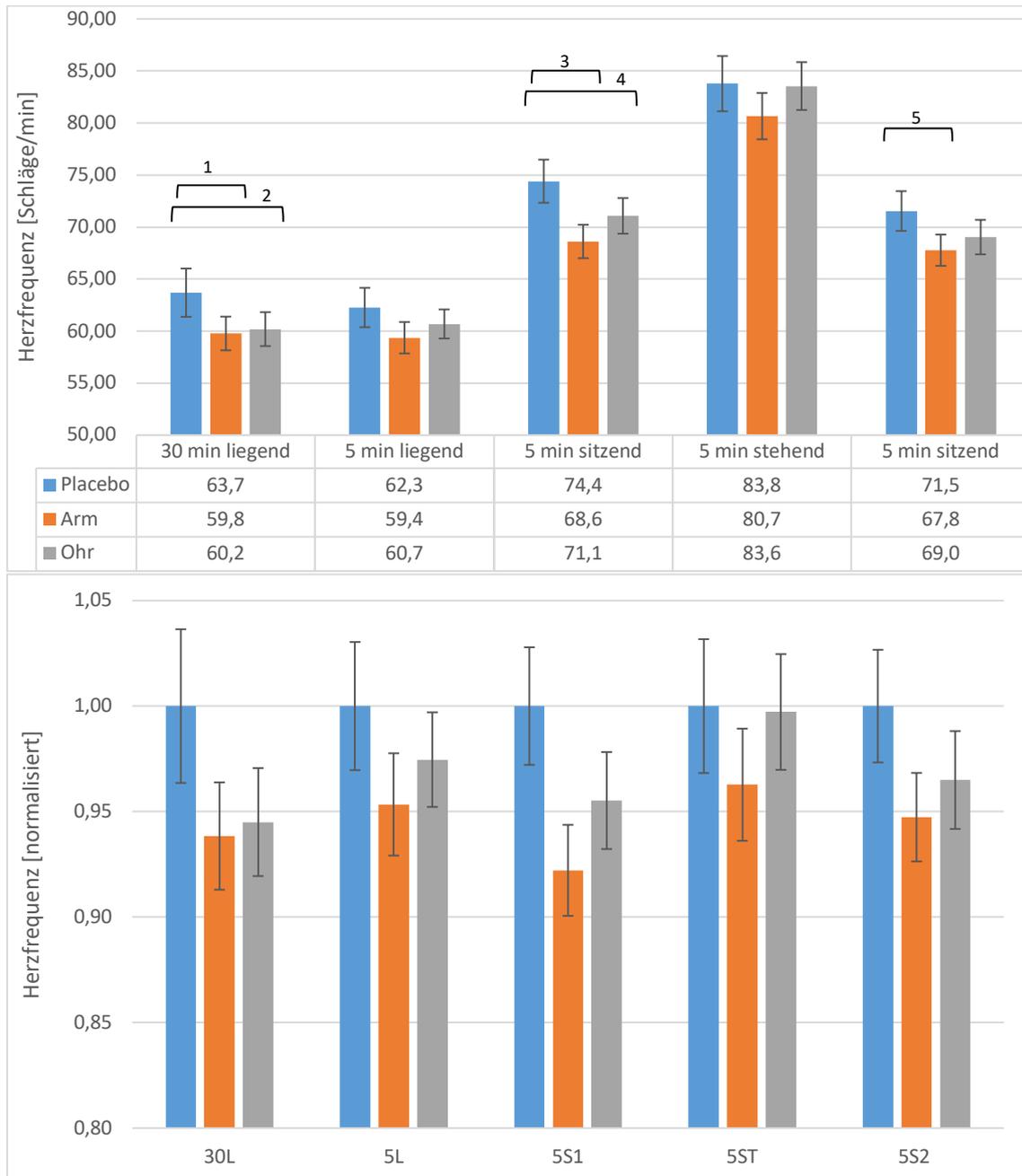


Abbildung 11: Absolute (oben) und normalisierte (unten) Herzfrequenzen mit Standardfehler

Die angegebenen Klammern und Zahlen über den Balken stellen statistisch signifikante Ergebnisse dar, die in der folgenden Übersicht aufgelistet sind. Die Darstellung der normalisierten Ergebnisse dient lediglich der graphischen Verdeutlichung – für jede Phase wurde der PLACEBO Wert auf 1 gesetzt und die Punkte ARM und OHR dazu in Relation gesetzt.

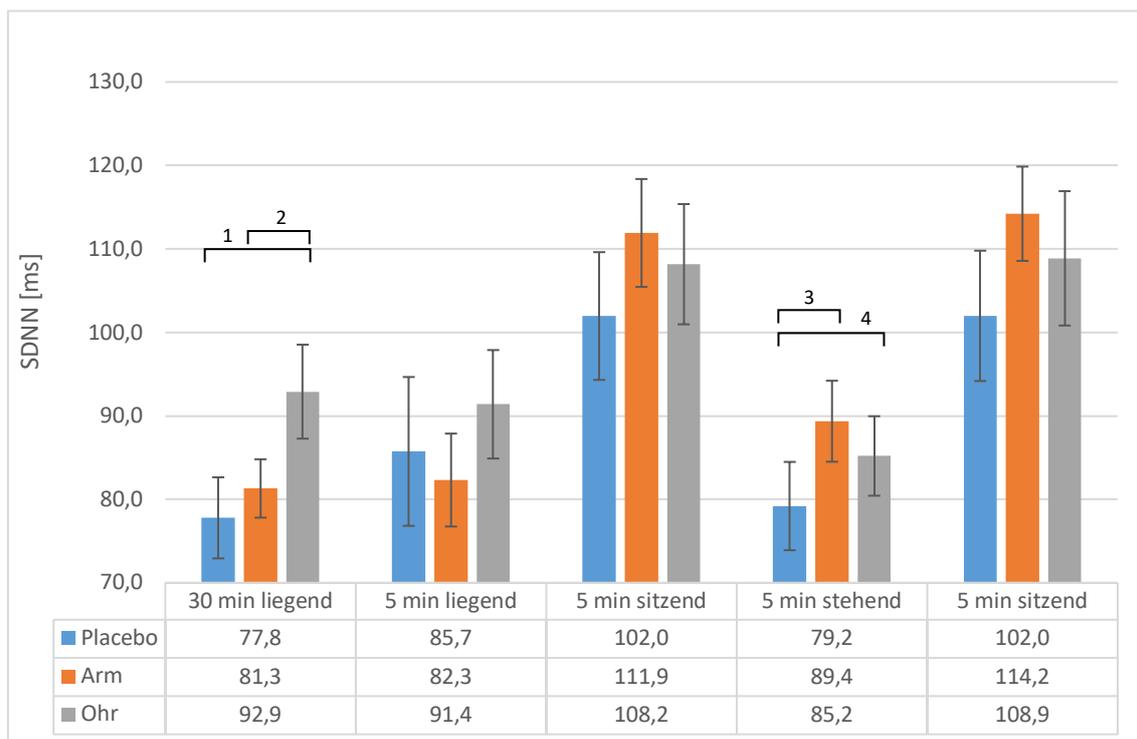
1.	ARM: 60 ± 2/min vs. PLACEBO: 64 ± 2/min, P=0,033	30L
2.	OHR: 60 ± 2/min vs. PLACEBO: 64 ± 2/min, P=0,049	30L
3.	ARM: 69 ± 2/min vs. PLACEBO: 74 ± 2/min, P=0,001	5S1
4.	OHR: 71 ± 2/min vs. PLACEBO: 74 ± 2/min, P=0,026	5S1
5.	ARM: 68 ± 2/min vs. PLACEBO: 72 ± 2/min, P=0,017	5S2
Δ5L-5S1:	ARM: 9 ± 1/min vs. PLACEBO 12 ± 1/min P=0,043	
Δ5S1-5ST:	ARM: 12 ± 1/min vs. PLACEBO: 9 ± 1/min, P=0,011	
Δ5S1-5ST:	OHR: 13 ± 1/min vs. PLACEBO: 9 ± 1/min P=0,019	

### 3.3.2. Herzfrequenzvariabilität

#### SDNN

Bei Betrachtung der SDNN fallen folgende Unterschiede auf:

1. In der 30L-Phase weist OHR eine signifikant höhere SDNN auf als PLACEBO ( $92,9 \pm 5,6$  ms vs.  $77,8 \pm 4,9$  ms,  $P=0,012$ ) und ARM ( $92,9 \pm 5,6$  ms vs.  $81,3 \pm 3,5$  ms,  $P=0,038$ )
2. ARM und OHR sind im Vergleich zu PLACEBO in der 5ST-Phase signifikant größer (ARM:  $89,4 \pm 4,9$  ms vs. PLACEBO  $79,2 \pm 5,3$  ms,  $P=0,002$  bzw. OHR:  $85,2 \pm 4,8$  ms vs. PLACEBO:  $79,2 \pm 5,3$  ms,  $P=0,038$ ).



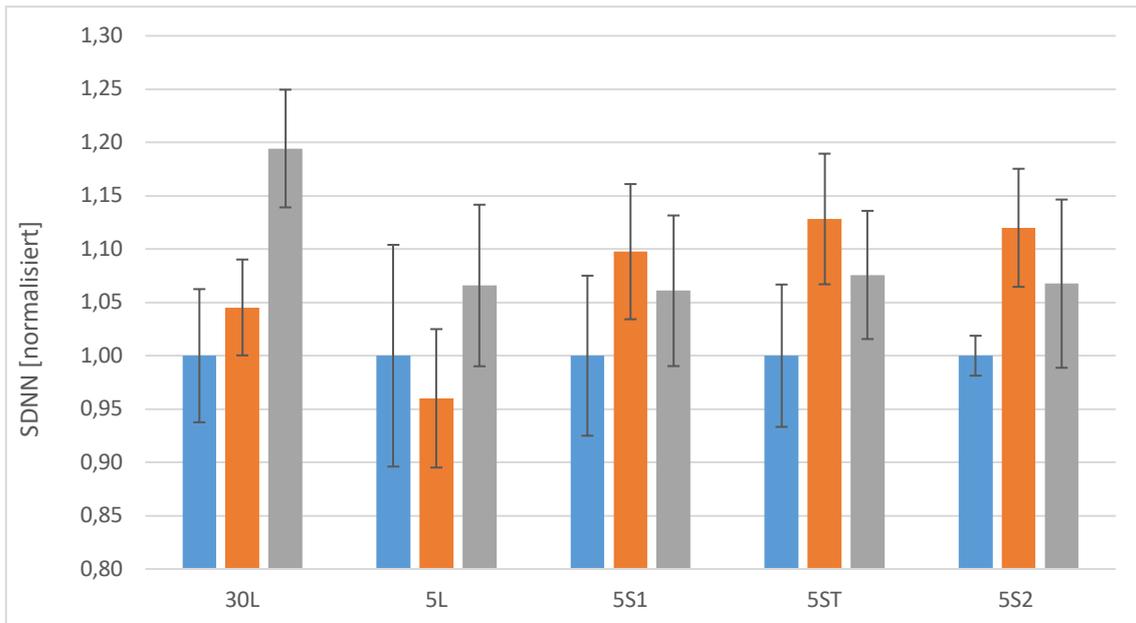


Abbildung 12: Absolute (oben) und normalisierte (unten) SDNN mit Standardfehler

Aufteilung und Abkürzungen wie oben

1.	OHR: $92,9 \pm 5,6$ ms vs. PLACEBO: $77,8 \pm 4,9$ ms, $P=0,012$	30L
2.	OHR: $92,9 \pm 5,6$ ms vs. ARM: $81,3 \pm 3,5$ ms, $P=0,038$	30L
3.	ARM: $89,4 \pm 4,9$ ms vs. PLACEBO: $79,2 \pm 5,3$ ms, $P=0,002$	5ST
4.	OHR: $85,2 \pm 4,8$ ms vs. PLACEBO: $79,2 \pm 5,3$ ms, $P=0,038$	5ST

## RMSSD

Bei Betrachtung der RMSSD erlauben die Ergebnisse der einzelnen Gruppen Rückschlüsse auf die Veränderung kurzfristiger parasympathischer Modulation zu ziehen.

1. RMSSD ist bei ARM sowohl in der 5L als auch in der 5S1, also in den beiden ersten Phasen nach Entfernung der Akupunkturnadel, signifikant höher als bei PLACEBO ( $52,3 \pm 3,8$  ms vs.  $46,9 \pm 3,8$  ms,  $P=0,021$ ) bzw. ( $43,7 \pm 2,9$  ms vs.  $36,6 \pm 2,7$  ms,  $P=0,0002$ ).
2. Zusätzlich weist ARM in der 5S1-Phase eine signifikant höhere RMSSD als OHR auf ( $43,7 \pm 2,9$  ms vs.  $39,5 \pm 2,5$  ms,  $P=0,049$ ).
3. Die Berechnung der Differenz zwischen 5S1- und 5ST-Phase ergeben sich für ARM und OHR gegenüber PLACEBO größere Abfälle der RMSSD von der ersten sitzenden zur stehenden Phase (ARM:  $-13,7 \pm 1,7$  ms vs.

PLACEBO:  $-8,5 \pm 1,4$  ms,  $P=0,003$  bzw. OHR:  $-11,6 \pm 1,6$  ms vs. PLACEBO:  $-8,5 \pm 1,4$ ,  $P=0,034$ ).

4. Bei Bestimmung der Differenz zwischen stehender (5S1) und zweiter sitzender Phase (5S2) ist wiederum ein höherer Anstieg der RMSSD bei OHR im Vergleich zu PLACEBO nachweisbar (OHR:  $15,5 \pm 1,8$  ms vs. PLACEBO:  $11,6 \pm 2$  ms,  $P=0,026$ ).

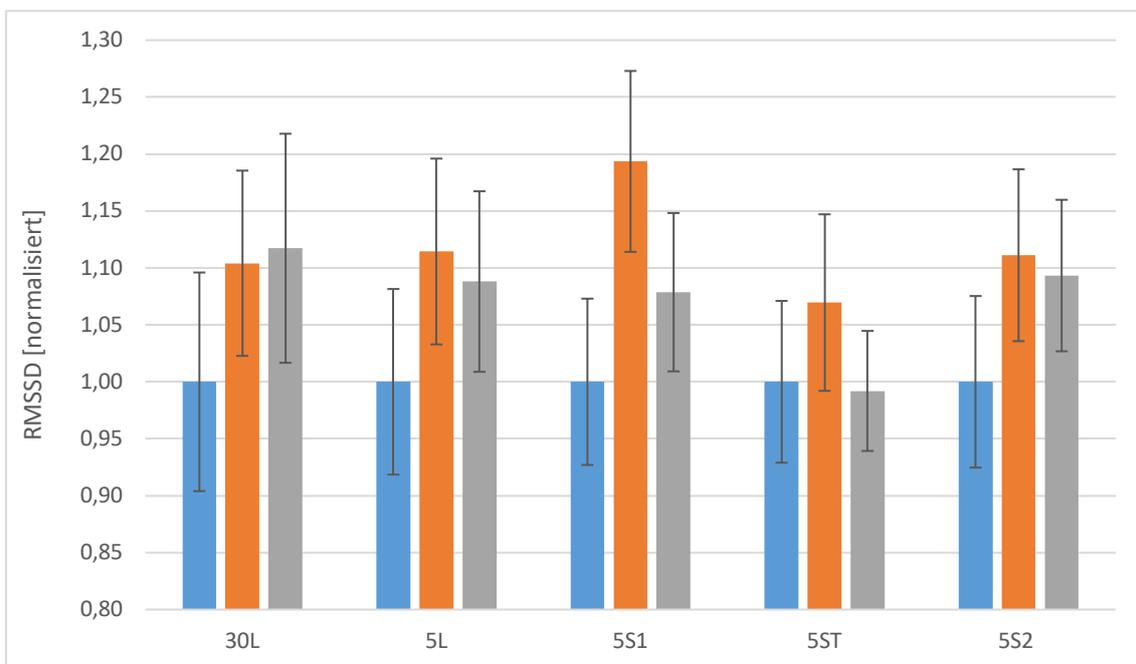
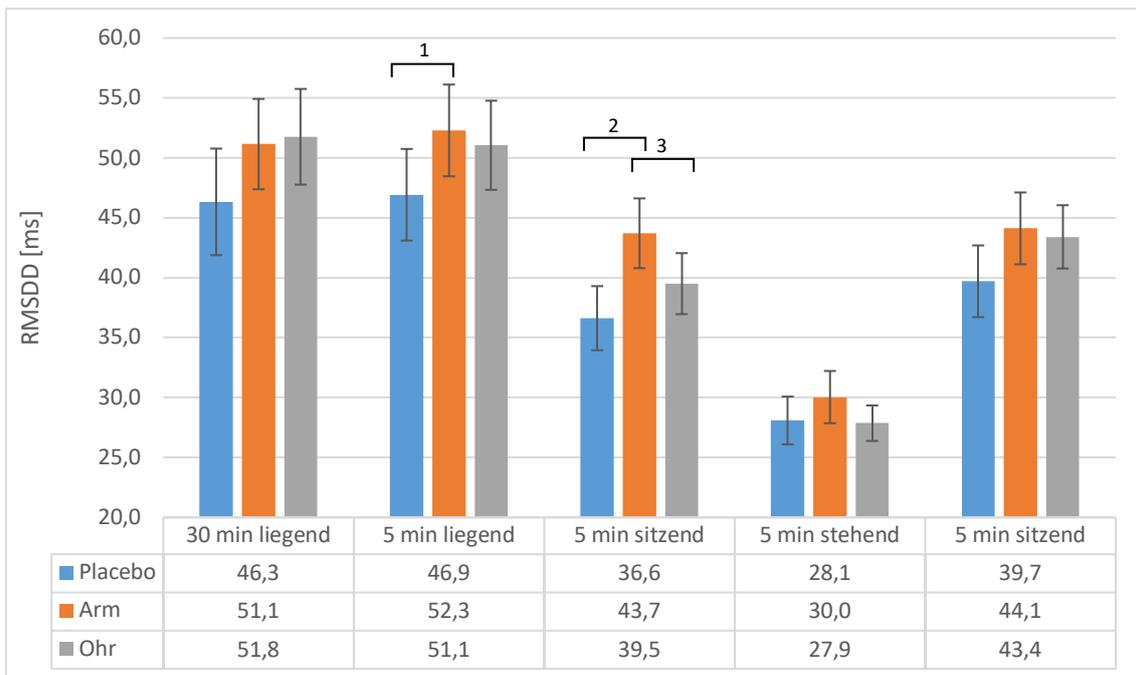


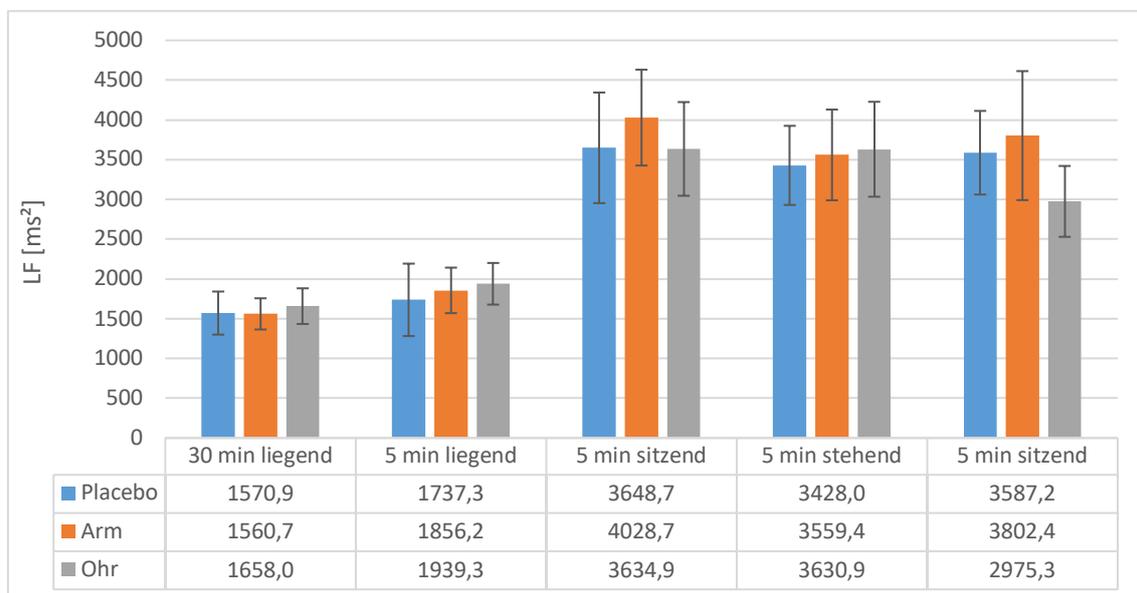
Abbildung 13: Absolute (oben) und normalisierte (unten) RMSSD mit Standardfehler

Aufteilung und Abkürzungen wie oben

1.	ARM: $52,3 \pm 3,8$ ms vs. PLACEBO: $46,9 \pm 3,8$ ms, $P=0,021$	5L
2.	ARM: $43,7 \pm 2,9$ ms vs. PLACEBO: $36,6 \pm 2,7$ ms, $P=0,0002$	5S1
3.	ARM: $43,7 \pm 2,9$ ms vs. OHR: $39,5 \pm 2,5$ ms, $P=0,049$	5S1
$\Delta 5S1-5ST$ :	ARM: $-13,7 \pm 1,7$ ms vs. PLACEBO: $-8,5 \pm 1,4$ ms, $P=0,003$	
$\Delta 5S1-5ST$ :	OHR: $-11,6 \pm 1,6$ ms vs. PLACEBO: $-8,5 \pm 1,4$ ms, $P=0,034$	
$\Delta 5ST-5S2$ :	OHR: $15,5 \pm 1,8$ ms vs. PLACEBO: $11,6 \pm 2,0$ ms, $P=0,026$	

## LF

Signifikante Veränderungen der LF (und somit der sympathischen Modulation des AKNS) sind in keiner der Gruppen unter Akupunktur nachweisbar.



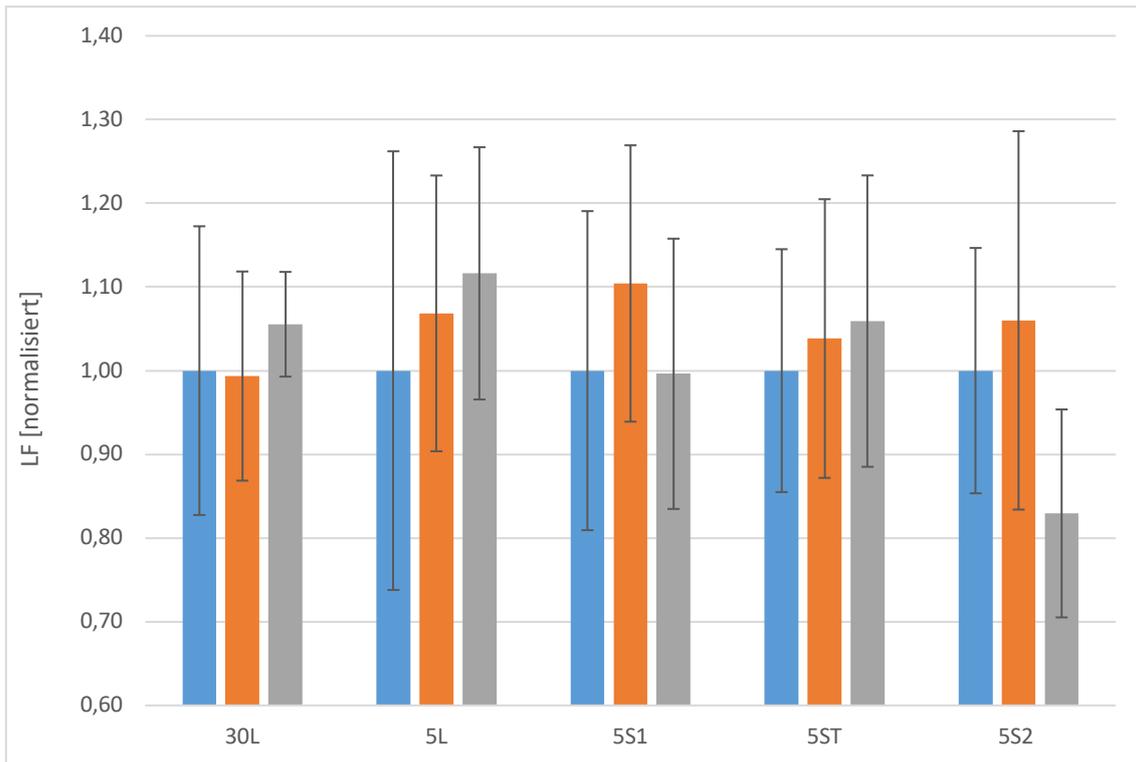


Abbildung 14: Absolute (oben) und normalisierte (unten) LF mit Standardfehler

Aufteilung und Abkürzungen wie oben.

## HF

Eine Veränderung der HF und somit eine parasympathische Modulation des AKNS lässt sich bei der Versuchsdurchführung mehrfach nachweisen:

1. HF ist bei ARM in der 5S1-Phase signifikant größer als bei PLACEBO ( $713,9 \pm 127,2 \text{ ms}^2$  vs.  $442,8 \pm 72,7 \text{ ms}^2$ ,  $P=0,001$ ).
2. Das Gleiche gilt für ARM in dieser Phase im Vergleich zu OHR ( $713,9 \pm 127,2 \text{ ms}^2$  vs.  $529,3 \pm 97,5 \text{ ms}^2$ ,  $P=0,043$ ).
3. HF ist bei OHR ist in der 5S2-Phase größer als bei PLACEBO ( $786,6 \pm 139,7 \text{ ms}^2$  vs.  $493,9 \pm 77,3 \text{ ms}^2$ ,  $P=0,025$ ).
4. Des Weiteren ist der Anstieg von HF bei OHR zwischen 5ST und 5S2-Phase gegenüber PLACEBO signifikant höher ( $537,7 \pm 119,9 \text{ ms}^2$  vs.  $263,3 \pm 59,2 \text{ ms}^2$ ,  $P=0,026$ ).

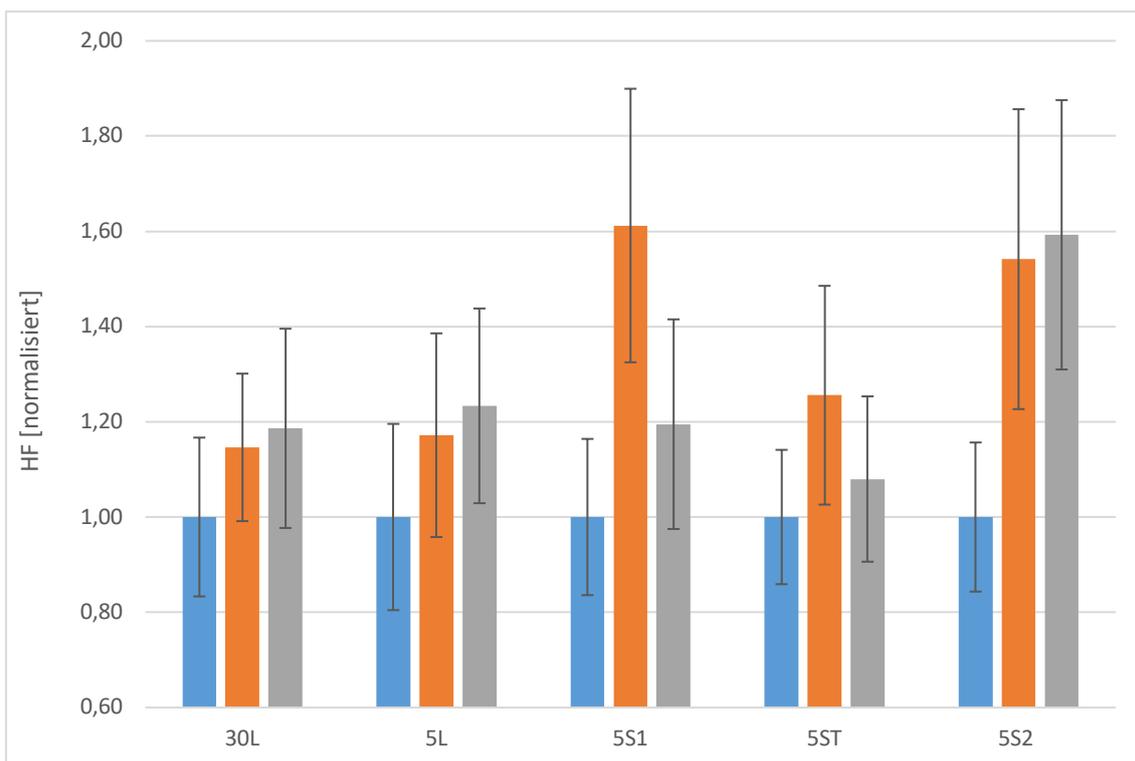
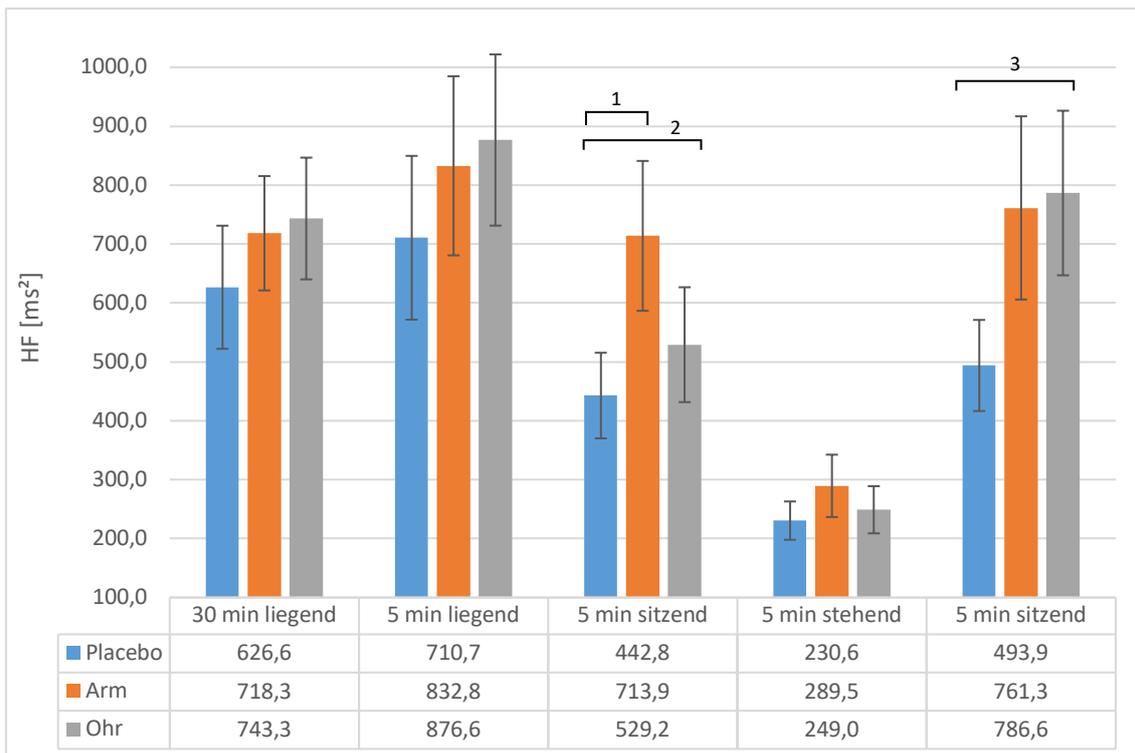


Abbildung 15: Absolute (oben) und normalisierte (unten) HF mit Standardfehler.

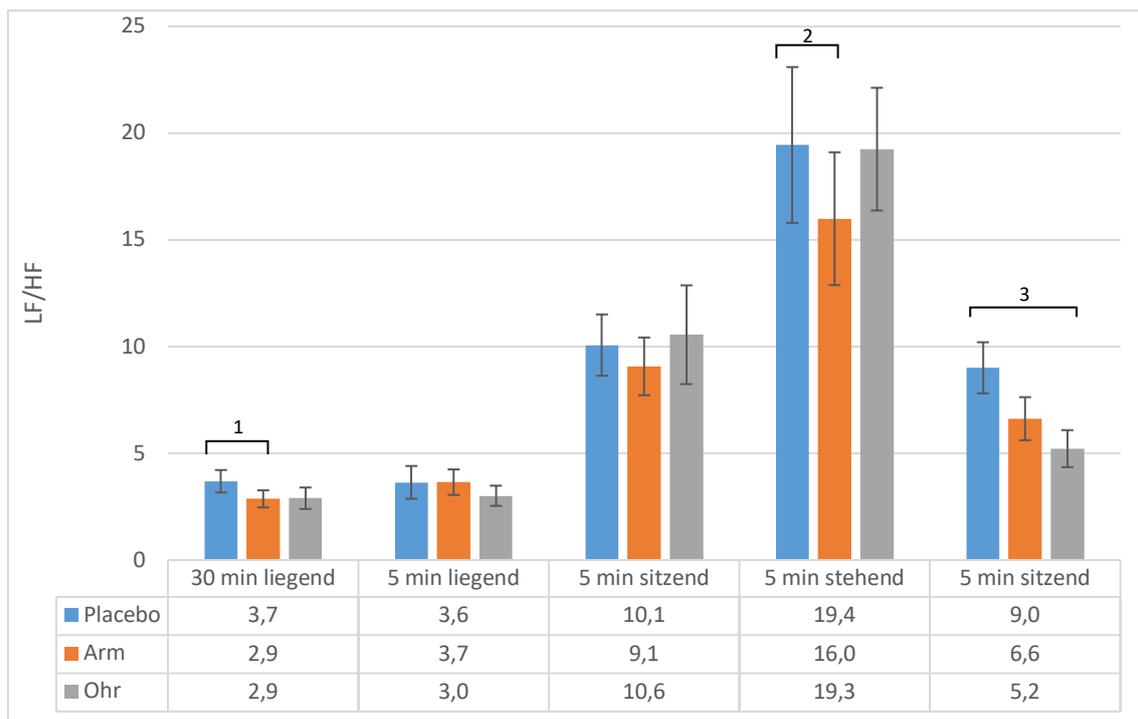
Aufteilung und Abkürzungen wie oben.

1.	ARM: $713,9 \pm 127,2 \text{ ms}^2$ vs. PLACEBO: $442,8 \pm 72,7 \text{ ms}^2$ , $P=0,001$	5S1
2.	ARM: $713,9 \pm 127,2 \text{ ms}^2$ vs. OHR: $529,2 \pm 97,5 \text{ ms}^2$ , $P=0,043$	5S1
3.	OHR: $786,6 \pm 139,7 \text{ ms}^2$ vs. PLACEBO: $493,9 \pm 77,3 \text{ ms}^2$ , $P=0,025$	5S2
$\Delta 5\text{ST}-5\text{S2}$ :	OHR: $537,7 \pm 119,9 \text{ ms}^2$ vs. PLACEBO: $263,3 \pm 59,2 \text{ ms}^2$ , $P=0,026$	

Quotient LF/HF

Die Analyse des Verhältnisses von niederfrequenten (0,04 - 0,15 Hertz) zu hochfrequenten (0,15 - 0,4 Hertz) Dichtespektren weist folgende signifikanten Ergebnisse nach:

1. Der Quotient LF/HF ist bei ARM gegenüber PLACEBO in der 30L und in der 5ST-Phase signifikant niedriger ( $2,9 \pm 2$  vs.  $3,7 \pm 2,6$ ,  $P=0,033$ ) bzw. ( $16 \pm 15,2$  vs.  $19,5 \pm 17,9$ ,  $P=0,031$ ).
2. Beim Vergleich von OHR zu PLACEBO zeigt sich in 5S2, also vor allem gegen Ende des Versuchs und im Moment einer vom Grundsatz her durch zuvor ausgelöstes Stehen in 5ST ausgelösten größeren sympathischen Aktivierung ebenfalls ein signifikant niedrigerer Wert für OHR ( $5,2 \pm 4,3$  vs.  $9,0 \pm 5,7$ ,  $P=0,002$ ).



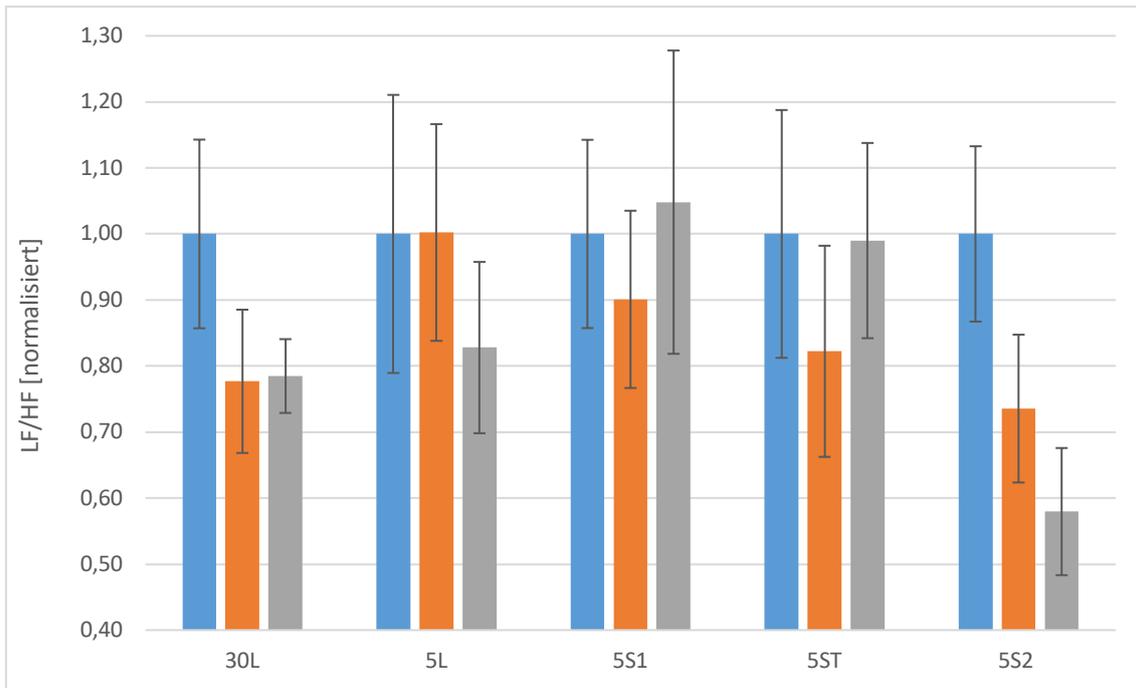


Abbildung 16: Absolute (oben) und normalisierte (unten) LF/HF mit Standardfehler

Aufteilung und Abkürzungen wie oben

1.	ARM: $2,9 \pm 0,5$ vs. PLACEBO: $3,7 \pm 0,5$ , $P=0,033$	30L
2.	ARM: $16 \pm 3,1$ vs. PLACEBO: $19,4 \pm 3,6$ , $P=0,031$	5ST
3.	OHR: $5,2 \pm 0,9$ vs. PLACEBO: $9,0 \pm 1,2$ , $P=0,002$	5S2

### 3.3.3. Deceleration Capacity und Periodic Repolarization Dynamics

#### Deceleration Capacity

Signifikante Veränderungen der DC sind in keiner der Gruppen nachweisbar.

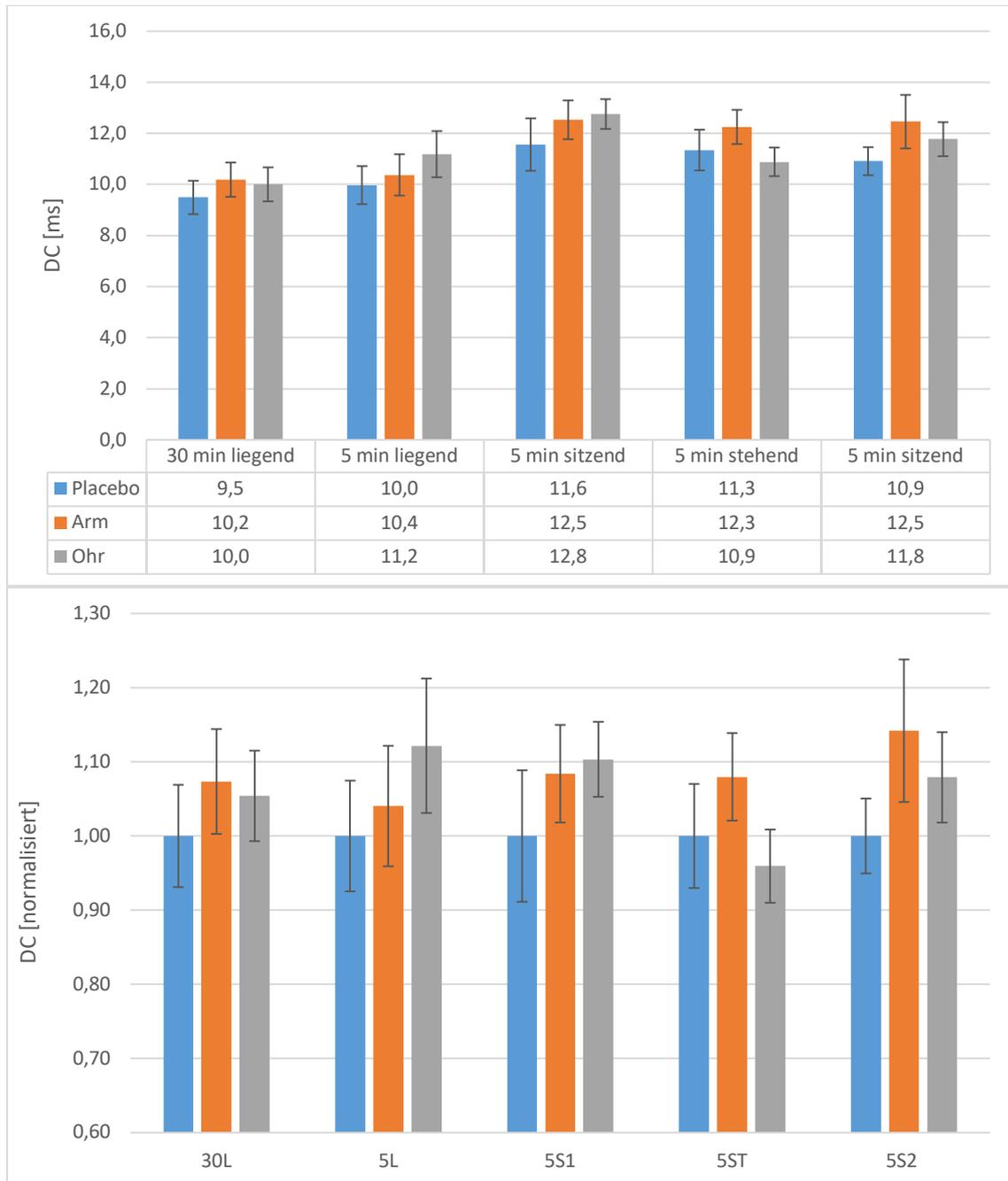


Abbildung 17: Absolute (oben) und normalisierte (unten) DC mit Standardfehler

Aufteilung und Abkürzungen wie oben

Periodic Repolarization Dynamics

Eine signifikante sympathische Aktivierung des AKNS lässt sich durch einen erhöhten PRD Wert bei Berechnung der Differenz zwischen 30L- und 5L-Phase, also nach Entfernung der Akupunkturadel, sowohl für ARM als auch für OHR im Vergleich gegenüber PLACEBO nachweisen ( $2,6 \pm 3,3 \text{ deg}^2$  vs.  $1,3 \pm 1,9 \text{ deg}^2$ ,  $P=0,02$ ) bzw. ( $2,7 \pm 3,9 \text{ deg}^2$  vs.  $1,3 \pm 1,9 \text{ deg}^2$ ,  $P=0,04$ )

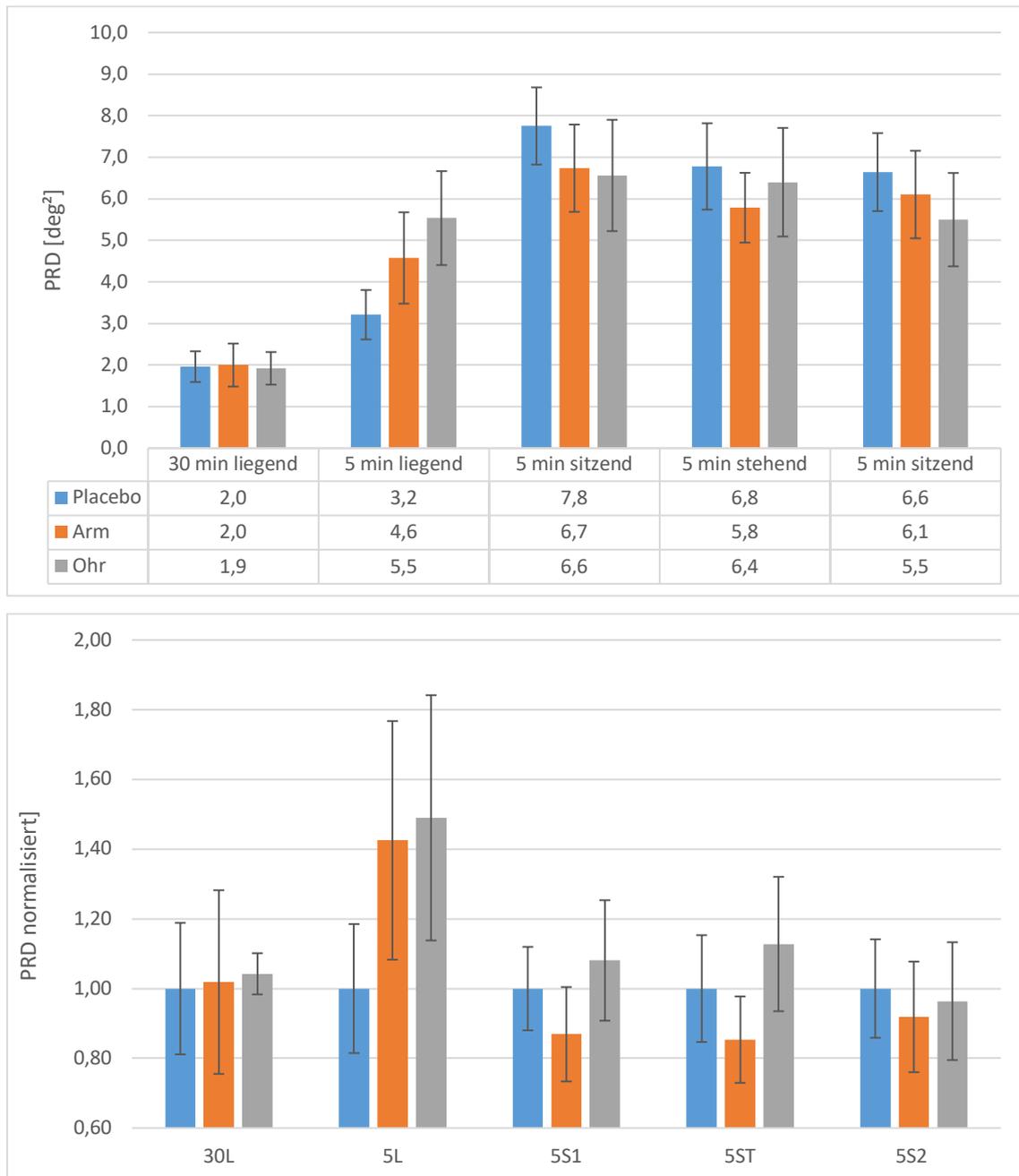


Abbildung 18: Absolute (oben) und normalisierte (unten) PRD mit Standardfehler

Aufteilung und Abkürzungen wie oben.

$\Delta 30L-5L$ : ARM:  $2,6 \pm 0,7 \text{ deg}^2$  vs. PLACEBO:  $1,2 \pm 0,4 \text{ deg}^2$ ,  $P=0,02$

$\Delta 30L-5L$ : OHR:  $2,7 \pm 0,8 \text{ deg}^2$  vs. PLACEBO:  $1,2 \pm 0,4 \text{ deg}^2$ ,  $P=0,04$

## 4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen möglichen Einfluss der Akupunktur auf das autonome kardiale Nervensystem mittels spezifischer nichtinvasiver EKG Parameter zu untersuchen. Hierbei lag besonderes Augenmerk auf dem Einfluss der Akupunktur im Innervationsgebiet des Nervus vagus (Concha inferior). Da bisher in der Literatur sehr wenige solcher Arbeiten publiziert wurden, handelte es sich um eine Pilotstudie.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Akupunkturen am Herzpunkt an der Concha inferior des Ohres sowie dem menschlichen Unterarm im Vergleich zu einem Placebo-Akupunktur-Punkt und einer Kontrolle ohne Akupunktur zu einer signifikanten Herzfrequenzreduktion führen. Zusätzlich konnte ermittelt werden, dass dieselben Akupunkturen zu einer signifikanten Steigerung von Parametern der Herzfrequenzvariabilität führen. Dies weist in der Summe auf eine parasympathische Aktivierung des kardialen autonomen Nervensystems durch Akupunkturen an Concha inferior sowie Unterarm hin.

Weiterhin fiel auf, dass die beiden untersuchten Akupunkturen an Concha inferior und Unterarm vermutlich zu verschiedenen elektrophysiologischen Effekten führen und die erreichte parasympathische Modulation somit auf unterschiedlichen neuronalen Wegen erfolgt.

### 4.1. Probandenkollektiv

Bei dieser Studie wurden junge Männer ohne Vorerkrankungen getestet. Das Probandenkollektiv war sowohl bezüglich Alter, Körpergröße, und -gewicht, Body-Mass-Index und Fitnesslevel sehr homogen. Dies sollte ein möglichst repräsentatives Ergebnis für Herzgesunde mit mittlerem bis hohem Trainingspensum ermöglichen. Besonders vor dem Hintergrund, dass gerade bezüglich autonomer Innervation interindividuell große Unterschiede herrschen (vgl. z.B. die Standardfehler der Leistungsdichtespektrum-Parameter), war es von Relevanz ein solch homogenes Kollektiv für diese Pilotstudie zu wählen.

Die so gewählte Studienpopulation ermöglichte es, eine Aussage zu treffen, inwiefern Veränderungen des autonomen kardialen Nervensystems bei jungen, herzgesunden Probanden festzustellen sind.

#### 4.2. Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilitätsparameter

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass beide Akupunkturbehandlungen ARM und OHR (P6/Neiguan und Herzpunkt 100) im Vergleich mit PLACEBO über weite Strecken hinweg zu einer signifikanten Herzfrequenzreduktion führen. Dies war in verschiedenen untersuchten Körperpositionen konsistent (ARM: 30L, 5S1, 5S2 und OHR: 30L, 5S1, 5L/5S1). Auffällig ist, dass bei ARM der Effekt bis zum Ende der Messungen (5S2) zu beobachten ist.

Die auf den ersten Blick nicht kongruenten Ergebnisse bezüglich der Veränderung der Herzfrequenz bei Lagewechsel (Berechnung der Differenz zwischen der 5S1-Phase und der 5ST-Phase) mit jeweils geringerem Herzfrequenzanstieg bei PLACEBO sowohl für ARM vs. PLACEBO ( $12 \pm 5/\text{min}$  vs.  $9 \pm 6/\text{min}$ ,  $P=0,011$ ) sowie für OHR vs. PLACEBO ( $12 \pm 6/\text{min}$  vs.  $9 \pm 6/\text{min}$ ,  $P=0,019$ ) erklären sich womöglich aus den bereits oben genannt signifikant niedrigeren Herzfrequenzen während der 5S1-Phase bei ARM und OHR im Vergleich zu PLACEBO. PLACEBO besitzt somit ein höheres Ausgangsniveau in Bezug auf die Herzfrequenz. Ein physiologischer Anstieg der Herzfrequenz von der 5S1 auf eine bei allen drei Akupunkturbehandlungen in etwa gleiche Herzfrequenz in der 5ST-Phase (PLACEBO:  $84 \pm 13/\text{min}$ ; ARM:  $81 \pm 11/\text{min}$ ; OHR:  $84 \pm 11/\text{min}$ ) kann so signifikant größer erscheinen.

Die parasympathische Stimulation bei OHR (entsprechend einer Vagostimulation) zeigt sich in unserem Versuch vor allem durch Herzfrequenzreduktion und Erhöhung der SDNN, während andere HFV-Parameter in deutlich geringerem Maße von Akupunktur OHR verändert werden.

Die SDNN in Gruppe OHR wies in der 30L-Phase einen signifikant höheren Wert auf als in der Gruppe PLACEBO ( $92,9 \pm 27,6 \text{ ms}$  vs.  $77,8 \pm 23,8 \text{ ms}$ ,  $P=0,011$ ) und der Gruppe ARM ( $92,9 \pm 27,6 \text{ ms}$  vs.  $81,3 \pm 17,1 \text{ ms}$ ,  $P=0,037$ ). Dies entspricht einer stärkeren parasympathischen Aktivierung des Herzens in Ruhe unter Bedingungen der Akupunktur am Ohr. Dieser Effekt verliert sich nach Entfernen der Nadel und deutet somit darauf hin, dass Effekte der Akupunktur auf die SDNN im Gegensatz zur Herzfrequenzreduktion zumindest bei gesunden Probanden nur für die Dauer der Behandlung anhalten.

In Gruppe ARM zeigt sich weniger eine längere parasympathische Modulation - wie bei OHR durch die SDNN belegt – aber dafür eine Verschiebung der Balance des autonomen Nervensystems zugunsten des Parasympathikus (Herzfrequenzreduktion, HF, LF/HF) sowie kurzfristige parasympathische Vergrößerungen der Herzfrequenzvariabilität (RMSSD).

Bei ARM ist im Vergleich zur Placebo Gruppe vor allem an mehreren Stellen die RMSSD signifikant größer. Diese stellt, wie oben erläutert, die kurzzeitigen Anteile der Herzfrequenzvariabilität und parasympathischen Aktivierung dar. Diese ist bei ARM vor allem nach Lagewechsel signifikant, sodass man hier auch von einem parasympathischen Reiz bzw. einer parasympathischen Modulation ausgehen kann. Hinzu kommen signifikant höhere Werte bezüglich RMSSD in den Phasen 5L (signifikant größer als PLACEBO) und 5S1 (signifikant größer als PLACEBO und OHR).

Die auf den ersten Blick inkongruenten Ergebnisse der RMSSD bei Berechnung der Differenz zwischen 5S1- und 5ST-Phase mit geringerem RMSSD-Abfall bei PLACEBO im Vergleich zu ARM und zu OHR (ARM:  $-13,7 \pm 1,7$  ms vs. PLACEBO:  $-8,5 \pm 1,4$  ms,  $P=0,003$  bzw. OHR:  $-11,6 \pm 1,6$  ms vs. PLACEBO:  $-8,5 \pm 1,4$  ms,  $P=0,034$ ) lassen sich möglicherweise ähnlich wie die nicht kongruenten Ergebnissen der Herzfrequenz damit erklären, dass in der 5S1-Phase bereits höhere RMSSD-Werte bei OHR und ARM im Vergleich zu PLACEBO nachweisbar waren und somit ein höheres Ausgangsniveau bildeten (PLACEBO:  $36,6 \pm 2,7$  ms; ARM:  $43,7 \pm 2,9$  ms; OHR:  $39,5 \pm 2,5$  ms). Für diese These spricht außerdem der zumindest bei OHR in der unmittelbar nächsten Differenz während Lagewechsel (5ST5S2) errechnete signifikante Anstieg von RMSSD im Vergleich zu PLACEBO (OHR:  $15,5 \pm 1,8$  ms vs. PLACEBO:  $11,6 \pm 2,0$  ms,  $P=0,026$ ). Da RMSSD wie alle HFV nicht den Grad des autonomen Tonus, sondern den Grad autonomer Modulation anzeigt, ist es zudem möglich, dass nach dem Aufrichten aus sitzender Position die Werte eines parasympathischen Parameters trotz Stimulation durch unsere Akupunktur fallen können.

Bezüglich der Analyse der Werte des Leistungsdichtespektrums zeigten sich deutliche Einflüsse einer parasympathischen Aktivierung: Die HF ist zunächst bei keiner der Gruppen in der 30L-Phase signifikant größer. Die HF der Gruppe ARM ist im Vergleich zu PLACEBO und OHR erst beim ersten Sitzen

(5S1), also bei der vom Prinzip her ersten sympathischen Modulation durch Aufrichten der Körperposition, signifikant höher: ARM:  $713,9 \pm 127,2 \text{ ms}^2$  vs. PLACEBO:  $442,8 \pm 72,7 \text{ ms}^2$ ,  $P=0,001$  bzw. ARM:  $713,9 \pm 127,2 \text{ ms}^2$  vs. OHR:  $529,2 \pm 97,5 \text{ ms}^2$ ,  $P=0,043$ . Das bedeutet, dass sich bei Gruppe ARM auch nach der liegenden Phase Hinweise auf eine parasympathische Modulation finden. Die fehlende Veränderung der HF vor autonomer Modulation durch Lagewechsel, lässt sich möglicherweise durch den guten Trainingsstatus und damit hohen Vagotonus der Probanden erklären. Diesbezüglich belegen Studien, dass bereits moderates körperliches Training und körperliche Fitness den parasympathischen Einfluss auf den kardialen autonomen Tonus signifikant erhöhen.<sup>127-132</sup> Eine Hypothese ist, dass bei hohem parasympathischen Ausgangsniveau der autonome Tonus vor sympathischer Aktivierung (Sitzen/ Stehen) durch Akupunktur nicht weiter in Richtung Parasympathikus verlagert werden kann.

Herzfrequenzreduktion und parasympathische Modulation bei ARM per se erklären sich durch das Verhältnis von LF (=sympathischer Frequenzanteil) zur HF (=parasympathischer Frequenzanteil). Bei ARM ist der parasympathische Anteil im Vergleich zum sympathischen Anteil verglichen mit PLACEBO in der 30L-Phase signifikant größer und der Quotient somit signifikant kleiner (ARM:  $2,87 \pm 1,96$  vs. PLACEBO:  $3,69 \pm 2,58$ ,  $P=0,033$ ). Dasselbe gilt für die 5ST-Phase, in der im gesamten Versuch von der größten sympathischen Aktivierung auszugehen ist (ARM:  $15,99 \pm 15,23$  vs. PLACEBO:  $19,45 \pm 17,88$ ,  $P=0,031$ ).

#### Einordnung von DC und PRD

Deceleration Capacity als Marker parasympathischer Aktivität auf Ebene des Sinusknotens stellt zurzeit einen Parameter der Risikostratifizierung dar, während der genaue Einfluss parasympathischer Stimulation auf DC zu jetzigem Zeitpunkt weitestgehend unbekannt ist. DC weist in dieser Studie an herzgesunden Probanden durchweg Werte deutlich über 4,5 ms (niedrigste Risikostufe für Mortalität nach Myokardinfarkt) auf. In Anbetracht dieser Tatsachen und eines vermeintlich hohen Vagotonus der Probanden erscheint das Ausbleiben einer weiteren DC-Erhöhung nicht inkonsequent.

PRD als sympathischer Parameter am Ventrikelmyokard stellt sich lediglich beim kurzen Übergang von 30L- zu 5L-Phase, also nach dem

Herausziehen der Nadel als signifikant ein. Diesem Effekt könnte möglicherweise eine Phase kurzer sympathischer Gegenregulation nach parasympathischer Stimulation zugrunde liegen.

Die Übersicht aller Ergebnisse (Tabelle 4) legt nahe, dass mit den Akupunkturpunkten OHR und ARM im Vergleich zu PLACEBO über verschiedene neuronale und elektrophysiologische Wege eine Modulation bzw. Stimulation des parasympathischen AKNS erreicht wird. Besonders gestützt wird diese Aussage durch die vielen signifikanten Veränderungen parasympathischer Parameter der Herzfrequenzvariabilität im Vergleich zu dem Fehlen signifikanter, sympathischer Veränderungen. Die Kontrolle der LF und das Fehlen jedweder Signifikanz bezüglich dieses Parameters, schließen zusätzlich eine sympathische Aktivierung weitgehend aus.

Tabelle 4: Signifikante Veränderungen zwischen PLACEBO, ARM und OHR.

	HR	SDNN	RMSSD	LF	HF	LF/HF	DC	PRD
30L	PLA/ARM PLA/OHR	PLA/OHR ARM/OHR				PLA/ARM		
5L			PLA/ARM					
5S1	PLA/ARM PLA/OHR		PLA/ARM OHR/ARM		PLA/ARM OHR/ARM			
5ST		PLA/ARM PLA/OHR				PLA/ARM		
5S2	PLA/ARM				PLA/OHR	PLA/OHR		
30L/5L								PLA/ARM PLA/OHR
5L/5S1	PLA/ARM							
5S1/5ST	PLA/ARM PLA/OHR		PLA/ARM PLA/OHR					
5ST/5S2			PLA/OHR		PLA/OHR			

Die jeweilige Versuchsanordnung mit signifikantem Unterschied der erfassten Parameter bezüglich einer parasympathischen Modulation ist in dieser Tabelle grün markiert.

### 4.3. Hypothese zu Reflexbögen und Einordnung in die Literatur

Es findet sich, wie beschrieben, eine signifikante Herzfrequenzreduktion sowohl bei ARM als auch bei OHR im Vergleich zu der Placebo Gruppe. Allerdings ist im Vergleich zu PLACEBO die SDNN vor allem bei OHR signifikant größer, während hingegen bei ARM vs. PLACEBO sowohl der LF/HF-Quotient, als auch Werte der RMSSD signifikant erhöht sind. Dies lässt die Hypothese zu, dass mit Akupunktur am ARM eine direkte parasympathische Modulation des AKNS bewirkt wird, während aber bei Gruppe OHR die Herzfrequenz über zentrale Schaltkreise herabgesetzt werden muss, ohne direkt auf das AKNS zu wirken. So ist zwar eine Reduktion der Herzfrequenz (Efferenzen am Sinusknoten) möglich, eine direkte kardial-parasympathische Aktivierung kann über Leistungsdichtespektrum-Parameter aber nicht nachgewiesen werden.

Eine Studie, die bei transkutane elektrischer Vagusnervstimulation am menschlichen Ohr lediglich eine Erhöhung der SDNN hinsichtlich der HFV-Parameter feststellen konnte, bestätigt die vorliegenden Ergebnisse der Akupunktur an OHR, bei der Herzfrequenzreduktion und vor allem Erhöhung der SDNN nachweisbar sind.<sup>133</sup>

Des Weiteren führt eine transkutane Vagusnervstimulation vor allem zur Innervation von A $\beta$ -Fasern, welche afferente mechanorezeptive Informationen transportieren. Diese verfügen über eine dicke Myelinschicht und innervieren das Herz nicht. Ebenso üben diese Fasern keinen Effekt auf dünnere A- oder C-Fasern aus.<sup>133-136</sup> Die in dieser Studie bei OHR nachgewiesenen Effekte können somit nur über indirekte parasympathische Aktivierung oder sympathische Blockade ausgelöst worden sein.

Da wie oben genannt verschiedene Studien belegen, dass afferente Fasern des aurikulären Astes des Nervus vagus mit einer hohen Dichte im Nucleus tractus solitarii enden und diesen aktivieren<sup>120-122</sup> und in diesem Kern Verschaltungen des Barorezeptorreflexes beheimatet sind, ist eine zusätzliche Modulation über eine Art „Kurzschluss“ zu diesem Reflex durchaus denkbar.<sup>120-125,137</sup> Am Tiermodell konnte bereits nachgewiesen werden, dass afferente Vagusstimulation ein Zurücksetzen des Barorezeptorreflexes und eine Sympathoinhibition zufolge hat.<sup>114,138,139</sup> Linz *et al.* suggerieren zudem, dass das

kardiale parasympathische Nervensystem aus den medullären Kerngebieten von Nucleus ambiguus, Nucleus tractus solitarii und Nucleus dorsalis nervi vagi stammt. Die parasympathischen Efferenzen führen dann von der Medulla zu postganglionären Nerven, die die Vorhöfe nikotinerg innervieren.<sup>2</sup>

Eine Zusammenführung dieser Ergebnisse führt zu einer Hypothese (s. Abb. 20), dass die Akupunktur an OHR indirekt stimulierend auf den Nervus vagus sowie gleichzeitig hemmend auf Barorezeptorreflex und Sympathikus wirkt und somit die Herzfrequenz senken und SDNN steigern könnte.

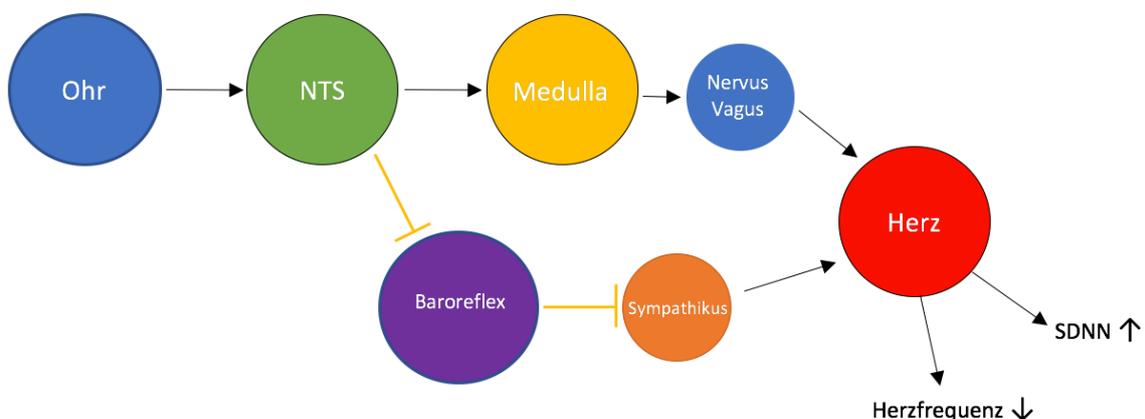


Abbildung 19: Vereinfachtes Schema des vermuteten Reflexbogens der vagalen Stimulation der Concha inferior am Ohr

Die Akupunktur am Ohr führt in dieser Hypothese zu einer Aktivierung des NTS, was in der Medulla eine vagale Aktivierung und Blockade von Baroreflex und Sympathikus zufolge hat. Resultat am Herzen ist eine parasympathische Stimulation, welche sich wiederum in Herzfrequenzreduktion und Erhöhung der SDNN niederschlägt.

Chen *et al.* und Baron *et al.* liefern einen Erklärungsansatz für den Effekt der Akupunktur ARM: Der Punkt P6/Neiguan verfügt offensichtlich über Efferenzen zum Ganglion stellatum, welches Einfluss direkt auf das EKNS ausübt.<sup>22,140</sup> Nach einer partiellen Inhibition des Ganglion stellatum müsste es infolge zu einer partiellen Inhibition des Sympathikus kommen, sodass die Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus am Herzen zugunsten des Parasympathikus fällt. Dies spiegelt sich in unseren Ergebnissen mit einem signifikant niedrigeren LF/HF-Quotienten bei ARM (Phasen 30L und 5ST) auch genauso wieder. Diese Theorie wird durch eine Studie gestützt, bei der

Stellatumblockaden zu einer signifikanten Erniedrigung des LF/HF-Quotienten führten. Ebenso wurden dabei eine Erhöhung von HF und Erniedrigung von LF erzielt.<sup>141</sup> Da bei diesem Versuchsmodell aber keine richtige Blockade, sondern allenfalls eher Modulationen durchgeführt wurden, erscheinen bereits kongruenter Quotient und zeitweilige signifikante Erhöhungen der HF Komponenten als aussagekräftig und hypothesenstützend. Zusätzlich wurde nachgewiesen, dass eine Akupunktur von P6/Neiguan (ARM) zu einer Wiederherstellung des sympatho-parasympathischen Gleichgewichts führt.<sup>142</sup>

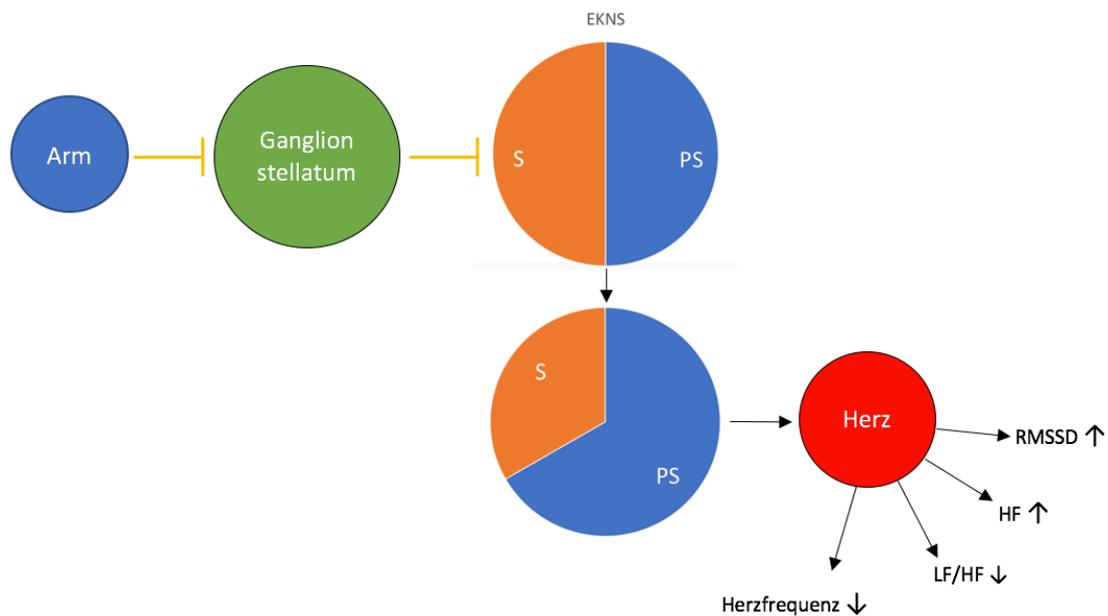


Abbildung 20: Vereinfachtes Schema des vermuteten Reflexbogens durch Akupunktur am Arm

Die Akupunktur am Arm führt in dieser Hypothese zu einer zumindest partiellen Inhibition des Ganglion stellatum, was eine Reduktion des sympathischen Anteils am EKNS zufolge hat. Durch damit relative Erhöhung parasympathischer Wirkung auf das EKNS kommt es am Herzen zu Reduktion von Herzfrequenz und LF/HF-Quotient sowie Erhöhung von RMSSD und HF Komponente.

#### 4.4. Klinische Implikation

Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass vagale Stimulation einen möglichen antiarrhythmischen Effekt haben könnte, bestand der Ansatz, dass eine parasympathische Stimulation mittels Akupunktur möglicherweise die Zahl an Vorhofflimmer-Rezidiven nach Ablation reduzieren könnte.

Die Ergebnisse der Studie an gesunden jungen Probanden implizieren, dass eine Akupunktur an Orten, die mit dem AKNS verschaltet sind auch zu einer

Modulation dieser Systeme führen kann. Gleichzeitig traten bei keinem der Probanden parasympathische Nebenwirkungen, wie Tonusverlust oder gar Synkopen auf. Da davon auszugehen ist, dass die Probanden dieser Studie aufgrund ihres Trainingszustandes zur Zeit der Datenerhebung bereits über einen hohen Vagotonus verfügten, ist durchaus denkbar, dass bei untrainierten Probanden oder Patienten mit VHF eine Herzfrequenzreduktion und Erhöhung parasympathischer Herzfrequenzvariabilitätsparameter in deutlich größerem Maße und gegebenenfalls auch über alle 5 Phasen des Versuches signifikant stattfinden könnte.

Aufgrund der Tatsache, dass die Genese von Vorhofflimmern auch auf einer Dysbalance und Koaktivierung zwischen parasympathischen und sympathischen ANS beruht und wir in unserer Studie eine Zunahme verschiedenster parasympathischer Parameter der Herzfrequenzvariabilität nachweisen konnten, wäre eine Folgestudie mit herzkranken Patienten von Interesse, um ermitteln zu können, inwiefern diese Mechanismen auch bei Patienten mit kardialer Vorerkrankung Einfluss nehmen. Eine Studie mit Elektrostimulation des Punktes P6/Neiguan (ARM) zeigte vor allem in den ersten Wochen nach Kardioversion vergleichbare Rezidivraten mit klassischer Amiodarontherapie.<sup>126</sup> Dabei ist davon auszugehen, dass ein antiarrhythmischer Effekt durch Akupunktur eher auf Stabilisation des autonomen Gleichgewichts als auf antiadrenerger oder parasympathischer Wirkung in sich beruht.<sup>126,142,143</sup> Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass es durch Akupunktur des Tragus (vergleichbar mit OHR) durch Stimulation des Nervus vagus offensichtlich zu einer Inhibition des intrinsischen kardialen Systems durch efferente vagale Fasern kommt. Auch dieser Effekt scheint antiarrhythmisches Potential zu besitzen.<sup>137,144</sup>

Eine Modulation des parasympathischen Tonus durch eine minimalinvasive Zusatzbehandlung, wie in unserer Studie, könnte bei Patienten mit VHF zusätzlich zu medikamentöser oder nach invasiver Behandlung, wie der Pulmonalvenenisolation, möglicherweise den Therapieerfolg verbessern und die Rezidivrate verringern. Dies könnte besonders bei additiver Therapie in den ersten Wochen nach Therapiebeginn von Bedeutung sein, da bekannt ist, dass

in dieser Zeit autonome Mechanismen eine große Rolle hinsichtlich Rekurrenz spielen.<sup>145</sup>

## 5. Limitationen

### 5.1. Studienpopulation und Statistik

Die Studienpopulation per se avisiert durch ihre Homogenität eine hohe Reliabilität. Nichtsdestotrotz ist die Population mit  $n=24$  als Grundlage einer Pilotstudie zwar angemessen, aber dennoch knapp kalkuliert. Eine deutlich größere Probandenzahl hätte an einigen Punkten mehr Aufschluss und genauere Ergebnisse liefern können. Eine bessere Aussage zu Werten der Gesamtpopulation, wäre dennoch nicht möglich gewesen, da es sich mit Absicht um ein einheitliches Patientenkollektiv handelte.

Es kann durch das verwendete Kollektiv keine Aussage getroffen werden, inwiefern die Veränderung der erforschten Herzfrequenzen, Herzfrequenzvariabilitäten, sowie PRD und DC alters- und geschlechtsabhängig, oder von Vorerkrankungen abhängig ist.

Zusätzlich unterliegt diese Studie zu einem gewissen Maße statistischen Fehlern durch multiples Testen. Durch eine große Anzahl an Vergleichen kann es zu falsch positiven, aber auch zu falsch negativen Ergebnissen kommen.

### 5.2. Noninvasivität der Studie

Die Studie ist – bis auf die Akupunktur an sich – noninvasiv geführt. Eine invasive Beurteilung von Blutdruck via arterieller Blutdruckmessung oder ein invasives Monitoring der Aktivität des ANS und AKNS hätte möglicherweise mehr Aufschluss über die genauen elektrophysiologischen Vorgänge in den Probanden geliefert.

Ebenso wäre womöglich eine Beurteilung via funktioneller kranialen Magnetresonanztomographie aufschlussreich gewesen, um Aktivierungen und Inhibierungen des parasympathischen Nervensystems und eventuell die erstellte Hypothese bezüglich des Reflexbogens weiter verifizieren und nachvollziehen zu können. Da diese Studie allerdings als Pilotstudie konzipiert wurde, wurden solche invasive, schwierige und kostspielige Verfahren von vornherein nicht geplant.

### 5.3. Interindividualität des autonomen kardialen Nervensystems

Das AKNS und damit im Prinzip auch die HFV unterliegen, wie durch zahlreiche Studien belegt einer extrem hohen interindividuellen Varianz.<sup>5,6,36,40-47</sup> Dies macht es schwer vereinheitlichte Ergebnisse und Voraussagen anhand von Studienergebnissen solcher Art treffen zu können. Eine Übertragung der Studienpopulation dieser Pilotstudie auf die Gesamtpopulation ist daher zusätzlich erschwert und nur in Ansätzen möglich.

Bereits die Betrachtung der Varianzen der HFV-Parameter macht deutlich, dass jegliche Art von Aussagen auf elektrophysiologischer Ebene allenfalls Hypothesen darstellen können und nicht auf jedes Individuum anpassungslos übertragbar sind.

## 6. Zusammenfassung

### 6.1. Zusammenfassung in deutscher Sprache

#### **Hintergrund**

Vorhofflimmern entsteht unter anderem durch ein Ungleichgewicht zwischen sympathischem und parasympathischem autonomen Nervensystem. Sowohl invasive Ansätze via Ablation oder Denervierung als auch minimalinvasive Ansätze via Elektrostimulation liefern erfolgsversprechende Ergebnisse in Bezug auf Beeinflussung eines bestehenden Vorhofflimmerns.

Interessanterweise konnte durch Akupunktur des Tragus eine Reduktion von Vorhofflimmer-Rezidiven nach Kardioversion erreicht werden. Ziel dieser Studie war die Evaluation von Akupunktur-induzierten kardialen (vegetativen) Effekten bei gesunden Probanden.

#### **Methoden**

Herzgesunde männliche Probanden (n=24) wurden im Bereich des Vagus-Innervationsgebietes an der Concha inferior des Ohres (Herzpunkt 100, OHR) sowie an einem klassischen Akupunktur-Punkt des Herzens (ventralen Unterarm, P6/Neiguan, ARM) akupunktiert. Eine „Placebo“-Akupunktur eines Punktes, der gegen Gonarthrose-Schmerzen helfen soll (Magenpunkt 35), diente als Kontrolle. Die Hälfte der Probanden erhielt eine zusätzliche Messung ohne Akupunktur, um Effekte durch das alleinige Platzieren einer Nadel zu untersuchen.

Um eine Aktivierung des ANS zu bewirken und Veränderungen quantifizieren zu können, wurden 12-Kanal Langzeit-EKG Messungen wie folgt durchgeführt: 30 Minuten (min) in liegender Position unter Akupunktur, Entfernung der Akupuncturnadel, 5 min liegend, 5 min sitzend, 5 min stehend, 5 min sitzend.

Es erfolgten Analysen folgender Parameter der Herzfrequenzvariabilität: Herzfrequenz, SDNN, RMSSD, HF, LF, LF/HF. Des Weiteren wurden Periodic Dynamics Repolarization und Deceleration Capacity untersucht.

## **Ergebnisse**

Verglichen mit Placebo-Akupunktur wurde sowohl durch Akupunktur am OHR als auch am ARM die Herzfrequenz in liegender und sitzender Körperpositionen signifikant gesenkt (Phasen 30L, 5S1, 5S2,  $\Delta$ 5L-5S1,  $\Delta$ 5S1-5ST).

Während die Akupunktur am OHR vor allem die SDNN signifikant erhöhte, führte die Akupunktur am ARM zu einer signifikanten Steigerung von RMSSD und dem parasympathischen Leistungsdichtespektrum-Parameter HF. Der Quotient LF/HF wurde ebenfalls signifikant gesenkt.

Kein Unterschied bestand zwischen Placebo-Akupunktur und Messung ohne Akupunktur, sodass postuliert werden kann, dass das alleinige Platzieren einer Nadel keinen nennenswerten Effekt auf das autonome Nervensystem besitzt.

## **Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass eine Akupunktur an Orten, die mit dem autonomen Nervensystem verschaltet sind, zu einer Modulation des parasympathischen kardialen autonomen Nervensystems führen kann.

Eine Modulation der parasympathisch-sympathischen Balance durch minimalinvasive Zusatzbehandlung, wie in unserer Studie, könnte möglicherweise bei Patienten mit Vorhofflimmern zusätzlich zu medikamentöser oder nach invasiver Behandlung wie der Pulmonalvenenisolation das Therapieresultat verbessern und die Rezidivrate verringern

## 6.2. Zusammenfassung in englischer Sprache

### **Background**

Atrial Fibrillation has its origin especially in an imbalance between sympathetic and parasympathetic autonomous system. Invasive approaches through ablation or denervation, as well as noninvasive approaches via electroacupuncture have been able to deliver promising results concerning a manipulation of present atrial fibrillation.

Furthermore, acupuncture of the tragus showed a significant reduction in atrial fibrillation recurrence rate after cardioversion. The present study was conducted in order to evaluate cardiac effects induced by acupuncture on healthy subjects.

### **Methods**

24 subjects without any kind of cardiac condition were acupunctured in the vagal innervation area of the ear at the inferior concha (Heartpoint 100), as well as at a classical acupuncture point of the heart (P6/Neiguan) located at the ventral forearm. Sham-acupuncture (stomach-point 35 = Ma.35) of a point used to treat pain caused by osteoarthritis of the knee served as a control. In addition, half of the study population (n=12) did receive a measurement without any kind of acupuncture in order to rule out if the mere placing of an acupuncture needle led to logical and significant changes.

In order to activate the autonomous nervous system and quantify changes induced by its activation ECG-recordings were measured as follows:

30 minutes in a supine position with acupuncture, removal of the acupuncture needle, 5 minutes supine, 5 minutes sitting, 5 minutes standing and 5 minutes sitting again.

### **Results**

The analysis of the heart rate variability parameters measured by ECG-recordings showed that in comparison to sham-acupuncture both, acupuncture of the ear and acupuncture of the forearm, were able to significantly reduce heart

rate in supine and sitting body position (phases 30L, 5S1, 5S2,  $\Delta$ 5L-5S1,  $\Delta$ 5S1-5ST).

While acupuncture of the ear showed especially significant increases concerning SDNN, acupuncture of the arm showed more significant parasympathetic increases concerning RMSSD and Power Spectral Density parameters, such as HF and quotient of LF/HF.

Besides there was no sensuous significant difference between sham-acupuncture and measurement without acupuncture indicating, that the mere placing of an acupuncture needle does not have any considerable effect on the cardiovascular system.

### **Conclusion**

The study results on young and healthy subjects imply that acupuncture of areas linked to the autonomic nervous system or rather the autonomic cardiac nervous system may lead to a modulation of the system in itself.

A restoration of balance between parasympathetic and sympathetic autonomous system as in our study could possibly improve the outcome of patients with atrial fibrillation and lower recurrence rate if used supplementary to medical therapy or after invasive treatment such as pulmonary vein isolation.

## Literaturverzeichnis

1. Kapa S, Venkatachalam KL, Asirvatham SJ. The autonomic nervous system in cardiac electrophysiology: an elegant interaction and emerging concepts. *Cardiol Rev.* 2010;18(6):275-284.
2. Linz D, Ukena C, Mahfoud F, Neuberger HR, Böhm M. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy? *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(3):215-224.
3. Seki A, Green HR, Lee TD, et al. Sympathetic nerve fibers in human cervical and thoracic vagus nerves. *Heart Rhythm.* 2014;11(8):1411-1417.
4. Kawashima T. The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution. *Anat Embryol (Berl).* 2005;209(6):425-438.
5. Ellison JP, Williams TH. Sympathetic nerve pathways to the human heart, and their variations. *Am J Anat.* 1969;124(2):149-162.
6. Taniguchi T, Morimoto M, Taniguchi Y, Takasaka M, Totoki T. Cutaneous distribution of sympathetic postganglionic fibers from stellate ganglion: A retrograde axonal tracing study using wheat germ agglutinin conjugated with horseradish peroxidase. *J Anesth.* 1994;8(4):441-449.
7. Page PL, Dandan N, Savard P, Nadeau R, Armour JA, Cardinal R. Regional distribution of atrial electrical changes induced by stimulation of extracardiac and intracardiac neural elements. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(2):377-388.
8. Muntz KH. Autoradiographic characterization of beta-adrenergic receptor subtype in the canine conduction system. *Circ Res.* 1992;71(1):51-57.
9. Dubin D. Ion Adventure in the Heartland: exploring the heart's ionic molecular microcosm. 2003;1.
10. Katz AM. *Physiology of the Heart.* 2001;3.
11. Katsube Y, Yokoshiki H, Nguyen L, Sperelakis N. Differences in isoproterenol stimulation of Ca<sup>2+</sup> current of rat ventricular myocytes in neonatal compared to adult. *Eur J Pharmacol.* 1996;317(2-3):391-400.
12. Mattera R, Graziano MP, Yatani A, et al. Splice variants of the alpha subunit of the G protein Gs activate both adenylyl cyclase and calcium channels. *Science.* 1989;243(4892):804-807.
13. Yatani A, Brown AM. Rapid beta-adrenergic modulation of cardiac calcium channel currents by a fast G protein pathway. *Science.* 1989;245(4913):71-74.
14. Yatani A, Codina J, Imoto Y, Reeves JP, Birnbaumer L, Brown AM. A G protein directly regulates mammalian cardiac calcium channels. *Science.* 1987;238(4831):1288-1292.

15. Imoto Y, Yatani A, Reeves JP, Codina J, Birnbaumer L, Brown AM. Alpha-subunit of Gs directly activates cardiac calcium channels in lipid bilayers. *Am J Physiol.* 1988;255(4 Pt 2):H722-728.
16. Kameyama M, Hofmann F, Trautwein W. On the mechanism of beta-adrenergic regulation of the Ca channel in the guinea-pig heart. *Pflugers Arch.* 1985;405(3):285-293.
17. Tsien RW, Bean BP, Hess P, Lansman JB, Nilius B, Nowycky MC. Mechanisms of calcium channel modulation by beta-adrenergic agents and dihydropyridine calcium agonists. *J Mol Cell Cardiol.* 1986;18(7):691-710.
18. Smith DC. Synaptic sites in sympathetic and vagal cardioaccelerator nerves of the dog. *Am J Physiol.* 1970;218(6):1618-1623.
19. Randall WC, Szentivanyi M, Pace JB, Wechsler JS, Kaye MP. Patterns of sympathetic nerve projections onto the canine heart. *Circ Res.* 1968;22(3):315-323.
20. Gordan R, Gwathmey JK, Xie LH. Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World J Cardiol.* 2015;7(4):204-214.
21. McCorry LK. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ.* 2007;71(4):78.
22. Chen PS, Chen LS, Fishbein MC, Lin SF, Nattel S. Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res.* 2014;114(9):1500-1515.
23. DiFrancesco D, Tromba C. Inhibition of the hyperpolarization-activated current (if) induced by acetylcholine in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol.* 1988;405:477-491.
24. Noma A, Trautwein W. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflugers Arch.* 1978;377(3):193-200.
25. Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, Nathanson NM, Hille B. GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a K channel. *Nature.* 1985;317(6037):536-538.
26. Belardinelli L, Isenberg G. Isolated atrial myocytes: adenosine and acetylcholine increase potassium conductance. *Am J Physiol.* 1983;244(5):H734-737.
27. Kurachi Y, Nakajima T, Sugimoto T. On the mechanism of activation of muscarinic K<sup>+</sup> channels by adenosine in isolated atrial cells: involvement of GTP-binding proteins. *Pflugers Arch.* 1986;407(3):264-274.
28. Dascal N. Ion-channel regulation by G proteins. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(9):391-398.

29. Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K<sup>+</sup> channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature*. 1983;303(5914):250-253.
30. Trautwein W, Dudel J. [Mechanism of membrane effect of acetylcholine on myocardial fibers]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 1958;266(3):324-334.
31. Hou Y, Scherlag BJ, Lin J, et al. Ganglionated plexi modulate extrinsic cardiac autonomic nerve input: effects on sinus rate, atrioventricular conduction, refractoriness, and inducibility of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):61-68.
32. Pauza DH, Pauziene N, Pakeltyte G, Stropus R. Comparative quantitative study of the intrinsic cardiac ganglia and neurons in the rat, guinea pig, dog and human as revealed by histochemical staining for acetylcholinesterase. *Ann Anat*. 2002;184(2):125-136.
33. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*. 2011;91(1):265-325.
34. Wake E, Brack K. Characterization of the intrinsic cardiac nervous system. *Auton Neurosci*. 2016;199:3-16.
35. Armour JA, Murphy DA, Yuan BX, Macdonald S, Hopkins DA. Gross and microscopic anatomy of the human intrinsic cardiac nervous system. *Anat Rec*. 1997;247(2):289-298.
36. Saburkina I, Gukauskiene L, Rysevaite K, et al. Morphological pattern of intrinsic nerve plexus distributed on the rabbit heart and interatrial septum. *J Anat*. 2014;224(5):583-593.
37. Van Stee EW. Autonomic innervation of the heart. *Environ Health Perspect*. 1978;26:151-158.
38. Gagliardi M, Randall WC, Bieger D, Wurster RD, Hopkins DA, Armour JA. Activity of in vivo canine cardiac plexus neurons. *Am J Physiol*. 1988;255(4 Pt 2):H789-800.
39. Armour JA, Hopkins DA. Activity of in vivo canine ventricular neurons. *Am J Physiol*. 1990;258(2 Pt 2):H326-336.
40. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J*. 1996;17(3):354-381.
41. Pauza DH, Skripka V, Pauziene N, Stropus R. Morphology, distribution, and variability of the epicardiac neural ganglionated subplexuses in the human heart. *Anat Rec*. 2000;259(4):353-382.

42. Janes RD, Brandys JC, Hopkins DA, Johnstone DE, Murphy DA, Armour JA. Anatomy of human extrinsic cardiac nerves and ganglia. *Am J Cardiol.* 1986;57(4):299-309.
43. Liu L, Nattel S. Differing sympathetic and vagal effects on atrial fibrillation in dogs: role of refractoriness heterogeneity. *Am J Physiol.* 1997;273(2 Pt 2):H805-816.
44. Momose M, Tyndale-Hines L, Bengel FM, Schwaiger M. How heterogeneous is the cardiac autonomic innervation? *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):539-546.
45. Batulevicius D, Pauziene N, Pauza DH. Architecture and age-related analysis of the neuronal number of the guinea pig intrinsic cardiac nerve plexus. *Ann Anat.* 2005;187(3):225-243.
46. Opthof T, Misier AR, Coronel R, et al. Dispersion of refractoriness in canine ventricular myocardium. Effects of sympathetic stimulation. *Circ Res.* 1991;68(5):1204-1215.
47. Janse MJ, Schwartz PJ, Wilms-Schopman F, Peters RJ, Durrer D. Effects of unilateral stellate ganglion stimulation and ablation on electrophysiologic changes induced by acute myocardial ischemia in dogs. *Circulation.* 1985;72(3):585-595.
48. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability--what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):821-822.
49. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res.* 1971;29(5):437-445.
50. Chess GF, Tam RM, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol.* 1975;228(3):775-780.
51. Loffelholz K, Muscholl E. A muscarinic inhibition of the noradrenaline release evoked by postganglionic sympathetic nerve stimulation. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1969;265(1):1-15.
52. Loffelholz K, Muscholl E. Inhibition by parasympathetic nerve stimulation of the release of the adrenergic transmitter. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1970;267(2):181-184.
53. George WJ, Wilkerson RD, Kadowitz PJ. Influence of acetylcholine on contractile force and cyclic nucleotide levels in the isolated perfused rat heart. *J Pharmacol Exp Ther.* 1973;184(1):228-235.
54. Dempsey PJ, Cooper T. Ventricular cholinergic receptor systems: interaction with adrenergic systems. *J Pharmacol Exp Ther.* 1969;167(2):282-290.

55. Lee TP, Kuo JF, Greengard P. Role of muscarinic cholinergic receptors in regulation of guanosine 3':5'-cyclic monophosphate content in mammalian brain, heart muscle, and intestinal smooth muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(11):3287-3291.
56. Hollenberg M, Carriere S, Barger AC. Biphasic Action of Acetylcholine on Ventricular Myocardium. *Circ Res*. 1965;16:527-536.
57. James TN, Spence CA. Distribution of cholinesterase within the sinus node and AV node of the human heart. *Anat Rec*. 1966;155(2):151-161.
58. Carbonell LM. Esterases of the conductive system of the heart. *J Histochem Cytochem*. 1956;4(2):87-95.
59. LaRaia PJ, Sonnenblick EH. Autonomic control of cardiac C-AMP. *Circ Res*. 1971;28(3):377-384.
60. Saul JP, Albrecht P, Berger RD, Cohen RJ. Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comput Cardiol*. 1988;14:419-422.
61. Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ. An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1986;33(9):900-904.
62. Appel ML, Berger RD, Saul JP, Smith JM, Cohen RJ. Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(5):1139-1148.
63. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16(1):17-32.
64. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-222.
65. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-193.
66. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-492.
67. Rosenblueth A, Simeone F. The interrelations of vagal and accelerator effects on the cardiac rate  
*Am J Physiol*. 1934;110(3):42-45.
68. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248(1 Pt 2):H151-153.

69. Rimoldi O, Pierini S, Ferrari A, Cerutti S, Pagani M, Malliani A. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 2):H967-976.
70. Hedman AE, Hartikainen JE, Tahvanainen KU, Hakumaki MO. The high frequency component of heart rate variability reflects cardiac parasympathetic modulation rather than parasympathetic 'tone'. *Acta Physiol Scand.* 1995;155(3):267-273.
71. Kamath MV, Fallen EL. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Crit Rev Biomed Eng.* 1993;21(3):245-311.
72. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90(4):1826-1831.
73. Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension.* 1988;12(6):600-610.
74. Kantelhardt JW, Bauer A, Schumann AY, et al. Phase-rectified signal averaging for the detection of quasi-periodicities and the prediction of cardiovascular risk. *Chaos.* 2007;17(1):015112.
75. Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet.* 2006;367(9523):1674-1681.
76. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med.* 1976;294(21):1165-1170.
77. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* 1982;66(4):874-880.
78. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, De Ferrari GM, Billman GE, Foreman RD. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation.* 1988;78(4):969-979.
79. Rizas KD, Nieminen T, Barthel P, et al. Sympathetic activity-associated periodic repolarization dynamics predict mortality following myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1770-1780.
80. Verrier RL, Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol.* 2004;19(1):2-11.
81. Rubart M, Zipes DP. Mechanisms of sudden cardiac death. *J Clin Invest.* 2005;115(9):2305-2315.

82. Maling HM, Moran NC. Ventricular arrhythmias induced by sympathomimetic amines in unanesthetized dogs following coronary artery occlusion. *Circ Res.* 1957;5(4):409-413.
83. Wilke T, Groth A, Mueller S, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2013;15(4):486-493.
84. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. 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):2370-2375.
85. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;98(10):946-952.
86. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace.* 2009;11(4):423-434.
87. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA.* 1985;254(24):3449-3453.
88. Herold G. Innere Medizin 2015: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. 2014.
89. Atonza F, Almendral J, Moreno J, et al. Activation of inward rectifier potassium channels accelerates atrial fibrillation in humans: evidence for a reentrant mechanism. *Circulation.* 2006;114(23):2434-2442.
90. Alessie MA, Bonke FI, Schopman FJ. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res.* 1977;41(1):9-18.
91. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-666.
92. Hocini M, Ho SY, Kawara T, et al. Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. *Circulation.* 2002;105(20):2442-2448.
93. Ehrlich JR, Cha TJ, Zhang L, et al. Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. *J Physiol.* 2003;551(Pt 3):801-813.

94. Li D, Zhang L, Kneller J, Nattel S. Potential ionic mechanism for repolarization differences between canine right and left atrium. *Circ Res*. 2001;88(11):1168-1175.
95. Arora R, Verheule S, Scott L, et al. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping. *Circulation*. 2003;107(13):1816-1821.
96. Lin Y, Bian N, Li H, et al. Effects of low-level autonomic stimulation on prevention of atrial fibrillation induced by acute electrical remodeling. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:781084.
97. Ng J, Villuendas R, Cokic I, et al. Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure: creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(3):388-396.
98. Jayachandran JV, Sih HJ, Winkle W, Zipes DP, Hutchins GD, Olgin JE. Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation. *Circulation*. 2000;101(10):1185-1191.
99. Gould PA, Yii M, McLean C, et al. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006;29(8):821-829.
100. Tan AY, Zhou S, Ogawa M, et al. Neural mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal atrial tachycardia in ambulatory canines. *Circulation*. 2008;118(9):916-925.
101. Tan AY, Li H, Wachsmann-Hogiu S, Chen LS, Chen PS, Fishbein MC. Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):132-143.
102. Burashnikov A, Antzelevitch C. Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity. *Circulation*. 2003;107(18):2355-2360.
103. Sosunov EA, Anyukhovskiy EP, Rosen MR. Adrenergic-cholinergic interaction that modulates repolarization in the atrium is altered with aging. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002;13(4):374-379.
104. Zipes DP, Mihalick MJ, Robbins GT. Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness. *Cardiovasc Res*. 1974;8(5):647-655.
105. Li GR, Nattel S. Properties of human atrial I<sub>Ca</sub> at physiological temperatures and relevance to action potential. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 2):H227-235.

106. Li GR, Feng J, Wang Z, Fermini B, Nattel S. Adrenergic modulation of ultrarapid delayed rectifier K<sup>+</sup> current in human atrial myocytes. *Circ Res.* 1996;78(5):903-915.
107. Salata JJ, Jalife J. "Fade" of hyperpolarizing responses to vagal stimulation at the sinoatrial and atrioventricular nodes of the rabbit heart. *Circ Res.* 1985;56(5):718-727.
108. Lemola K, Chartier D, Yeh YH, et al. Pulmonary vein region ablation in experimental vagal atrial fibrillation: role of pulmonary veins versus autonomic ganglia. *Circulation.* 2008;117(4):470-477.
109. Schauerte P, Scherlag BJ, Pitha J, et al. Catheter ablation of cardiac autonomic nerves for prevention of vagal atrial fibrillation. *Circulation.* 2000;102(22):2774-2780.
110. Zhang Y, Ilsar I, Sabbah HN, Ben David T, Mazgalev TN. Relationship between right cervical vagus nerve stimulation and atrial fibrillation inducibility: therapeutic intensities do not increase arrhythmogenesis. *Heart Rhythm.* 2009;6(2):244-250.
111. Nadeau R, Cardinal R, Armour JA, et al. Cervical vagosympathetic and mediastinal nerves activation effects on atrial arrhythmia formation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7 Suppl 1:34-36.
112. Sha Y, Scherlag BJ, Yu L, et al. Low-level right vagal stimulation: anticholinergic and antiadrenergic effects. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(10):1147-1153.
113. Yu L, Scherlag BJ, Li S, et al. Low-level vagosympathetic nerve stimulation inhibits atrial fibrillation inducibility: direct evidence by neural recordings from intrinsic cardiac ganglia. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(4):455-463.
114. Shen MJ, Shinohara T, Park HW, et al. Continuous low-level vagus nerve stimulation reduces stellate ganglion nerve activity and paroxysmal atrial tachyarrhythmias in ambulatory canines. *Circulation.* 2011;123(20):2204-2212.
115. Li S, Scherlag BJ, Yu L, et al. Low-level vagosympathetic stimulation: a paradox and potential new modality for the treatment of focal atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2009;2(6):645-651.
116. Stavrakis S, Scherlag BJ, Fan Y, et al. Inhibition of atrial fibrillation by low-level vagus nerve stimulation: the role of the nitric oxide signaling pathway. *J Interv Card Electrophysiol.* 2013;36(3):199-208.
117. Stavrakis S, Scherlag BJ, Fan Y, et al. Antiarrhythmic effects of vasostatin-1 in a canine model of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(7):771-777.

118. Ilebekk A, Bjorkman JA, Nordlander M. Influence of endogenous neuropeptide Y (NPY) on the sympathetic-parasympathetic interaction in the canine heart. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(4):474-480.
119. Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of chromogranin A-derived peptides: focus on vasostatins. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2007;147(1):11-18.
120. Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. *Brain Res*. 1984;292(2):199-205.
121. Frangos E, Ellrich J, Komisaruk BR. Non-invasive Access to the Vagus Nerve Central Projections via Electrical Stimulation of the External Ear: fMRI Evidence in Humans. *Brain Stimul*. 2015;8(3):624-636.
122. Mei ZG, Zhu B, Li YH, Rong PJ, Ben H, Li L. [Responses of glucose-sensitive neurons and insulin-sensitive neurons in nucleus tractus solitarius to electroacupuncture at auricular concha in rats]. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2007;27(12):917-922.
123. Aicher SA, Milner TA, Pickel VM, Reis DJ. Anatomical substrates for baroreflex sympathoinhibition in the rat. *Brain Res Bull*. 2000;51(2):107-110.
124. Schreihöfer AM, Guyenet PG. The baroreflex and beyond: control of sympathetic vasomotor tone by GABAergic neurons in the ventrolateral medulla. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29(5-6):514-521.
125. Wehrwein EA, Joyner MJ. Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:89-102.
126. Lomuscio A, Belletti S, Battezzati PM, Lombardi F. Efficacy of acupuncture in preventing atrial fibrillation recurrences after electrical cardioversion. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2011;22(3):241-247.
127. Ketelhut S, Ketelhut S, Riedel S, et al. Auswirkung einer moderaten Intervallbelastung auf die Herzfrequenzvariabilität bei Grundschulkindern. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 2017;11:269-274.
128. Goldsmith RL, Bigger JT, Jr., Bloomfield DM, Steinman RC. Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(6):812-817.
129. Ordway GA, Charles JB, Randall DC, Billman GE, Wekstein DR. Heart rate adaptation to exercise training in cardiac-denervated dogs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1982;52(6):1586-1590.
130. Seals DR, Chase PB. Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J Appl Physiol (1985)*. 1989;66(4):1886-1895.

131. al-Ani M, Munir SM, White M, Townend J, Coote JH. Changes in R-R variability before and after endurance training measured by power spectral analysis and by the effect of isometric muscle contraction. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;74(5):397-403.
132. Routledge FS, Campbell TS, McFetridge-Durdle JA, Bacon SL. Improvements in heart rate variability with exercise therapy. *Can J Cardiol*. 2010;26(6):303-312.
133. De Couck M, Cserjesi R, Caers R, et al. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci*. 2017;203:88-96.
134. Vuckovic A, Tosato M, Struijk JJ. A comparative study of three techniques for diameter selective fiber activation in the vagal nerve: anodal block, depolarizing prepulses and slowly rising pulses. *J Neural Eng*. 2008;5(3):275-286.
135. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibers does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia*. 2001;42(5):586-589.
136. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(2):148-159.
137. Yu L, Scherlag BJ, Li S, et al. Low-level transcutaneous electrical stimulation of the auricular branch of the vagus nerve: a noninvasive approach to treat the initial phase of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):428-435.
138. Saku K, Kishi T, Sakamoto K, et al. Afferent vagal nerve stimulation resets baroreflex neural arc and inhibits sympathetic nerve activity. *Physiol Rep*. 2014;2(9).
139. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, Malliani A, Brown AM. A cardiocardiac sympathovagal reflex in the cat. *Circ Res*. 1973;32(2):215-220.
140. Baron R, Janig W, With H. Sympathetic and afferent neurones projecting into forelimb and trunk nerves and the anatomical organization of the thoracic sympathetic outflow of the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1995;53(2-3):205-214.
141. Chen YQ, Jin XJ, Liu ZF, Zhu MF. Effects of stellate ganglion block on cardiovascular reaction and heart rate variability in elderly patients during anesthesia induction and endotracheal intubation. *J Clin Anesth*. 2015;27(2):140-145.
142. Kong SM, Li SX, Han YA, Zang YW, Li CX. Heart rate power spectral analysis during homeostatic action of neiguan acupoint--role played by the cardiac vagus nerve. *J Tradit Chin Med*. 1988;8(4):271-276.
143. Lombardi F, Belletti S, Battezzati PM, Lomuscio A. Acupuncture for paroxysmal and persistent atrial fibrillation: An effective non-pharmacological tool? *World J Cardiol*. 2012;4(3):60-65.

144. Yu L, Scherlag BJ, Sha Y, et al. Interactions between atrial electrical remodeling and autonomic remodeling: how to break the vicious cycle. *Heart Rhythm*. 2012;9(5):804-809.
145. Lombardi F, Colombo A, Basilico B, et al. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):157-162.

## Lebenslauf

### **Persönliche Angaben**

Name: Andreas Alexandre Böhmer

Geburtsdatum: 23.05.1993

Geburtsort: Frankfurt am Main

Sprachen: Deutsch (Muttersprache)

Portugiesisch (Muttersprache)

Englisch (Abitur und First Certificate in English)

Spanisch (Abitur)

Latein (großes Latinum)

### **Universitäre und schulische Ausbildung**

2012-2018 Studium der Humanmedizin, Goethe-Universität Frankfurt am Main

M3: November 2018 (Note: 1)

M2: November 2017 (Note: 2)

M1: September 2014 (Note: 2)

2012 Abitur am St. Lioba Gymnasium, Bad Nauheim (Note: 1,0)

1999-2003 Janusz-Korczak-Schule, Altenstadt

### **Famulaturen**

2017 Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. med. Kerstin Ehrlich, Frankfurt am Main

2016 Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. med. Kerstin Ehrlich, Frankfurt am Main

2016 Interdisziplinäre Intensivmedizin, St. Josefs-Hospital Wiesbaden, Prof. Dr. Joachim R. Ehrlich

2015 Herz- und Gefäßchirurgie, Hospital Evangélico Cachoeiro de Itapemirim, Dr. Alessandro Gonçalves Altoé

### **Praktische Erfahrungen**

- 2015-2017 OP-Assistenz in der orthopädischen Universitätsklinik  
Friedrichsheim
- Seit 2016 Leiter des kurrikulären Kursus der Anatomie am Lebenden,  
Goethe-Universität Frankfurt am Main
- Seit 2014 Tutor der Anatomie am Lebenden
- 2013-2016 Tutor der makroskopischen und mikroskopischen Anatomie,  
Dr. Senkenbergisches Institut, Frankfurt am Main

### **Auszeichnungen und Stipendien**

- 2016 Otto-Hess-Promotionsstipendium der Deutschen  
Gesellschaft für Kardiologie
- 2012-2014 Deutschlandstipendiat der Johann Wolfgang Goethe-  
Universität Frankfurt
- seit 2012 Preisträger und Mitglied der Glemser Stiftung for Future  
Excellency
- 2009 xLab in Göttingen: Stipendium für naturwissenschaftliche  
Talente mit Einführung und Transfer in die Medizin

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich Prof. Dr. Joachim R. Ehrlich dafür danken, dass ich unter seiner einzigartigen Betreuung diese Doktorarbeit durchführen konnte.

Ebenso danke ich Frau Liu und Herrn Nagel, sowie Dr. med. Keppler (LuSHAN TCM Zentrum in Offenbach) für die Unterstützung bei der Studie, sowie allen Probanden für ihre Mitarbeit.

Ich bedanke mich bei allen Mitarbeitern des EKG Labors in München, allen voran Prof. Dr. med. Axel Bauer und Lukas von Stülpnagel für die Unterstützung und die neuen Kenntnisse, die ich hier erlernen konnte.

Besonderer Dank gilt auch Lucija Doppelhammer, die zu jeder Zeit für mich erreichbar war.

Zuletzt danke ich meiner Familie, Alicia, Daniel und Bea, die mir beim Erreichen meiner Ziele stets eine große Unterstützung gewesen sind.

## Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

### **Kardiale Effekte der Vagostimulation durch Akupunktur**

im St. Josefs-Hospital, Wiesbaden unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Joachim R. Ehrlich ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Eine Veröffentlichung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit in einer wissenschaftlichen Zeitschrift wird noch angestrebt.