

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PÄDIATRISCHE KARDIOLOGIE UND ANGEBORENE HERZFEHLER

Leitlinien

Bradykarde Herzrhythmusstörungen im Kindes- und Jugendalter sowie bei jungen Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler (EMAH)

Autoren: Thomas Paul (Göttingen), Wolfgang Ruschewski (Göttingen),

Jan Janousek (Prag)

Beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V.

am 4.09.2019

1. Geltungsbereich: Bradykarde Herzrhythmusstörungen vom Feten bis zum Erwachsenenalter

2. Definition (Klassifikation – Basisinformation)

Unter bradykarden Herzrhythmusstörungen versteht man Herzrhythmusstörungen mit einer temporär oder permanent abnorm verminderten Herzfrequenz bezogen auf das Lebensalter. Klinisch wichtigste Formen bradykarder Herzrhythmusstörungen sind die Sinusbradykardie, das Bradykardie-Tachykardie-Syndrom inclusive sinuatrialem (SA) Block sowie der hochgradige atrioventrikuläre Block (AV-Block II° Typ 2, Überleitung >2:1) und der komplette atrioventrikuläre Block (AV-Block III°) [6].

Die pathologischen Bradykardien sind von der physiologischen Sinusbradykardie zu trennen, wie sie z. B. bei Hochleistungssportlern beobachtet wird.

www.dgpk.org 1 / 18

3. Epidemiologie und Prävalenz

Der hochgradige sowie der komplette AV-Block können angeboren (isoliert oder assoziiert mit angeborenen Herzfehlern) oder erworben (meist postoperativ bzw. nach Katheterintervention/-ablation, seltener nach Infektionen bzw. Traumata) auftreten. Die Häufigkeit des angeborenen AV-Blocks beträgt zwischen 1/15.000 und 1/20.000 Lebendgeburten. Der angeborene AV-Block kann isoliert oder durch eine abnormale Entwicklung des spezifischen Reizleitungssystems des Herzens in Kombination mit einem angeborenen Herzfehler auftreten [5]. Die häufigste Ursache ist eine Kollagenose der Mutter. Der AV-Block ist durch die Destruktion des spezifischen Reizleitungsgewebes durch den transplazentaren Übertritt von Autoantikörpern der Subklasse Ig G gegen nukleäres Protein (Anti-Ro/Anti-SS-A) in der 16.-24. Schwangerschaftswoche verursacht. Typische Herzfehler mit einem kongenitalen AV-Block sind die kongenital korrigierte Transposition der großen Arterien (cc-TGA, siehe Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie) und Heterotaxiesyndrome. Ein weitere seltene Ursache ist das Long-QT-Syndrom. Auch im Kindes-und Jugendalter können bei Patienten mit einem kongenitalen AV-Block durch Ausfälle des Ersatzschrittmachers Adams-Stokes-Attacken auftreten [19].

Ein postoperativer hochgradiger AV-Block tritt in 1-3% der Patienten nach einem kinderherzchirurgischen Eingriff auf [12]. Nach elektrophysiogischer Untersuchung und Katheterablation wird ein kompleter AV-Block bei bis zu 3% der Kinder und Jugendlichen beschrieben [29]. Der postoperative AV-Block ist, wofern nicht mit einem Schrittmacher behandelt, mit einer extrem hohen Letalität (bis zu 100%) assoziiert [15, 17, 38].

Die Sinusknotendysfunktion tritt selten idiopathisch und postinfektiös auf. Häufigste Ursache für eine Sinusknotendysfunktion ist ein operativer Eingriff mit ausgedehnter Vorhofchirurgie bei einem angeborenen Herzfehler. In der Vergangenheit war dies vor allem die Vorhofumkehroperation nach Senning und Mustard bei Patienten mit einer d-Transposition der großen Arterien (siehe Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie) [24].

Die Indikation zur Behandlung einer Bradykardie beruht nicht allein auf kritischen Herzfrequenzgrenzen, sondern auch auf der klinischen Symptomatik und den kardialen Funktionsparametern [6]. Die Altersabhängigkeit des physiologischen

Herzfrequenzspektrums muß berücksichtigt werden; es gelten unterschiedliche Referenzwerte für das Ruhe-EKG und das Langzeit-EKG (Tabellen 1 und 2) [8, 40].

4. Pathophysiologie, Hämodynamik

Bradykardien gehen mit einem reduzierten Herzkreislaufvolumen einher. Bei Patienten mit einem angeborenen Herzfehler kann schon der Verlust der AV-Synchronie zu Symptomen der Herzinsuffizienz führen.

5. Körperliche Befunde und Leitsymptome

Leitsymptome bradykarder Herzrhythmusstörungen sind eine reduzierte Belastbarkeit bis zur manifesten Herzinsuffizienz. Weitere typische Symptome sind Schwindel und Synkopen in Ruhe oder unter Belastung, sowie der plötzliche Herztod [6, 16, 23]. Patienten mit Bradykardien können auch komplett asymptomatisch sein.



6. Diagnostik

6. 1 Zielsetzung diagnostischer Verfahren

Ziele der Diagnostik sind die Dokumentation, Identifikation sowie die Bestimmung von Dauer und Häufigkeit relevanter Bradykardien und Asystolien sowie deren Beziehung zu den klinischen Symptomen.

6. 2 Apparative Diagnostik

Elektrokardiographie:

Standard-12-Kanal-EKG mit langem Rhythmusstreifen, Langzeit-EKG, Belastungs-EKG, Event-Recorder (extern oder implantierbar), bei ausgewählten Patienten Kipptisch-Untersuchung.

Bildgebung: Echokardiographie, Röntgenaufnahme des Thorax sowie evtl. weitere nicht-invasive und invasive bildgebende Verfahren; Fetale Echokardiographie

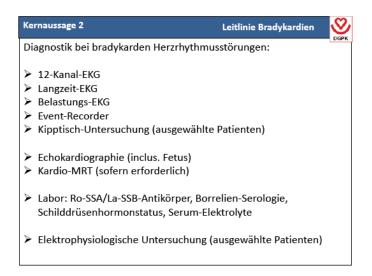
Labor: Untersuchung der Mutter und Kinder auf Ro-SSA/La-SSB-Antikörper bei angeborenem AV-Block; Borrelien-Serologie, Schilddrüsenhormonstatus Bei ausgewählten Patienten:

Elektrophysiologische Untersuchung bei postoperativem bifaszikulärem Block.

Das Standard-EKG erlaubt bei einer manifesten bradykarden Herzrhythmusstörung eine zuverlässige Diagnosestellung. Das Langzeit-EKG ermöglicht die Dokumentation sporadisch auftretender Bradykardien sowie weiterer Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit den individuellen Symptomen. Es gibt Auskunft über die Dauer und Häufigkeit der Bradykardien sowie deren Abhängigkeit von Tageszeit und körperlicher Aktivität. Darüber hinaus ist hiermit die Beurteilung des Grundrhythmus sowie evtl. vorhandener Ersatzrhythmen möglich. Schließlich erlaubt das Langzeit-EKG eine Beurteilung der Effizienz der eingeleiteten Therapie. Das Belastungs-EKG informiert über die chronotrope Kompetenz und etwaige belastungsinduzierte Arrhythmien. Als hilfreich hat sich der Einsatz von externen und auch implantierbaren Event-Recordern bei sporadischen Synkopen erwiesen [27]. Die Kipptisch-Untersuchung kann bei der Bewertung kardioinhibitorischer Synkopen hilfreich sein [46].

6.3 Differentialdiagnose

Folgende Erkrankungen können mit einer Bradykardie einhergehen: Anorexie, Hypothyreose, Long QT-Syndrom, Myokarditis bei neu diagnostizierter Bradykardie (siehe Leitlinie Myokarditis der DGPK), Sinusbradykardie bei blockiertem atrialen Bigeminus, kardioinhibitorische Bradykardie/Asystolie (z.B. Affektkrämpfe), Apnoen, cerebrale Krampfanfälle, Medikamenteneinfluss (z.B. Antiarrhythmika), Hypoxie, Azidose, Hypothermie, Hyperkaliämie, Hypothyreose, Anorexia nervosa, Long-QT-Syndrom [32, 46].



7. Therapie

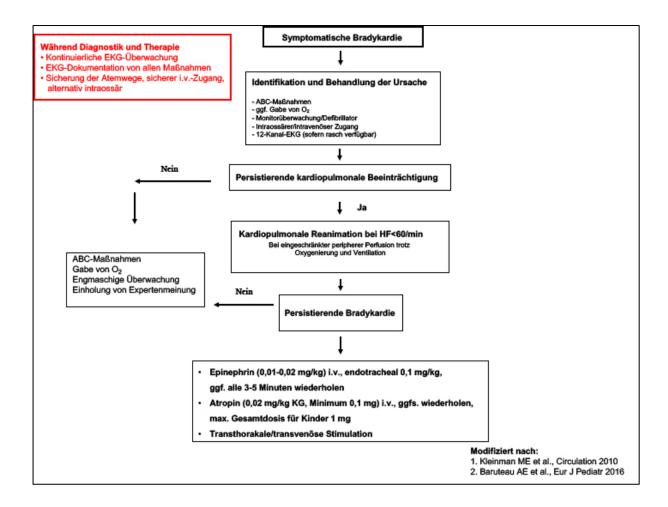
7.1 Grundsätze der Behandlung

Eine Therapie ist bei Kindern mit symptomatischen und/oder potentiell lebensbedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen indiziert.

Akutherapie

Die Versorgung eines Patienten mit symptomatischer Bardykardie soll gemäß den ABC-Regeln erfolgen [3, 25]. Die erste Maßnahme ist die Applikation (intravenös, intraossär) von Epinephrin, alternativ von Atropin. Die medikamentöse Therapie mit Sympatikomimetika ist aber auf Dauer unsicher. Bei persistierender symptomatischen Bradykardie kann über einen externen Defibrillator eine transkutane Stimulation erfolgen. Alternativ kann eine passsagere transvenöse Stimulation durchgeführt werden (Abbildung 1).

Abbildung 1: Akuttherapie der symptomatischen Bradykardie



Bei anhaltender symptomatischer Bradykardie besteht die Indikation zur Implantation eines permanenten Schrittmachers.

Aus Mangel an Daten aus randomisierten Studien zur Schrittmachertherapie bei Kindern und Patienten mit angeborenem Herzfehler basieren die Empfehlungen überwiegend auf übereinstimmender Expertenmeinung. In jedem Fall ist die Indikation zur Schrittmacherimplantation entsprechend der Signifikanz der Bradykardie-induzierten Symptome individuell zu stellen.

Spezielle Situationen:

Fetaler AV-Block:

- Häufigste Ursache Kollagenose der Mutter (Auftreten in der 16. 24.Schwangerschaftswoche), bei komplexen angeborenen Herzfehlern (cc-TGA, Heterotaxiesyndrome), Long-QT-Syndrom
- Diagnose per fetaler Echokardiographie, immunologische Diagnostik der Mutter (gezielte Diagnostik auf Ro-SSA/La-SSB-Antikörper). Der fetale AV-Block kann der erste Hinweis auf eine Erkrankung der Mutter sein [2, 5]
- Mortalität in der Fetal- und Neonatalperiode ohne Behandlung zwischen 14 und 34% [2]
- Nutzen der maternalen Therapie mit Steroiden, Terbutalin, Plasmapherese und Immunglobulinen nicht belegt [2, 5, 18, 35], Hydroxychloroquin ist aktuell mit einer geringeren AV-Block-Rate bei Ro-SSA/La-SSB-Antikörper positiven Mütter beschrieben worden [34]
- Intrauterine ventrikuläre Stimulation vereinzelt beschrieben mit hoher Letalität [1, 7]

Postnataler kongenitaler AV-Block:

- Adams-Stokes-Attacken sowie eine Herzinsuffizienz können in jedem Lebensalter auftreten
- Der plötzliche Herztod kann das erste klinische Ereignis sein [19, 36]
- Frühzeitige Stimulation kann die Ventrikelfunktion erhalten [4]
- Indikation zur Schrittmacherimplantation bei hohem Risiko des plötzlichen Herztods, Ersatzrhythmus mit breitem QRS-Komplex, verlängertem QT-Intervall und komplexer ventrikulärer Ektopie [9]

Postoperativer AV-Block:

- Inzidenz des postoperativen AV-Blocks nach kinderherzchirurgischen
 Eingriffen 1-3% [12]
- Spontane Erholung der AV-Überleitung meist innerhalb der ersten 10 Tage mit guter Langzeitprognose [15]
- Hohes Risiko für plötzlichen Herztod bei Patienten mit persistierendem AV-Block III° ohne Herzschrittmacher [15]
- Bei Patienten mit residuellem bifaszikulärem Block (linksanteriorer Hemiblock mit komplettem Rechtsschenkelblock) nach transientem AV-Block III° erhöhtes Risiko des plötzlichen Herztods [28]; ggfs. elektrophysiologische Untersuchung [14, 45]

Sinusknotendysfunktion:

- Hauptsächlich bei Patienten nach herzchirugischen Eingriffen unter Einbeziehung der Vorhöfe
- Indikation zur Schrittmachertherapie bei Symptomen wie Belastungsintoleranz bzw. Präsynkopen und Synkopen nach Ausschluß anderer Ursachen [6, 16, 23]
- Bei Mustard/Senning und Fontan-Patienten mit Sinusknotendysfunktion kann eine Schrittmachertherapie das Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien reduzieren [41, 43]
- Schrittmachertherapie empfohlen bei Patienten mit Bradykardie/Tachykardie-Syndrom und Bradykardien unter antiarrhythmischer Therapie; die Katheterablation der atrialen Reentry-Tachykardie ist eine sinnvolle Alternative und kann die Schrittmacherimplantation u. U. vermeiden (siehe DGPK-Leitlinie Tachykardie)
- Nutzen der antitachykarden Stimulation bei Patienten mit Bradykardie-Tachykardie-Syndrom durch eingeschränkte Wirksamkeit und potentielle Risiken begrenzt [39, 43].

Bradykardie-induzierte Tachyarrhythmien:

 Schrittmachertherapie bei bradykardie-induzierten Tachykardien bei Kindern mit Long-QT-Syndrom mit Sinusbradykardie und/oder bei hochgradigem AV-Block [37]. Cave: kein sicherer Schutz vor dem plötzlichen Herztod durch alleinige antibradykarde Schrittmachertherapie in Kombination mit einer ß-Blockertherapie ohne ICD [10].

Kardioinhibitorische Synkope

 Bei Kindern mit kardioinhibitorischer Bradykardie bzw. Asystolie (z.B.
 Affektkrampf des Kleinkindes) besteht nur im Einzelfall ein Nutzen einer antibradykarden Schrittmachertherapie zur Verhinderung der Synkope [46].

Die Indikationen zur Implantation eines internen Kardioverter/Defibrillators im Kindesalter sind in einer separaten Leitlinie der DGPK abgebildet ebenso wie die Empfehlungen zur kardiale Resynchronisationstherapie (siehe DKPK-Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz).

Indikationen zur permanenten Schrittmachertherapie im Kindesalter

Empfehlungen	Indikationsklasse	
Angeborener hochgradiger und kompletter AV-Block mit symptomatischer Bradykardie und ohne Symptome unter den folgenden Bedingungen: - Einschränkung der linskventrikulären Funktion - Verlängertes QTc-Intervall - Komplexe ventrikuläre Ektopie - Ersatzrhythmus mit verbreiterten QRS-Komplexen - Kammerfrequenz <50/min., bei angeborenem Herzfehler <70/min Aystolie > 3x RR-Intervall des Ersatzrhythmus		
Angeborener hochgradiger und kompletter AV-Block ohne Symptome	IIb	
Postoperativer/postinterventioneller hochgradiger oder kompletter AV-Block, sofern als irreversibel eingeschätzt oder mit einer Dauer >7-10 Tagen	I	
Postoperativer/postinterventioneller AV-Block: Persistierender bifaszikulären Block nach frühpostoperativem komplettem AV-Block	IIb	
Sinusknotendysfunktion : klare Korrelation der Symptome mit der Bradykardie, einschließlich Bradykardie-Tachykardie-Syndrom	I	
Sinusknotendysfunktion : Bradykardie-Tachykardie-Syndrom, Indikation zur antiarrhythmischen Therapie, sofern Katheterablation erfolglos oder nicht möglich	Ila	
Sinusknotendysfunktion: Bradykardie bei Patienten mit komplexen angeborenen Herzfehlern und einer gemittelten Herzfrequenz im EKG <40/min. oder Asystolien >3 sec. oder Symptome bei Verlust der AV-Synchronie	Ila	
Sinusknotendysfunktion : asymptomatische Ruhebradykardie < 40/min. oder Asystolien > 3 sec., kein Herzfehler	IIb	
Neuromuskuläre Erkrankung (z.B. Kearns/Sayre-Syndrom): AV-Block jeglicher Ausprägung (einschließlich AV-Block I°), mit oder ohne Symptome aufgrund des nicht kalkulierbaren Risikos des Fortschritts der Funktionseinschränkung des spezifischen Reizleitungsgewebes	IIb	

Erläuterungen: Bei der Indikationsklasse I liegen ausreichende Daten oder ein genereller Expertenkonsens vor, dass eine Behandlung nützlich und wirksam ist. Bei der Klasse II besteht kein Konsens, die Daten sind widersprüchlich. Für die Klasse IIa wird die Wirksamkeit der Behandlung befürwortet, bei der Klasse IIb ist der Nutzen weniger klar.

7. 2 Art der Therapie

Die gebräuchlichsten Schrittmachertypen sind der VVI-Schrittmacher (ventrikulärer Demand-Schrittmacher), der AAI-Schrittmacher (atrialer Demand-Schrittmacher), der DDD-Schrittmacher (AV-sequentieller Schrittmacher) und die frequenzadaptierten Schrittmacher. Die Implantation der Elektroden erfolgt entweder epikardial/myokardial (bei Säuglingen und Kleinkindern) oder transvenös endokardial (bei älteren Kindern). Die Vorteile einer 2-Kammer-Stimulation im Vergleich zu einer Ein-Kammer-Stimulation sind im Säuglings- und Kleinkindesalter nicht belegt.

Indikationen zur epikardialen Stimulation:

- Geringe Körpergröße (<15-20 kg) [6]
- Angeborener Herzfehler mit Rechts/Links-Shunt und Links/Rechts-Shunt [22]
- Fehlender transvenöser Zugang zum Herzen
- Stimulation präferentiell des linken bzw. systemischen Ventrikels

Die steroid-eluierenden bipolaren epikardialen Stimulationslelektroden sind bezüglich Sicherheit und Komplikationen den transvenösen Elektroden unterlegen. Zusätzlich weisen die epikardialen Schrittmachersysteme aufgrund der höheren Reizschwellen der Elektroden eine kürzere Funktionsdauer auf [13]. Demgegenüber treten bei Kindern <20 kg nicht selten Gefäßobstruktionen bzw. –verschlüsse nach der Implantation von endokardialen Elektrodensystemen auf [11, 26]. Bei epikardialer Stimulation sollte die Spitze oder die Seitenwand des Systemventrikels stimuliert werden, damit eine schrittmacherassozierte Dyssynchronie und eine Ventrikeldysfunktion vermieden werden [21]. Die Elektroden-freie Ventrikelstimulation über einen katheterinterventionell implantierbaren Herzschrittmacher ist auch bei jungen Erwachsenen mit einem angeborenen Herzfehler möglich; ungeklärt ist allerdings die Entfernung der Geräte bzw. die Reimplantation bei Erschöpfung der Batteriekapazität [33] in Anbetracht der Lebenserwartung der jungen Patienten.

8. Verlauf

Nachsorge

Kinder mit bradykarden Herzrhythmusstörungen bedürfen regelmäßiger ambulanter kinderkardiologischer Kontrolluntersuchungen und solche mit Schrittmachern zusätzlich regelmäßiger Schrittmacherkontrollen (alle 6 Monate). Das endo- oder epikardiale Schrittmachersystem allein bedeutet keine Indikation für eine Endokarditisprophylaxe oder Antikoagulation. Nach der Schrittmacherimplantation sollten die linksventrikulären Dimensionen und die Pumpfunktion in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um eine Einschränkung der Herzleistung infolge einer durch maternale Antikörper vermittelten Autoimmunerkrankung bzw. eine Schrittmacher-assoziierte Dyssynchronie zeitgerecht zu erkennen [20, 44]. Während der Wachstumsphase muss abhängig von der Wachstums-dynamik und der Elektrodenreserve eine regelmäßige Röntgenkontrolle des Schrittmachersystems erfolgen. Zur MRT-Tauglichkeit eines Schrittmachersystems (Generator und Elektrode) siehe Produktbeschreibung/Schrittmacherausweis. Der durchführende Arzt/in der MRT-Untersuchung trägt die Verantwortung.

Eletrodenprobleme sind im Kindesalter häufig. Besonders betroffen sind die epikardiale Elektrodensysteme. In retrospektiven Studien hatten nach 10 Jahren 36 bzw. 39% der Patienten mit epikardialen Systemen eine Revision der Systeme benötigt gegenüber 5% der Patienten mit einem transvenösen Herzschrittmachersystem [30, 42]. Bei den epikardialen Systemen war die häufigste Ursache für das Elektrodenversagen ein Reizschwellenanstieg bzw. ein kompletter Verlust der Stimulation.

Elektrodenprobleme können für die jungen Patienten lebensbedrohlich sein. Eine frühzeitige Erkennung kann für die Schrittmacher-abhängigen Patienten lebensrettend sein. Die telemedizinische Überwachung der Herzschrittmachersysteme hat zu einer verbesserten Überwachung und Sicherheit für die Patienten geführt [31].

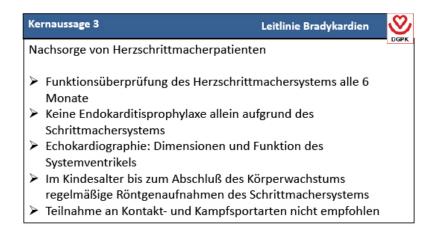
Sport, Belastbarkeit und Reise

Kontakt- und Kampfsportarten sollten von Schrittmacher-abhängigen Patienten vermieden werden. Auf einen ausreichenden Schutz der Generatortasche sollte generell geachtet werden.

Entsprechende Hinweisschilder auf Flughäfen bei den Sicherheitskontrollen sind zu beachten. Im Übrigen sind die Limitationen durch die Grunderkrankung zu beachten (siehe auch Leitlinie Sport bei angeborenen Herzfehlern der DGPK).

EMAH und Schwangerschaft

Erwachsene mit einem angeborenen Herzfehler und einem Herzschrittmacher sollen in einer Institution mit entsprechender Expertise betreut werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist durch die Grunderkrankung determiniert.



Prävention

Eine spezifische Prävention gibt es nicht. Die Möglichkeiten zur genetischen Beratung und zur pränatalen Diagnostik einschließlich der fetalen Echokardiographie bei fetalen Bradykardien sollten genutzt werden mit dem Ziel einer eventuellen transplanzentaren Behandlung und Entbindung in einem spezialisierten Zentrum.

9. Durchführung der Diagnostik und Therapie

Durchführung durch eine Ärztin/einen Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie bzw. bei Erwachsenen eine(n) EMAHzertifizierte(n) Ärztin/Arzt. Der Erwerb der Sachkunde Herzschrittmacher im Kindesalter wird empfohlen.

Die pränatale Diagnostik und Beratung sollte durch eine/n DEGUM II/III qualifizierten Pränatalmediziner/in in Kooperation mit einem/r Kinderkardiologen/in durchgeführt werden.

Therapeutische Maßnahmen obliegen der Verantwortung einer Ärztin/eines Arztes für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunktbezeichnung Kinderkardiologie, eines Herzchirurgen mit Zertifikat "Chirurgie angeborener Herzfehler" bzw. bei Erwachsenen eines(er) EMAH-zertifizierten Ärztin/Arztes.

Tabelle 1: Herzfrequenzspektrum im Ruhe-EKG in Abhängigkeit vom Lebensalter [8]

Alter	Herzfrequenz		
	(/min)		
<1 Tag	93-154 (123)		
1-2 Tage	91-159 (123)		
3-6 Tage	91-166 (129)		
1-3 Wochen	107-182 (148)		
1-2 Monate	121-179 (149)		
3-5 Monate	106-186 (141)		
6-11 Monate	109-169 (134)		
1-2 Jahre	89-151 (119)		
3-4 Jahre	73-137 (108)		
5-7 Jahre	65-133 (100)		
8-11 Jahre	62-130 (91)		
12-15 Jahre	60-119 (85)		

2.-98. Percentile (Mittelwert)

Tabelle 2: Herzfrequenzspektrum im Langzeit-EKG in Abhängigkeit vom Lebensalter [40]

Table 1. Average minimal and mean HR, maximal RR-interval and the corresponding p-values in the different age and gender groups with the standard deviation (SD) given in brackets.

Age		Min. HR (BPM)			Mean HR (BPM)			Max. RR (s)		
	n	M	F	p	M	F	p	M	F	p
0-1	M = 39, F = 30	83 (12)	81 (12)	0.46	132 (12)	135 (14)	0.46	0.90 (0.19)	0.91 (0.15)	0.68
>1-5	M = 33, F = 28	63 (9)	63 (11)	0.96	109 (14)	108 (15)	0.83	1.13 (0.24)	1.14 (0.16)	0.88
>5-10	M = 51, F = 40	52 (7)	54 (6)	0.068	89 (11)	93 (8)	0.026	1.34 (0.17	1.28 (0.18)	0.096
>10-15	M = 72, F = 95	46 (5)	50 (7)	0.0001	79 (9)	85 (9)	0.0001	1.49 (1.9)	1.38 (0.18)	0.0001
>15-20	M = 104, F = 124	42 (7)	46 (6)	0.0001	73 (9)	78 (10)	0.0001	1.65 (0.28)	1.50 (0.22)	0.0001

Min. HR = minimum heart rate; Mean HR = mean heart rate; Max. RR = maximum RR-interval; M = male; F = female; n = number of patients in the male/female group.