



universität
wien

M A G I S T E R A R B E I T

Titel der Magisterarbeit

„Die Inzidenz von Vorhofflimmern
im kardiologischen Anschlussheilverfahren“

Verfasserin

Verena Taraska

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, im Juli 2009

Studienkennzahl lt. Studienblatt: 066 826

Studienrichtung lt. Studienblatt: Magisterstudium Sportwissenschaft

Betreuer: Doz.A.o.Univ.-Prof. Dr. Peter Schmid

|

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	3
1 VORWORT	5
2 EINLEITUNG	6
3 DAS HERZ – ALLGEMEINE GRUNDLAGEN.....	7
3.1 ANATOMIE.....	9
3.1.1 Topographie.....	9
3.1.2 Äußere Form.....	10
3.1.3 Innenräume des Herzens.....	14
3.1.4 Herzklappen.....	16
3.1.5 Herzwandschichten.....	18
3.1.6 Herzkranzgefäße	20
3.1.7 Mechanik der Herzaktion.....	21
3.1.8 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem.....	23
3.2 ELEKTROPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN	24
3.2.1 Ruhepotential.....	25
3.2.2 Aktionspotential	26
3.2.3 Refraktärzeit.....	29
3.2.4 Einfluss des vegetativen Nervensystems.....	30
3.2.5 Mechanismen der Kontraktion.....	31
3.3 ENDOKRINE FUNKTION DES HERZENS.....	34
3.4 PATHOGENESE VON HERZRHYTHMUSSTÖRUNGEN	34
3.4.1 Störungen in der Erregungsbildung.....	35
3.4.2 Störungen in der Erregungsleitung.....	36
4 VORHOFFLIMMERN – EIN ÜBERBLICK	38
4.1 EPIDEMIOLOGIE	38
4.2 ENTSTEHUNG VON VORHOFFLIMMERN	40
5 MANAGEMENT VON VHF – WIE WIRD ES THERAPIERT	44
5.1 FREQUENZKONTROLLE.....	52
5.2 RHYTHMUSKONTROLLE	54
5.2.1 Kardioversion	55
5.2.2 Erhaltung des Sinusrhythmus.....	62
5.3 RHYTHMUS- VS. FREQUENZKONTROLLE	66
5.4 VORHOFFLIMMERN UND THROMBOEMBOLIERISIKO – ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE	70
5.4.1 Medikamente zur Vorbeugung einer Embolie.....	72
5.4.2 Blutungsrisiko	74

5.4.3	<i>Richtlinien der antithrombotischen Therapie</i>	76
5.4.4	<i>Transoesophagale Echokardiographie - TEE</i>	78
5.4.5	<i>Alternativen?</i>	80
5.5	ALTERNATIVE THERAPIEANSÄTZE – HYBRIDTHERAPIEN	81
5.5.1	<i>Katheterablation</i>	81
5.5.2	<i>Implantierbare Defibrillatoren und Schrittmacher</i>	90
6	EMPIRISCHE STUDIE - AUSWERTUNG DER DATEN AUS DEM REHABILITATIONS- UND KURZENTRUM BAD SCHALLERBACH	94
6.1	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNGEN	95
6.2	FORSCHUNGSKONZEPT	96
6.2.1	<i>Patienten</i>	96
6.2.2	<i>Statistische Vorgehensweise</i>	98
6.2.3	<i>Hypothesen</i>	99
6.3	ERGEBNISSE UND INTERPRETATION	103
6.3.1	<i>Bei welcher Begleiterkrankung tritt VHF häufiger auf?</i>	103
6.3.2	<i>Haben Bypassoperierte im Rehabilitationszentrum mehr VHF als jene, welche keiner Bypassoperation unterzogen wurden?</i>	106
6.3.3	<i>Wie verändern sich unterschiedliche Laborparameter im Laufe der Rehabilitation bei Patienten mit VHF? Gibt es hinsichtlich der Veränderung der Laborparameter im Laufe der Rehabilitation Unterschiede zu Patienten ohne VHF?</i>	108
6.3.4	<i>Besteht ein Unterschied in der maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen Flimmeranten und jenen Patienten die nicht unter VHF leiden?</i>	112
6.3.5	<i>Sind entsprechend der Größe des rechten Vorhofes bei Flimmeranten Unterschiede hinsichtlich der Laborparameter auszumachen?</i>	115
7	ZUSAMMENFASSUNG	116
8	LITERATURVERZEICHNIS	117
9	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	127
10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	128
11	TABELLENVERZEICHNIS	130
12	ANHANG	131
	ABSTRACT	131
	STATISTIK	133
	LEBENS LAUF	153

1 VORWORT

Diese Zeilen möchte ich nutzen, um denjenigen Personen meinen Dank auszusprechen, ohne deren Hilfe ich nicht angelangt wäre, wo ich jetzt bin, am Ende meines Studiums.

Mein besonderer Dank gilt Prim.Univ.-Prof. Dr. Peter Schmid, ärztlicher Leiter des Rehabilitations- und Kurzentrums Austria der Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter, für die Bereitschaft mir an seiner Klinik die Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit zu ermöglichen.

Herrn Oberarzt Dr. Robert Berent danke ich herzlich für die Bereitstellung des Themas und die hervorragende Betreuung, ebenso wie Uni.-Prof. Dr. Rochus Pokan, der mir als Betreuer am Institut für Sportwissenschaften rätlich zur Seite gestanden ist.

Mein aufrichtiger Dank gilt außerdem meiner Familie, vor allem meiner Mutter, meiner Großmutter und meinem Großvater. Ohne ihre Hilfe und Unterstützung, ohne den Rückhalt den ich durch sie erfahren habe wäre es mir nicht möglich gewesen zu studieren. Herzlichen Dank.

Abschließend vielen Dank an meine Freunde, die mich während dieser Jahre begleitet haben und mir in meinen schwierigen Zeiten zur Seite gestanden sind.

2 EINLEITUNG

Vorhofflimmern ist die mit Abstand weitest verbreitete Arrhythmie. Morbidität als auch Mortalität sind bei Präsenz dieser kardialen Rhythmusstörung deutlich erhöht, vornehmlich verursacht durch das, mit ihr einhergehende hohe Schlaganfall- und Embolierisikos. Das Vorkommen der Arrhythmie steigt unentwegt und zeigt insbesondere mit zunehmendem Lebensalter einen deutlichen Inzidenzanstieg.

Trotz merklicher Fortschritte in der Erforschung von Vorhofflimmern (VHF), ist die dem Flimmern zugrunde liegende Pathophysiologie noch nicht gänzlich geklärt. Die mit der Erkrankung verbundenen Effekte sind hingegen weitgehend bekannt. Vorhofflimmern bewirkt vor allem Veränderungen hinsichtlich der hämodynamischen Eigenschaften. Die Auswirkungen reichen von einem Verlust der mechanischen atrialen Kontraktion, bis hin zu viel zu schnellen Ventrikelfrequenzen.

Patienten mit Vorhofflimmern sind eine sehr inhomogene Gruppe. Die Krankheit wird unter anderem mit Hypertonie, Klappenerkrankungen, Herzerkrankungen, oder Hyperthyreose in Verbindung gebracht, kann aber auch ohne jegliche Abnormalitäten auftreten. Der wichtigste Faktor der die Entstehung begünstigt ist jedoch das Alter. Vorhofflimmern ist relativ unüblich bei Personen, jünger als 50 Jahre. Das Risiko es zu entwickeln verdoppelt sich mit jeder fortschreitenden Lebensdekade. 9% aller über 80 Jährigen sind davon betroffen. Jeder vierte über 40 Jahre wird im Laufe seines Lebens VHF entwickeln. Angesichts der demographischen Entwicklung wird es innerhalb der nächsten Jahre zu einem dramatischen Anstieg der Prävalenz von VHF kommen.

Nicht selten läuft VHF ohne jegliche Symptomatik ab, jedoch berichten zwei Drittel aller Patienten von einem starken Einfluss den die Arrhythmie auf ihr Leben ausübt und ihre Lebensqualität beträchtlich mindert.

Versucht man die Arrhythmie zu therapieren, ergeben sich immer wieder von neuem Komplikationen, die eine erfolgreiche Behandlung zunehmend schwierig gestalten, wenn nicht sogar unmöglich machen. VHF stellt eine signifikante, nicht zu unterschätzende stetig wachsende klinische und ökonomische Bürde dar.

3 DAS HERZ – ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

„Im Herz eines Menschen ruht der Anfang und das Ende aller Dinge“

Lew Nikolajewitsch Graf Tolstoi

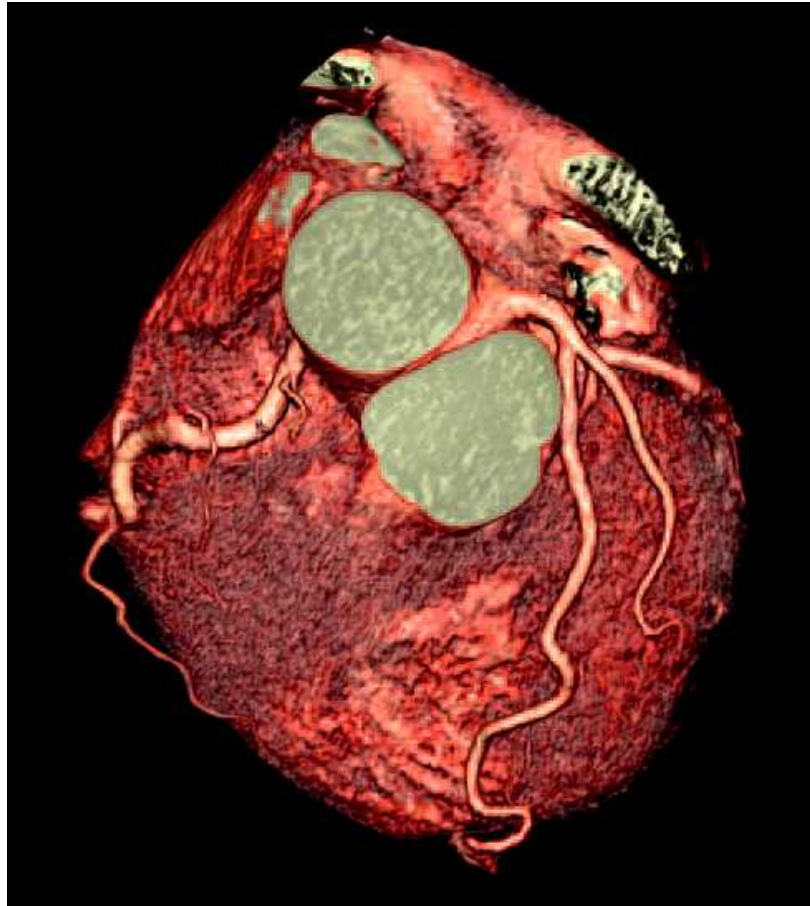


Abbildung 1: CT-Angiographie der Koronarien; nach Siemens AG, Medical Solutions.

Das Herz (Cor) ist ein muskuläres Hohlorgan, eine Muskelpumpe, die das Blut durch die Blutgefäße des Körpers befördert und dadurch die Durchblutung aller Organe sichert. Es hat die Form eines Kegels, dessen Basis nach rechts oben hinten, und dessen Spitze nach links unten vorne weist. Das Herz ist durch eine dicke, muskulöse Scheidewand, *Septum*, zweigeteilt. Jede Hälfte besteht aus einem Vorhof, *Atrium*, und einer Kammer, *Ventriculus*. Unabhängig vom Sauerstoffgehalt des Blutes werden als Schlagadern, *Arterien*, alle jene Gefäße bezeichnet, die vom Herzen wegführen und das Blut zu den Organen transportieren, und als Blutadern, *Venen*, alljenige die zum Herzen hinführen.

Die linke Herzhälfte nimmt das in den Lungen oxygenierte Blut über die Lungenvenen in ihren Vorhof auf, und pumpt es von der Kammer durch die Hauptschlagader, *Aorta*, in den Körperkreislauf (großer Kreislauf). Von der Aorta ausgehend fließt das Blut in verschiedene Teilkreisläufe, wo es im Kapillarnetz vom arteriellen in den venösen Schenkel übergeht. Über die Venen wird es schließlich herzwärts transportiert. Der rechte Vorhof nimmt das sauerstoffarme Blut über obere und untere Hohlvene aus dem Körper auf, leitet es durch die rechte Kammer und über die Lungenschlagader zum Gasaustausch in den Lungenkreislauf (kleiner Kreislauf). Dort wird es in den Alveolen der Lungenflügel wieder mit Sauerstoff angereichert.

Da der Gesamtgefäßwiderstand des Körperkreislaufs ungefähr fünfmal höher ist als jener des kleinen Kreislaufs, weist die linke Herzkammer eine deutlich stärkere Wanddicke auf, da sie eine entsprechend größere Arbeit gegen diesen Widerstand zu verrichten hat.

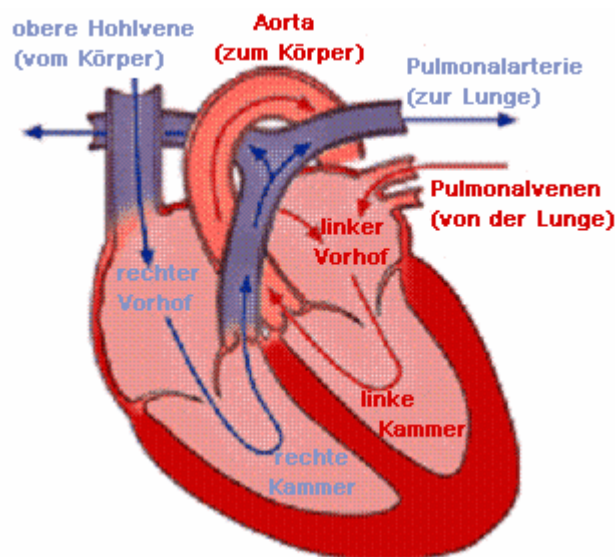


Abbildung 2: Darstellung von Lungen- und Körperkreislauf

Der Herzmuskel selbst wird von den Herzkranzarterien, die von der Aorta abzweigen, mit Blut versorgt. Dieses wird über die Herzvenen wieder ins rechte Atrium zurückgeleitet.

Die Größe des Herzens hängt unter anderem vom Geschlecht, Alter und Trainingszustand des Individuums ab. Das gesunde Herz wiegt circa 0,5% des Körpergewichts. Bei Dauerbelastungen reagiert es mit einer Vergrößerung von bestehenden Herzmuskelzellen.

Ist die Schwelle des *kritischen Herzgewichts* von ungefähr 500g erreicht, können die den Muskel versorgenden Koronarien nicht mehr gleichermaßen mitwachsen. Somit entsteht ein Ungleichgewicht und das Risiko einer Mangelversorgung des vergrößerten Herzens mit Sauerstoff ist gegeben.

3.1 Anatomie

3.1.1 Topographie

Das Herz liegt, eingebettet im Herzbeutel, *Perikard*, innerhalb der *Cavitas Pericardiaca*, der Perikardhöhle. Das Perikard umhüllt das Herz, sowie die herzbasisnahen Gefäße. Sein äußerer Anteil, *Pericardium fibrosum*, ist an mehreren Stellen mit den ihn umgebenden Strukturen verwachsen und sichert somit die Position des Herzens im Thorax. Die innerste Schicht, *Pericardium serosum*, schlägt am Abgang der großen Blutgefäße in das *Epikard* um, das dem Herzen direkt aufliegt. Zwischen Perikard und Epikard liegt ein kapillärer, mit ungefähr 15 – 20 ml seröser Flüssigkeit gefüllter Spalt, der reibungsarme Verschiebungen des Herzens während seiner Pulsation im Beutel ermöglicht.

Herz samt Perikard liegen im Mediastinum, dem mittelständigen Bindegewebsraum im Thorax. Kranial geht das Mediastinum kontinuierlich in den Eingeweideraum des Halses über. Die Luftröhre teilt sich oberhalb des Herzens in ihre zwei Hauptbronchien, *Bifurcatio tracheae*, deren linker Ast vom Aortenbogen überquert wird.

Das Herz liegt zum Teil unmittelbar der vorderen Brustwand, sprich dem Sternum auf. Kaudal grenzt es an das Zwerchfell, welches mit dem Herzbeutel verwachsen ist. Seitlich wird es von linker und rechter Lunge umgeben, nur getrennt durch parietale und viszerale Pleura. Der Pleuraspalt schiebt sich von beiden Seiten vor das Herz und bedeckt dessen seitliche Teile. Je nach Atemlage schiebt sich in diesen Spalt mehr oder weniger Lungengewebe.

Bei normaler Position des Herzens liegen zwei Drittel seiner Masse links der Mittellinie. Die obere Herzbasis reicht nach rechts etwa zwei Zentimeter über den rechten Brustbeinrand hinaus, unten in Höhe des fünften Intercostalraums kommt die Herzspitze knapp an eine gedachte senkrechte Linie, die durch die Mitte des linken Schlüsselbeins verläuft (*Medioklavikularlinie*).

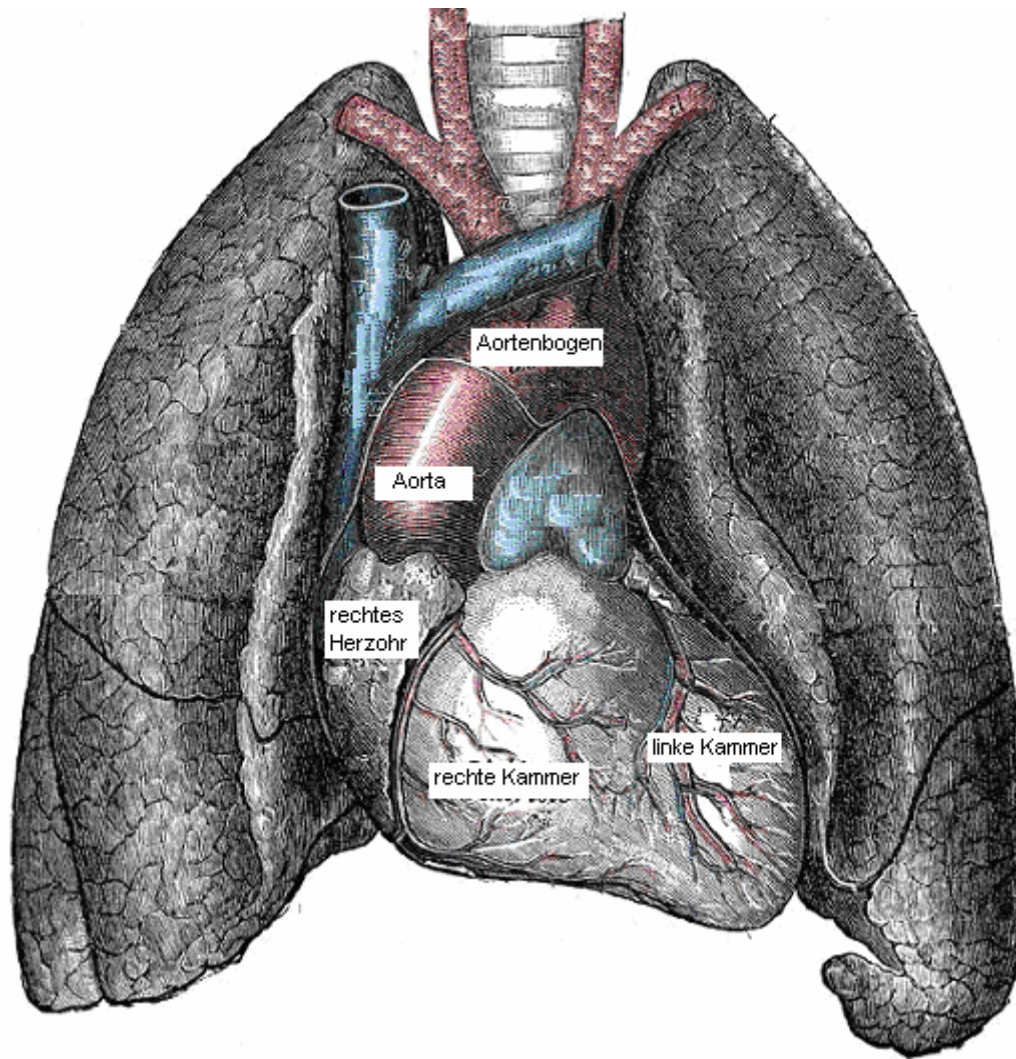


Abbildung 3: Lage des Herzens im Thorax; nach Gray H.

3.1.2 Äußere Form

3.1.2.1 Ventrale Ansicht

Betrachtet man das Herz in seiner natürlichen Lage von ventral, sieht man auf die konvexe *Facies sternocostalis*, die gegen die vordere Brustwand gerichtet und rechts und links von der Lunge überlagert wird. Gebildet wird sie von der Vorderwand der rechten Kammer und einem kleinen Teil der Wand der linken Kammer. Die linke Kammer läuft nach links in die Herzspitze, *Apex cordis*, aus. Die Oberfläche ist von einer dünnen, spiegelnden, serösen Haut überzogen, dem viszeralen Blatt des Herzbeutels, *Lamina visceralis pericardii* (*Epikardium*). Es setzt sich auf den Anfangsteil der großen Gefäße fort und geht hier in das

parietale Blatt des Herzbeutels, *Lamina parietalis pericardii* (*Pericardium*) über. Der Herzbeutel wird rechts und links von der Pleura umgriffen.

Die Grenze zwischen den Ventrikeln wird durch eine Furche gebildet, *Sulcus interventricularis anterior*. In dieser, mit Fettgewebe ausgekleideten Rinne liegt der *Ramus interventricularis anterior*, ein Ast der linken Herzkranzarterie, und die ihn begleitende Herzvene. Der Sulcus läuft nach unten in die seichte, rechts der Herzspitze gelegene *Incisura apicis cordis* aus.

Die Kranzfurche, *Sulcus coronarius*, trennt die Vorhöfe von den Kammern. Auch diese Furche wird durch Fettgewebe und Herzkranzgefäße ausgefüllt. Der dünnwandige rechte Vorhof nimmt von oben die *V. cava superior* auf. Die *V. cava inferior* ist bei der Ansicht von ventral verborgen. Das *Atrium dextrum* ist durch den leichten *Sulcus terminalis* gegen das rechte Herzohr, *Auricula dextra*, eine Aussackung des rechten Vorhofes, abgesetzt. Das rechte Herzohr füllt den Raum zwischen der oberen Hohlvene und dem aufsteigenden Ast der Aorta aus.

Die Kontur der linken Herzhälfte wird von einem kleinen Teil des linken Herzohres, *Auricula sinistra* gebildet. Es füllt den Winkel zwischen *Truncus pulmonalis*, dem Stamm der Lungenarterie, und dem linken Ventrikel aus.

Bei Betrachtung der vorderen Seite des Herzens wird deutlich, dass der *Truncus pulmonalis* vor der Aorta liegt die aus dem linken Ventrikel entspringt. Diese beiden Gefäße sind spiralig umeinander gewunden. Der aufsteigende Anteil der Aorta, *pars ascendens*, geht in den Aortenbogen, *Arcus aortae*, über, mit welchem die Vergabelung des *Truncus pulmonalis* in die *A. pulmonalis sinistra et dextra* verdeckt wird. Die *A. pulmonalis sinistra* ist außerhalb des Herzbeutels durch das *Lig. Arteriosum*, den Rest des fetalen *Ductus arteriosus* (*beschreiben was er macht*)!! (*botalli*) mit dem Aortenbogen verbunden.

Unterhalb der linken Lungenarterie kommen die linken Lungenvenen, *Vv. Pulmonales sinistrae*, zum Vorschein. Aus dem Aortenbogen entspringen Gefäße für Kopf und Arm, *Truncus brachiocephalicus*, mit *A. subclavia dextra*, *A. carotis communis sinistra* und *A. subclavia sinistra*.

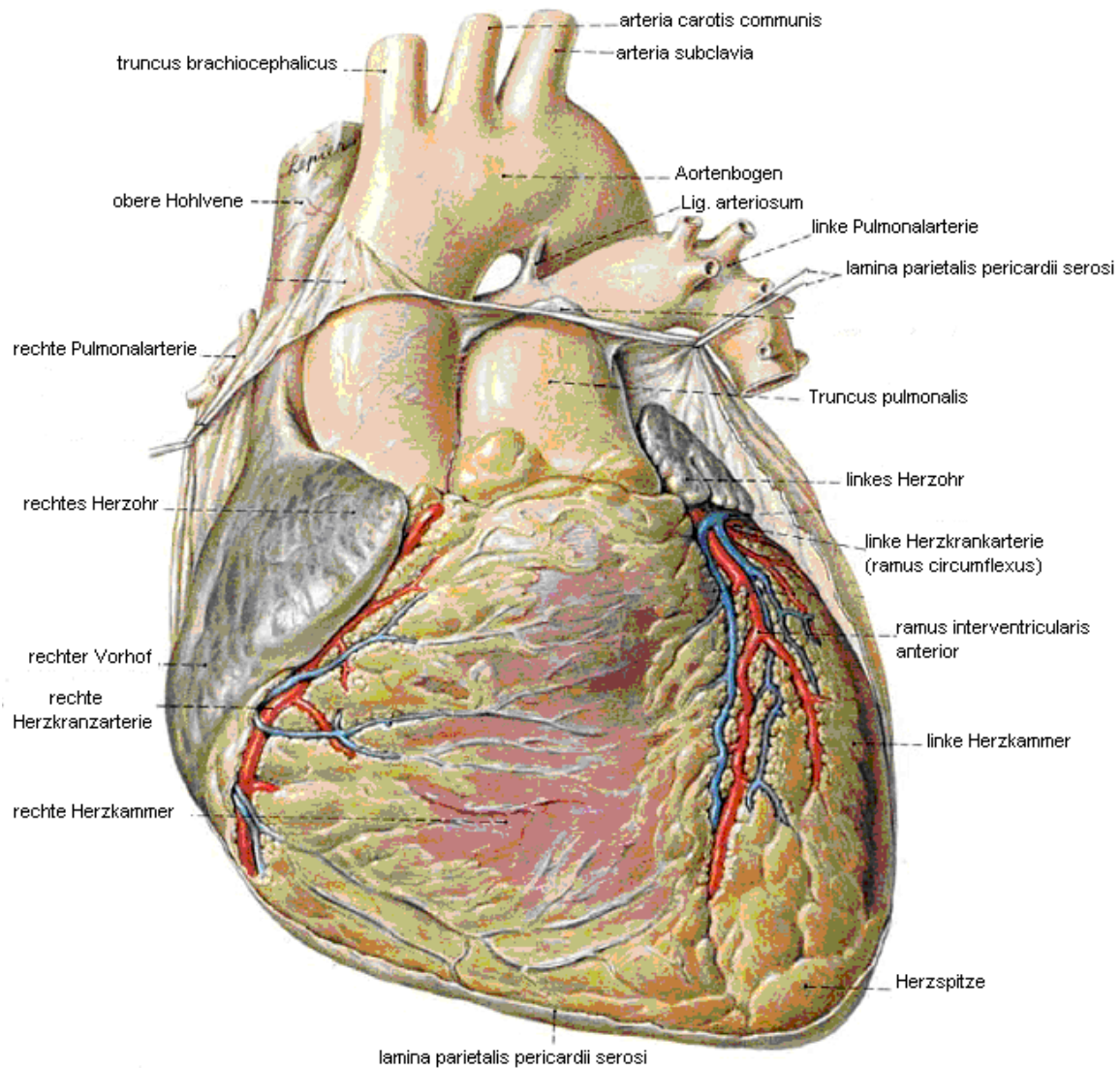


Abbildung 4: Ventralansicht des Herzens; nach Sobotta, 1982

3.1.2.2 Dorsale Ansicht

Die flache Rückfläche des Herzens, *Facies diaphragmatica*, liegt mit ihrer größeren Unterfläche dem Zwerchfell auf und ist deshalb nur von kaudal vollständig zu überblicken. Diese Facies wird hauptsächlich vom linken Ventrikel eingenommen, der von seinem Atrium durch den *Sulcus coronarius* getrennt wird, wo der venöse *Sinus coronarius* und ein Ast der linken Herzkranzarterie laufen. Von dieser Ansicht aus wird der rechte Ventrikel, der von der linken Herzkammer bei dorsaler Ansicht durch den *Sulcus interventricularis posterior* getrennt wird, kaum überblickt. Lediglich eine schmale Zone des rechten Ventrikels und das Atrium dextrum, im Bereich der *V. cava inferior*, ruhen auf dem Zwerchfell.

Im nahezu senkrecht stehenden Vorhof der rechten Herzhälfte überblickt man die Einmündungen der *V. cava superior et inferior*. Der linke Vorhof liegt horizontal und nimmt die rechten und linken Lungenvenen auf. An der Hinterwand des linken Atriums ist die Schnittkante des Herzbeutels zu erkennen. Über dem linken Vorhof gabelt sich der Truncus pulmonalis auf, der vom Aortenbogen überquert wird, welcher bereits zuvor seine drei Hauptstämme entlassen hat. Nachfolgend geht die Hauptschlagader in ihren absteigenden Teil, *Pars descendens aortae*, über.

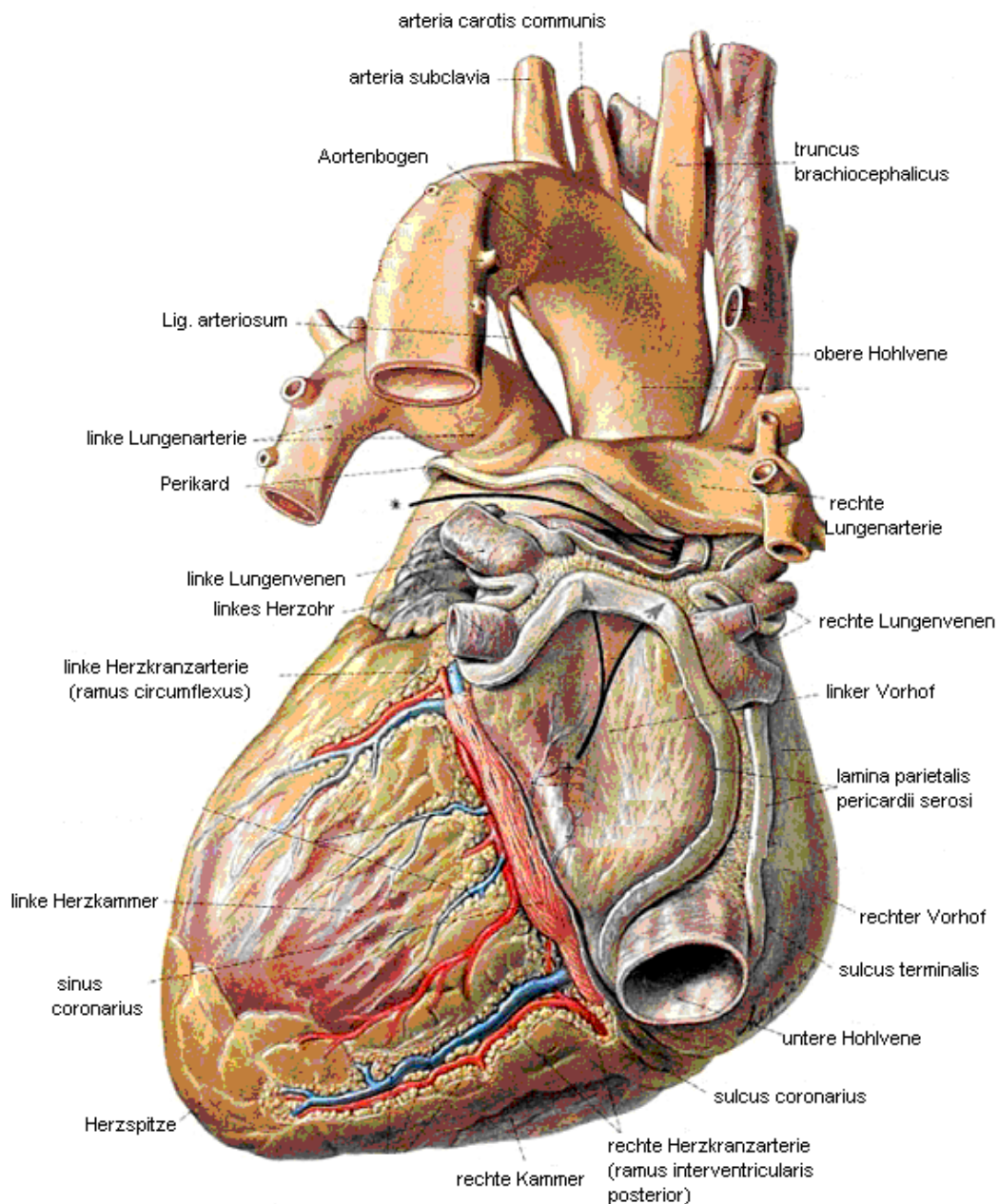


Abbildung 5: Herzansicht von dorsal; nach Sobotta 1982

3.1.3 Innenräume des Herzens

Das Herz wird durch eine Scheidewand und durch einen Klappenapparat an der Vorhof-Kammergrenze in vier Räume, die beiden Vorhöfe und die beiden Kammern, unterteilt. Das *Septum interventriculare*, die *Kammerscheidewand*, stellt in seinem größeren unteren Teil eine kräftige Muskelplatte dar. Oberhalb der Kammergrenze geht es in das *Septum interatriale*, die *Vorhofscheidewand* über. Von außerhalb betrachtet entspricht die Scheidewand dem Verlauf des *Sulcus interventricularis*.

3.1.3.1 Rechter Vorhof

Der rechte Vorhof nimmt das Blut der *V. cava superior* und *-inferior* sowie das des *Sinus coronarius* auf. Er gliedert sich in einen hinteren Abschnitt, in den die beiden Hohlvenen münden, und in einen vorderen Abschnitt, der in ventraler Richtung in das *rechte Herzohr* übergeht. In diesem entspringt die Herzmuskulatur in Form von kleinen Bälkchen, *Mm. Pectinati*, die senkrecht auf die *Crista terminalis*, eine Muskelleiste, zustreben. Von außen gesehen befindet sich an der Stelle der Crista eine leichte Vertiefung, *Sulcus terminalis*.

Der zwischen den Mündungen der beiden Hohlvenen gelegene hintere Atriumsabschnitt, *Sinus venarum cavarum*, ist glattwandig und durch die gegen das Lumen vorspringende *Crista terminalis* gegen den ursprünglichen Vorhof abgesetzt.

Von den drei in den rechten Vorhof mündenden Venen besitzt sowohl die Mündung der unteren Hohlvene eine sichelförmige Klappe, *Valvula v. cavae inferioris (Eustachii)*, als auch das Ostium des Sinus coronarius, *Valvula sinus coronarii (Thebesii)*. Die Valvula der unteren Hohlvene leitet in der Embryonalzeit das Blut der Vene durch das in der Vorhofscheidewand gelegene *Foramen ovale* hindurch und somit direkt in das linke Atrium. Dadurch wird eine Umgehung des Lungenkreislaufs ermöglicht. Strömt nach der Geburt das Blut, welches mit dem ersten Atemzug in die Lunge gesaugt wird in den linken Vorhof zurück, wird durch den vorherrschenden Überdruck das Foramen geschlossen. Ist die *Valvula foraminis ovalis* zu kurz, bleibt das Loch funktionell offen und es kommt aufgrund der Durchmischung des venösen mit dem arteriellen Blut, zu Kreislaufstörungen die verschieden schwere Formen annehmen können.

Postnatal findet sich anstelle des Foramen in der atrialen Scheidewand eine Vertiefung, *Fossa ovalis*, die von einem Limbus, einer Randwulst umsäumt wird.

Über die Valvula sinus coronarii wird der größte Teil des Rückflusses des desoxygenierten Blutes aus dem Herzen selbst, zurück in den Vorhof geleitet. Der verbleibende Teil läuft über feinste Herzvenen in das rechte Atrium.

3.1.3.2 Rechte Kammer

Zwei Muskelleisten teilen den Innenraum des rechten Ventrikels in eine posteroinferior gelegene Einflussbahn und eine anterosuperior gelegene Ausflussbahn. Die relativ dünne Wand hat nur den geringen Widerstand im Lungenkreislauf zu überwinden. Zahlreiche netzförmig angeordnete Muskelzüge springen besonders im Bereich der Einstromungsbahn, die von der Vorhofkammeröffnung zur Herzspitze läuft, gegen das Innere vor. Die Ausströmungsbahn ist glattwandiger. Oberhalb der Muskelleiste, *Crista supraventricularis*, wird sie als *Conus arteriosus* bezeichnet. Er lenkt den Blutsrom zur Öffnung der Pulmonalklappe, *Ostium trunci pulmonalis*.

Die rechte Kammer enthält das Blut aus dem Vorhof durch das *Ostium atrioventriculare dextrum*, an dessen Rande die drei Klappen, *Cuspes*, der Trikuspidalklappe entspringen.

3.1.3.3 Linker Vorhof

Der überwiegend glattwandige Innenraum des linken Atriums ist ein wenig kleiner als der des Rechten. Ein großer Teil dieses Binnenraumes wird beiderseits von zwei Lungenvenen, *Vv. Pulmonales* eingenommen, an denen keine Klappen liegen. Das arterialisierte Blut wird schließlich durch das *Ostium atrioventrikulare sinistrum* in die linke Kammer weitergeleitet.

Nach ventral geht der linke Vorhof in das *Auricula sinistra*, das linke Herzohr über, welches zur Vorderfläche des Herzens weist und in dessen Lumen kleine *Mm. Pectinati* ragen.

3.1.3.4 Linke Kammer

Auch der linke Ventrikel wird in eine Einfluss- und Ausflussbahn gegliedert. Die Muskelwand des *Ventriculus sinister* ist durch eine besonders kräftige Wand ausgezeichnet, die gegen den starken Widerstand des Körperkreislaufs ankommen muss

und deshalb ungefähr dreimal so dick ist wie die Wand des rechten Ventrikels. Ein engmaschiges Netz von bälkchenförmig angeordneten Herzmuskelsträngen, *Tarbeculae carnae*, springt gegen den Innenraum vor. Aus diesem erheben sich zwei kräftige Papillarmuskel (*anterior* und *posterior*), die über ihre Sehnenfäden, *Chordae tendineae*, an den Segeln der Bicuspidalklappe haften.

Entlang der Kammerscheidewand führt die Ausflussbahn zur Aorta, an deren Ursprung die *Valva aortae* liegt, die wie die Pulmonalklappe von drei halbmondförmigen Taschenklappen gebildet wird.

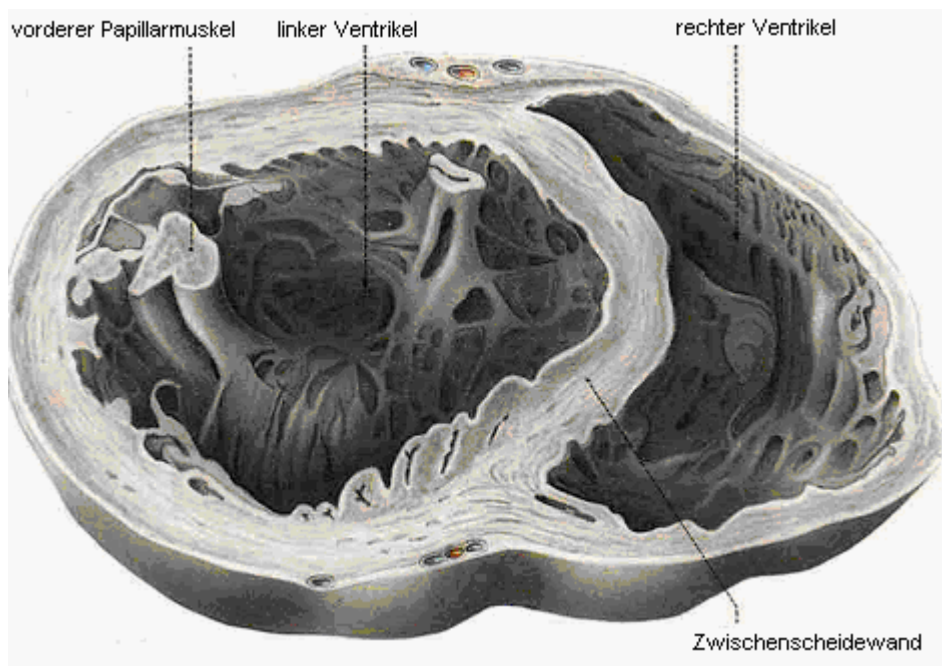


Abbildung 6: Rechter und linker Ventrikel; nach Rauber/Kopsch, 1987

3.1.4 Herzklappen

Das Herz verfügt über vier Klappen die dafür sorgen, dass das Blut nur in eine Richtung fließt, von den Vorhöfen zu den Herzkammern und von den Ventrikeln heraus in die entsprechende Arterie. Alle Herzklappen liegen etwa in einer Ebene, der *Ventilebene*. In der Ventilebene verdichtet sich das umgebende Bindegewebe zum *Herzskelett*. Es trennt die Muskulatur der Vorhöfe von den Kammern. An der Stelle wo Aortenklappe, Trikus- und Bikuspidalklappe zusammentreffen, erfährt das Bindegewebe die stärkste Verdichtung.

Die Ostien der Taschenklappen werden von zwei unvollständigen Faserringen umgeben, die den Segeln der Klappen als Ursprung dienen. Die Pulmonalklappe hat keinerlei Verankerung am Herzskelett.

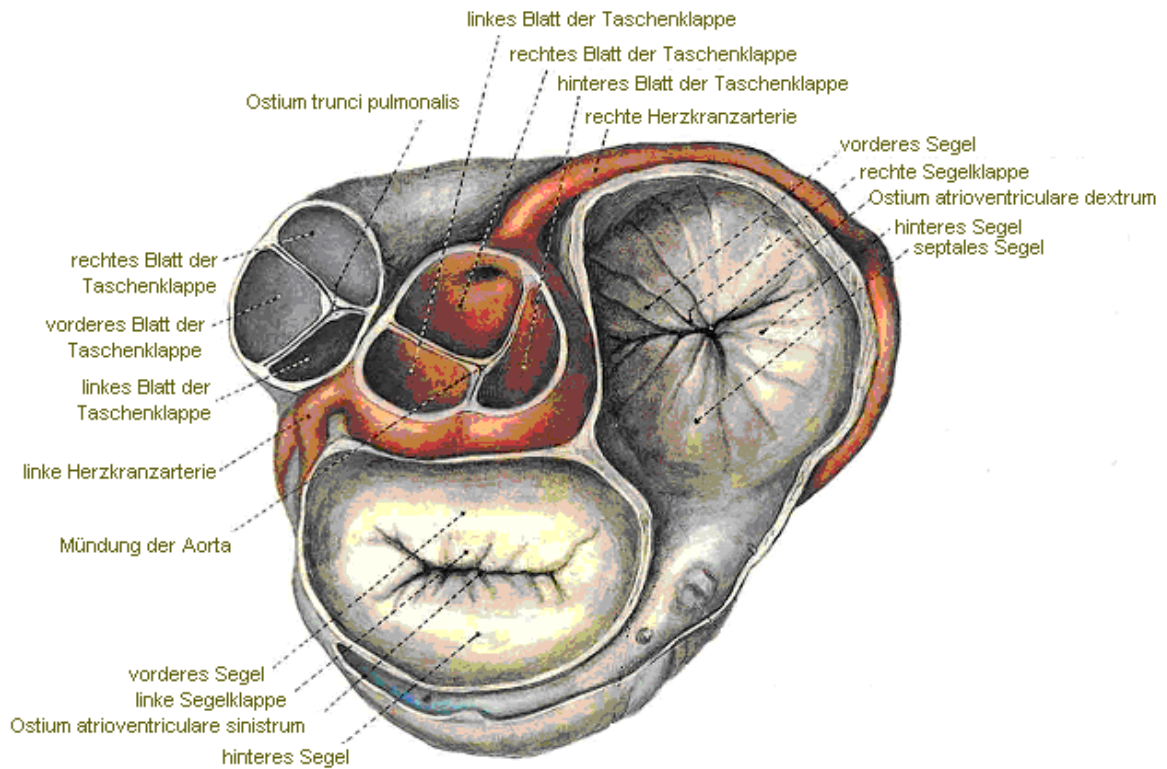


Abbildung 7: Herzklappenebene; nach Rauber/Kopsch, 1987.

3.1.4.1 Segelklappen - Atrioventrikularklappen

Die zwei Segelklappen befinden sich auf jeder Herzseite zwischen Vorhof und Kammer. Sie bestehen aus einer Bindegewebsplatte, die beidseits von Endokard überzogen ist und keine Blutgefäße enthält. Die Vorhoffläche der Segel ist glatt, von der Unterseite entspringen zähe Sehnenfäden von den Rändern die zu den Papillarmuskeln führen. Der komplizierte Befestigungsapparat der Segel durch ihre Papillarmuskeln verhindert bei Kontraktion der Herzkammern, dass die Segelklappen in den Vorhof zurückschlagen und so das Blut von den Kammern in den Vorhof zurückströmt.

Trikuspidalklappe

Die Klappe besteht aus dreieckigen Gewebelappen, *Cuspis anterior, posterior, septalis*, den sogenannten Segeln, zwischen welchen kleinere Verbindungssegeln liegen, die nicht bis zum Anulus fibrosus reichen. Sie bildet ein Ventil zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel.

Bikuspidalklappe

Die zweizipflige Mitralklappe verhindert den Rückfluss des Blutes von der linken Kammer in das linke Atrium. Sie ähnelt in ihrer Form einer Bischofsmütze, *Mitra*, daher der Name. Sie besitzt ein medial vorne, und ein lateral hinten gelegenes großes Segel, sowie zwei kleine, die ebenso keine Verbindung zum Faserring aufweisen. Das vordere Segel der Mitralklappe geht an seinem Ursprung in die Aortenwand über und trennt die Einfluss- von der Ausflussbahn.

3.1.4.2 Taschenklappen - Semilunarklappen

Diese Klappen von Truncus pulmonalis und Aorta liegen an den Ausgängen der Herzkammern. Sie sind aus je drei, nahezu gleich großen Klappen zusammengesetzt. Der Ansatz der Taschenklappen ist bogenförmig, die Arterienwände sind im Bereich der Klappen dünn und zu einem *Sinus* ausgebuchtet. Die Pulmonalklappe befindet sich dort wo Blut aus der rechten Kammer in die Lungenarterie gepresst wird, während sich die Aortenklappe am Ausgang der linken Herzkammer befindet.

In der Kammerdiastole, während die Blutsäule im Truncus pulmonalis und in der Aorta Druck auf die Gefäßwand ausübt, werden die Taschen entfaltet, das Ventil wird geschlossen. In der Kammerystole werden die Taschenränder durch den höheren Druck im vorgeschalteten Ventrikel voneinander entfernt.

3.1.5 Herzwandschichten

Drei verschiedenartige Schichten bauen die Wand des Herzens auf. Das *Epikard* wird von einer dünnen Bindegewebslage gebildet unter der sich eine Fettschicht, *Tela subepicardia*, befindet, durch die Unebenheiten an der Herzwand ausgeglichen werden. Innerhalb dieser verlaufen die Herzkranzgefäße.

Das *Myokard* besteht aus einzelnen Muskelzellen, die eine der Skelettmuskulatur gleichartige Querstreifung aufweisen. Doch ist es spezialisiertes Muskelgewebe welches ein Raumnetz bildet, das am Herzskelett entspringt und ansetzt. Es bildet zelluläre End-zu-Endverbindungen, *Glanzstreifen*, und bestimmt überwiegend die Dicke der Herzwand.



Abbildung 8: Herzmuskelfaser; nach Andres 2004.

Das muskelschwache Vorhofmyokard teilt sich in eine oberflächliche und eine tiefe Schicht. Letztere ist mit ihren schlingenförmigen und zirkulären Muskelzügen charakteristisch für jeden einzelnen Vorhof.

Die Kammermuskulatur lässt sich in drei Muskelschichten einteilen, eine äußere subepikardiale, eine mittlere und eine subendokardiale Muskelschicht, welche jede für sich ihre eigenen Verlaufsrichtungen verfolgen.

Myokardiale Muskelfasern sind nicht regenerationsfähig. Langanhaltende Mangelversorgung führt zu Ischämie und anschließender Nekrose, wodurch bindegewebige Narben entstehen.

Das *Endokard* kleidet das Herz als einschichtige Endothelzellschicht vollständig aus. Die Herzklappen stellen dabei besondere Differenzierungen des Endokards dar.

3.1.6 Herzkranzgefäße

Aus dem Anfangsteil der Aorta entspringen die Koronararterien als ihre ersten Äste. Als *Vasa privata*, jene Blutgefäße deren Aufgabe die Ernährung des Herzmuskels ist, versorgen sie diesen mit sauerstoffreichem Blut. Zusammen mit einem dicht unter der Oberfläche gelagertem Kapillarnetz und den Herzkranzvenen, die größten Teils im *Sinus coronarius* zusammenlaufen und in den rechten Vorhof münden, bilden sie den kurzen Koronarkreislauf.

Die Hauptstammgefäße, *Arteria coronaria dextra et sinistra*, entspringen im *Sinus aortae* der rechten und linken Taschenklappe und verlaufen oberflächlich im subepikardialen Fettgewebe.

Die *RCA*, *Right Coronary Artery*, versorgt in den meisten Fällen den rechten Vorhof, das Erregungsbildungssystem, den größten Teil des rechten Ventrikels, den dorsalen Teil des Kammerseptums sowie die angrenzende *Facies diaphragmatica*. Nach Überlagerung des rechten Herzohres gibt sie den *Ramus marginalis dexter* ab, um nachfolgend in den *Sulcus interventricularis posterior* den *Ramus interventricularis posterior* zu entlassen.

Die *LCA*, *Left Coronary Artery*, teilt sich nach dem linken Herzohr in den *Ramus interventricularis anterior* (*RIVA*, oder *LAD* = **L**eft **A**nterior **D**escending), der im *Sulcus interventricularis anterior* herzsipitenswärts zieht, und in den *Ramus circumflexus* (*RCX*), der nach dorsal läuft. Ihr Versorgungsgebiet umfasst den ventralen Teil des Kammerseptums, sowie das hier lokalisierte Erregungsleitungssystem (His-Bündel), die Vorderwand des rechten Ventrikels, den linken Vorhof und den linken Ventrikel mit Ausnahme der Region um den *Sulcus interventricularis posterior*.

Die *Koronarvenen* laufen in Begleitung der Arterien zum hinteren Teil des *Sulcus coronarius* und dringen durch den *Sinus coronarius* in das rechte Atrium ein. Die *Vv. interventricularis anterior*, - *cardiaca magna*, -*media* und -*parva* führen ungefähr zwei Drittel des sauerstoffarmen Blutes durch die Eintrittsstelle des Sinus. Der Rest gelangt über kleinere Venen direkt in die Innenräume des Herzens.

In der Systole werden die Koronararterien von der angespannten Kammermuskulatur zusammengepresst, der Koronarvenen werden entleert. Die Blutversorgung des Myokards findet folglich nur in der Diastole statt.

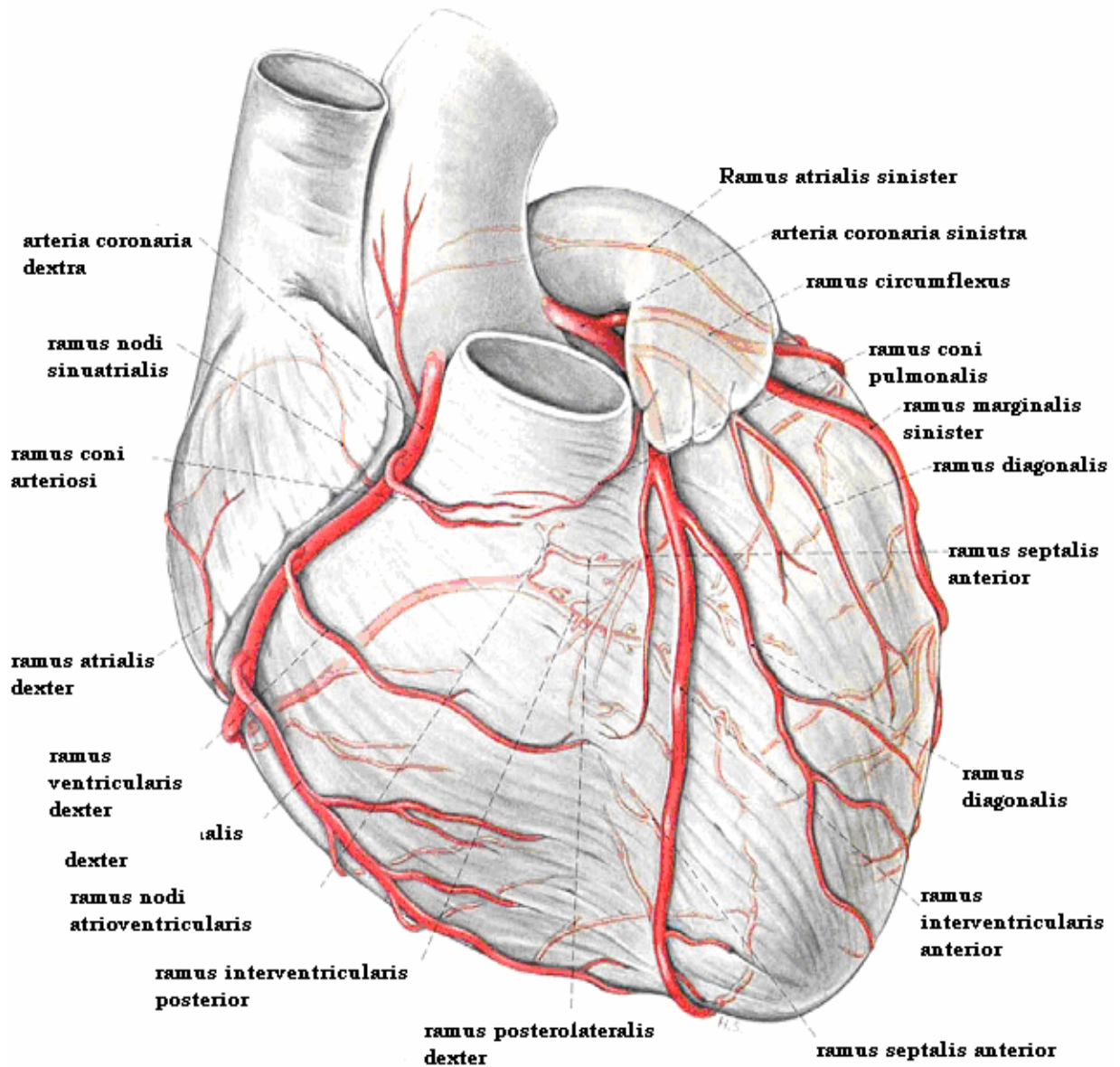


Abbildung 9: Blutversorgung des Herzens; nach Sobotta, 1982

3.1.7 Mechanik der Herzaktion

Zeit lebenslang läuft unsere Herzaktion als sich wiederholender, zweiphasiger Zyklus ab, Systole und Diastole. Ausschlaggebend für die Mechanik der Herzaktion ist das Herzskelett.

Die Herzspitze ist im gesamten Verlauf der Herzaktion relativ fixiert und bewegt sich kaum. Das Blut wird in der Systole, der *Anspannungsphase*, aus den Ventrikeln in Aorta und Truncus pulmonalis ausgeworfen und damit gleichzeitig der Vorhof vergrößert. Bei Auswurf dieses *Schlagvolumens* kommt es anfangs zu einem steilen Druckanstieg in den Kammern, da in dieser *isovolumetrischen Kontraktionsphase* die Taschen zu den Arterien, als auch die Atrioventrikularklappe noch geschlossen sind. In der anschließenden *Austreibungsphase*, die durch einen weiteren Druckanstieg in Ventrikeln und Aorta charakterisiert ist, werden die Arterienklappen geöffnet und das Blut kann aus den Kammern getrieben werden. Ein Restblutvolumen von etwa 40ml bleibt jedoch in der Kammer zurück.

Bei Kontraktion des Kammermyokards kommt es zu einer Senkung der Ventilebene, die nach unten Richtung Herzspitze gezogen wird. Die Arterien werden vergrößert und das venöse Blut aus den Hohlvenen eingesaugt. Auf die großen Herzgefäße wirkt nun eine Zugkraft, welche eine reflektorische Kontraktion auslöst wenn die Kammermuskulatur in der nachfolgenden Diastole erschlafft. Die Ventrikel werden der Länge und Breite nach wieder vergrößert, der Kammerinnendruck fällt unter den der Aorta bzw. des Truncus pulmonalis ab, sodass deren Klappen in der sogenannten *isovolumetrischen Entspannungsphase* schließen. Währenddessen wird die Mitralklappe wieder geöffnet. Die Ventilebene wird somit nach oben gegen die Herzbasis gezogen, die Kammer wird passiv in die Blutsäule des Vorhofs ausgedehnt und dadurch bis zu 80% gefüllt. Anschließend erfolgt durch die Kontraktion der Vorhöfe die Einleitung des neuen Herzzyklus, indem das verbleibende Blut in die Kammern geleitet wird. Die Kontraktion der Vorhöfe ist sichtlich nicht zwingend für das Funktionieren des Zyklus von Nöten. Im Gegensatz zu Patienten mit Kammerflimmern, sind solche mit Vorhofflimmern durchaus lebensfähig!

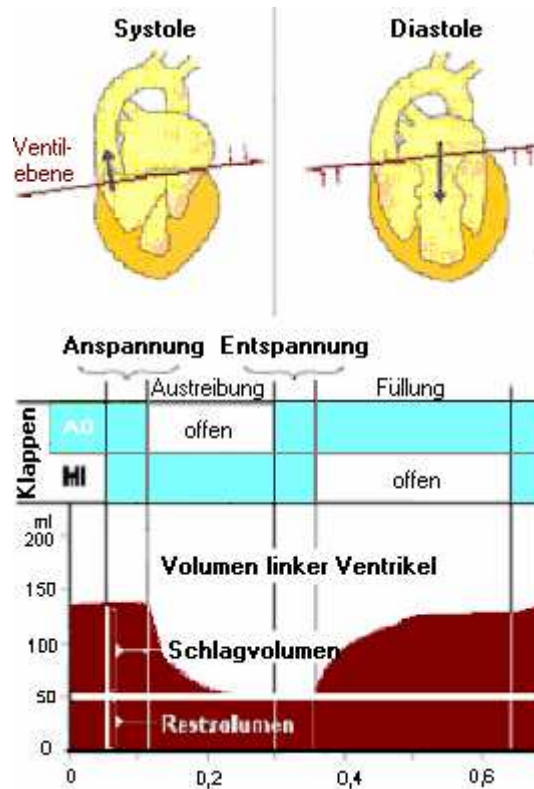


Abbildung 10: Mechanik der Herzaktion; nach Schmidt/Thews, 1997

3.1.8 Erregungsbildungs- und Erregungsleitungssystem

Das Herz besitzt spezialisierte, direkt unter dem Endokard gelegene Zellen, die spezifische Fähigkeiten zur Bildung und Leitung der spontanen, rhythmischen Erregung haben, die den Herzschlag auslöst. Diese modifizierten Muskelzellen haben meist einen größeren Durchmesser, sind fibrillenärmer, reich an Glykogen und in Bindegewebe eingebettet. Sie wirken als Isolatoren gegen die Arbeitsmuskulatur, führen Blutgefäße, Nerven und Lymphgefäße. An bestimmten Stellen sind sie zu knotenförmigen Gebilden zusammengelagert, dem *Nodus sinuatrialis* (*Sinus- oder Keith-Flackscher Knoten*), dem *Nodus atrioventricularis* (*Aschoff-Tawara- oder Vorhof-Kammer Knoten*) und dem *Fasciculus atrioventricularis* (*Hissches Bündel*).

Am vorderen Umfang der Einmündungsstelle der V. cava superior, wo der Sinusknoten liegt, nimmt die Erregung ihren Ursprung. Von dort ausgehend erreicht sie über beide Vorhöfe den Atrioventrikularknoten in der Ventilebene, die andernorts für Erregung undurchlässig ist. Über dessen Fortsetzung, das Hissche Bündel (*Truncus fasciculi atrioventricularis*), das vom Knoten an der Vorhofkammergrenze zum Septum

interventricularis führt und sich in zwei Schenkel, *Crus dextrum* und *sinistrum fasciculi atrioventricularis*, teilt, läuft die Erregung weiter bis in die Endverzweigungen beider Schenkel, die *Purkinje-Fasern*. Diese verlaufen bis zur Herzspitze, kehren dort um und stellen direkt unterhalb des Endokards eine Verbindung mit der Arbeitsmuskulatur her. Wie im gesamten Erregungssystem sind auch diese Fasern modifizierte, fibrillenarme und sarkoplasmareiche Muskelfasern.

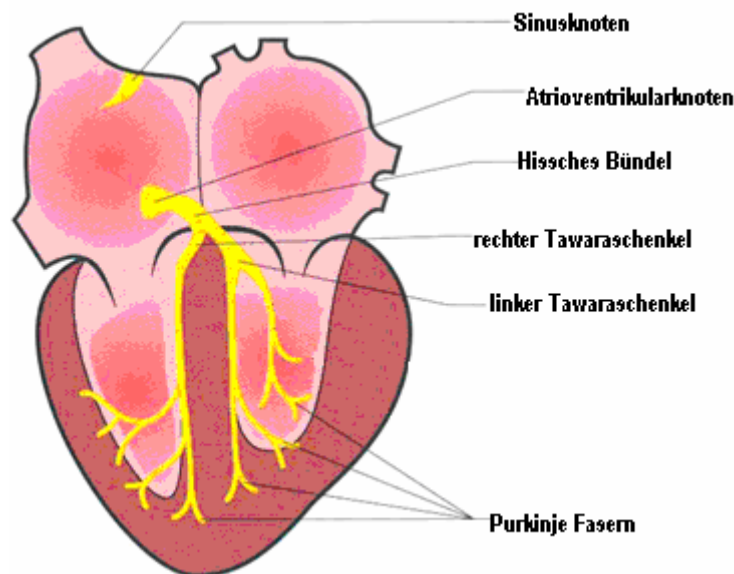


Abbildung 11: Erregungsleitungssystem; nach Schmidt/Thews, 1997

3.2 Elektrophysiologische Grundlagen

Die Koordination der vorhandenen Mechanismen mit deren Hilfe die Leistung der Herzmuskelzellen in räumlicher und zeitlicher Weise aufeinander abgestimmt wird, erfolgt mittels elektrischer Signale. Dadurch gelingt es im rhythmischen Wechsel von Diastole und Systole Blut durch den Kreislauf zu pumpen.

Den Ursprung der elektrischen Erregung bildet der Sinusknoten. Er fungiert als physiologischer Schrittmacher und initiiert eine Erregung alle 0,7 – 1 Sekunde. Grundsätzlich wären alle Teile des Erregungsbildungs- und -leitungssystems in der Lage Reize zu bilden, doch ist die Frequenz des Sinusknotens, mit ungefähr 70 Schlägen/Minute, höher als die des AV-Knotens mit 50-60 Schlägen/min und die der

Kammer mit 25-45 Schlägen/min. Schlägt das Herz im Sinusrhythmus, bleiben die nachgeschalteten Erregungszentren stumm.

Die Weiterleitung der Erregung durch den Atrioventrikularknoten erfolgt mit einer Verzögerung von 0,16 Sekunden. Dadurch kommt es zu einer Siebwirkung und Aktionspotentiale von sehr hohen Frequenzen können nicht passieren. Die weitere Ausbreitung über die Schenkel des Hischen Bündels bis in das Ventrikelmyokard ist in weniger als 0,1 Sekunde abgeschlossen. Durch diesen raschen Ablauf ist eine hämodynamisch effektive Kontraktion möglich.

Die Leitung der Erregung die für die Herzaktion verantwortlich ist geschieht über eine Veränderung des Potentials an der Zellmembran, die sich entlang der oben genannten Strukturen ausbreitet. Die Konzentration bestimmter Ionen auf beiden Seiten der Membran, sowie deren Membranpermeabilität sind für das jeweilige Zellenpotential ausschlaggebend. Die einzelnen Herzmuskelzellen sind über Poren in ihren Zellmembranen miteinander verbunden. Über diese *Gap Junctions* (Zell-Zell-Kanäle oder Nexi) fließen die Ionen (Natrium, Calcium und Kalium) von Zelle zu Zelle. Bei den Poren handelt es sich um transmembranäre Proteine, ionenselektive Kanäle, die entweder durch Änderung des Membranpotentials („spannungsabhängige“ Kanäle) oder durch Bindung eines Transmitters („ligandengesteuerte“ Kanäle) reguliert werden.

Eine Konzentrationsdifferenz auf beiden Seiten der Membran bildet die Grundvoraussetzung dafür, dass Ionen durch die Poren diffundieren können. Natrium- und Calcium-Ströme fließen dabei immer ins Zellinnere, Kalium-Ströme an die Zellaußenseite.

3.2.1 Ruhepotential

Die Diastole, die Ruhephase des Herzens, ist im Wesentlichen durch einen Kalium-Strom bestimmt. Die Membranpermeabilität für Kalium ist demnach höher als für andere Ionen, was die Ladungsdifferenz zwischen innen und außen erklärt. Es herrscht ein Ruhepotential zwischen Zellmembran und Zellinnerem, wobei sich das Zellinnere gegenüber dem Zelläußeren elektrisch negativ verhält. Das Ruhepotential des Ventrikelmyokards beträgt circa -80 bis -90 mV und wird energetisch durch die Natrium-Kalium-Pumpe aufrecht erhalten, die eingeströmtes Natrium wieder aus der Zelle hinaus, ausgeströmtes Kalium wieder ins Zellinnere zurücktransportiert.

3.2.2 Aktionspotential

In der Systole, der Herzaktion, reagieren die Herzmuskelzellen auf einen Reiz der die Membran bis auf -65 mV, auf das sogenannte *Schwellenpotential*, depolarisiert. Bleibt der Reiz unter diesem Potential kommt es nicht zur Ausbildung eines Aktionspotentials, es herrscht das *Alles-oder-Nichts-Gesetz*. Werden die besagten Volt erreicht, gelangen die Natriumkanäle vom Ruhezustand in einen offenen, konduktiven Zustand. Die Zellmembran für Natrium und Kalium wird plötzlich durchlässig und es kommt zu ihrer Umpolarisierung, sodass sich das Zelläußere schließlich gegenüber dem Zellinneren elektrisch negativ verhält.

Die Besonderheit des ventrikulären Aktionspotentials liegt in seiner langen Dauer von ca. 300 – 450 ms. Während des gesamten Ablaufs des Aktionspotentials ist die Membran depolarisiert und damit vor weiteren Reizen geschützt, sie ist *refraktär*.

Das Aktionspotential hat eine charakteristische Form und kann in verschiedene Phasen eingeteilt werden.

- Phase 1: Overshoot - schnelle Phase der Depolarisation mit einem Überschießen des Potentials zu positiven Werten durch einen lawinenartigen Natriumeinstrom. Die rasche Depolarisation bestimmt die Schnelligkeit der Erregungsfortleitung. Nach 1-2s schließen sich die Kanäle und bleiben inaktivierbar bis die Membran wieder repolarisiert ist.
- Phase 2: das Aktionspotential fällt in einer transienten, unvollständigen Repolarisation, eingeleitet durch einen kurz anhaltenden Kalium-Ausstrom nur ganz wenig ab.
- Phase 3: Die Plateauphase wird durch einen langsamen Calcium-Einstrom, der im Gleichgewicht mit dem Kalium-Ausstrom steht, eingeleitet. Zusätzlich wird Calcium auch noch aus dem endoplasmatischen Reticulum freigesetzt. Zur leichten Repolarisation während dieser Phase trägt ein Kalium-Kanal, „*delayed rectifier*“ *I_k*, bei, der sich bei Depolarisation langsam öffnet.

Diese Phase bildet die Grundlage für die myokardiale Kontraktion.

- Phase 4: Die Repolarisation, die Wiederherstellung des Ruhezustandes, wird durch zwei verschiedene Kaliumkanäle mit jeweils unterschiedlicher Flussgeschwindigkeit nach extrazellulär bewirkt. Durch den zuvor erwähnten

„delayed rectifier“ und durch den „inward rectifier“, der durch neuerliche Depolarisation deaktiviert wird und somit hauptverantwortlich für die Aufrechterhaltung des Ruhepotentials ist.

- Phase 5: Es herrscht ein Ruhemembranpotential von -80 bis -90mV. An Stellen die zur Automatie fähig sind, das heißt in der Lage wären spontan selbst Impulse zu bilden und somit als subsidiäre Schrittmacher zu fungieren, nimmt der Kalium-Ausstrom langsam ab, Calcium strömt zelleinwärts und damit kommt es zu einer leichten spontanen Depolarisation. (siehe Abb.: 14)

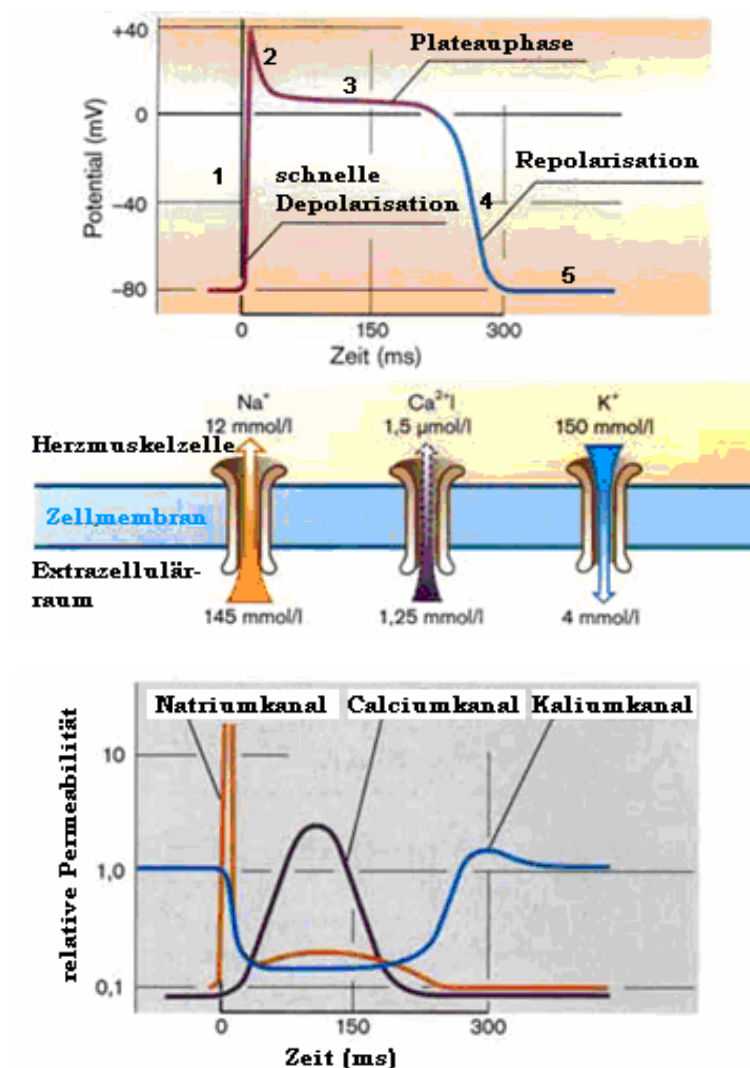


Abbildung 12: Ionale Grundlage für das Zustandekommen des Aktionspotentials einer Herzmuskelzelle; nach Silbernagel / Klinke 2001.

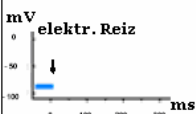
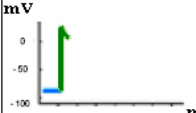

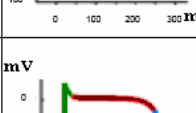
Kanal	Aktivierung	Inaktivierung	Aktionspotential
Einwärts-Gleichrichter-Kalium-Kanal	Dauernd aktiv beim Ruhepotential	-	
Schneller Natriumkanal, (spannungsgesteuert)	Depolarisation, positiver als -60mV	zeitabhängig, nach ungefähr 3ms	
Langsamer Calciumkanal (L-Typ, spannungsgesteuert)	Depolarisation, positiver als -40mV	zeitabhängig, nach ungefähr 200ms, Repolarisation	
Diverse spannungsgesteuerte Kaliumkanäle	Depolarisation	Repolarisation	

Abbildung 13: Aktionspotential und zugehörige Ionenströme einer Herzmuskelzelle; nach Schmidt RF et al.

Die Zellen des Erregungsbildungssystems (Sinusknoten, AV-Knoten, HIS-Bündel, Tawara-Schenkel, Purkinje-Fasern), besitzen leicht unterschiedliche Aktionspotentiale verglichen mit anderen Myokardzellen. Auch ohne äußeren Reiz zeigen sie spontane Depolarisationsneigung. Ihr Membranpotential nimmt während der Diastole spontan ab (diastolische Depolarisation). Somit sind sie in der Lage selbst das Schwellenpotential für die Auslösung eines Aktionspotentials zu erreichen, wobei der Sinusknoten als primärer Schrittmacher die steilste diastolische Depolarisation aufweist.

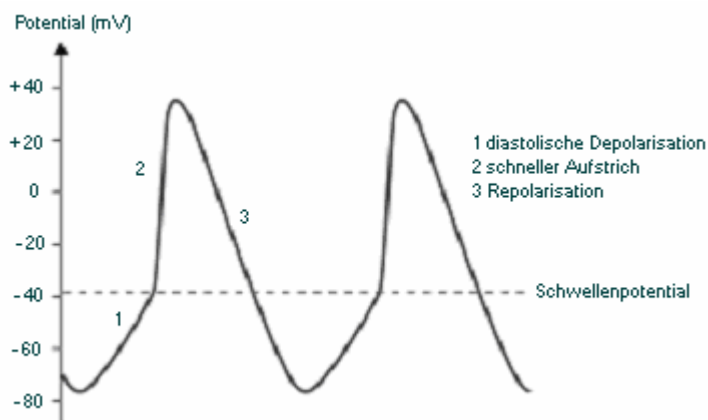


Abbildung 14: Aktionspotential des Sinusknotens; nach Schremmer C.

Der Anstieg der initialen Depolarisation ist bei Sinus- und AV-Knoten wesentlich langsamer (Abb. 15). Darüber hinaus weisen sie ein deutlich positiveres Ruhepotential auf. Die Zahl der Natriumkanäle die sich bei einer Erregung öffnen hängt entscheidend von der Höhe des Membranpotentials *vor* der Erregung ab. Es kommt zu einer progredienten Abnahme der Anstiegssteilheit der Depolarisation, je positiver das Potential kurz vor der Erregung ist.

Aktionspotentiale des Sinus- und AV-Knotens sind *slow response* Potentiale. Das bedeutet, dass deren Auslösung nicht wie bei den anderen Zellen durch Natrium (*fast response*) getragen wird, sondern durch Calcium. Dieser Einstrom verläuft um vieles langsamer, leitet somit auch die Erregung langsamer weiter, wodurch die markante Leitungsverzögerung im AV-Knoten zustande kommt.

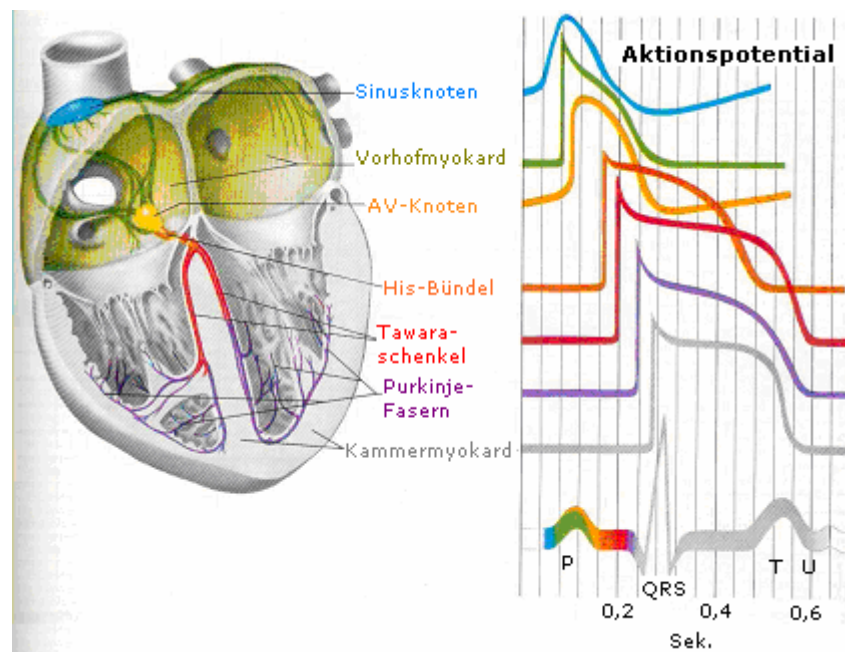


Abbildung 15: Das Aktionspotential im Verlauf der Myokarderregung; nach Netter, 1990

3.2.3 Refraktärzeit

Die Natriumkanalpore durchläuft während der Depolarisierung mehrere Zustände. Zu Beginn der Depolarisation gelangt sie vom Ruhezustand in einen offenen, konduktiven Zustand in welchem die Ionenabgabe stattfindet. Unabhängig vom Membranpotential wird der Kanal aber nach bereits 2ms wieder verschlossen. Die Pore befindet sich nun in ihrem

inaktiven Zustand, in dem der Kanal refraktär, sprich inaktivierbar ist, selbst durch hohe Reizintensitäten. Ist das Membranpotential deutlich negativer als -40mV , kann mit erhöhten Reizintensitäten eine erneute Erregung ausgelöst werden. Diese Aktionspotentiale sind jedoch wesentlich kürzer und in ihrer Anstiegsphase wesentlich flacher. Der Herzmuskel befindet sich nun nicht mehr in der *absoluten*, sondern in der *relativen Refraktärphase*.

Das Gewebe der Herzmuskelzelle ist im Verlauf des Aktionspotentials sehr lange refraktär. Bedingt durch die lange Plateauphase wird der inaktivierbare Zustand der Natriumkanäle erst sehr spät beendet. Mittels dieser relativ langen Refraktärzeit wird die synchrone Kontraktion der Vorhof- und Kammermuskulatur gewährleistet. Jede Herzmuskelzelle sollte daher von ein und derselben Erregung, ausgehend von AV-Knoten bis zur letzten Ventrikelfaser, nur einmal erfasst werden können.

3.2.4 Einfluss des vegetativen Nervensystems

Sympathische, sowie parasympathische Nervenfasern versorgen das Herz. Vorhof und Ventrikelmuskulatur werden bevorzugt vom Herzsympathikus angesteuert, während die vagalen Fasern teils für die Vorhöfe, und hauptsächlich für den Sinusknoten und den AV-Knoten zuständig sind.

Der *Parasympathikus*, mit seinem Hauptüberträgerstoff Acetylcholin, aktiviert über M2 Muskarinrezeptoren einen Kalium-Strom, der die diastolische Depolarisation abflacht. Somit wird die Schwelle für eine Neuerregung erst später erreicht. Dadurch, und mit der Negativierung des maximalen diastolischen Potentials senkt der Parasympathikus die Sinusfrequenz (*negative Chronotropie*). Er verlängert die Überleitung am AV-Knoten indem er die Anstiegssteilheit, *Aufstrichphase*, bei *slow Potentialen* verzögert (*negative Dromotropie*). Weiters verkürzt er die Refraktärzeit indem er die Repolarisation beschleunigt. Die Plateauphase wird verkürzt und der Calcium-Einstrom somit geringer. Dadurch wird die Kontraktionskraft vermindert, da die elektromechanische Koppelung in den Myozyten beeinträchtigt ist (*negative Inotropie*).

Der *Sympathikus* reagiert bei Reizung mit der Freisetzung von vorzugsweise Noradrenalin. Dieses bewirkt über die Bindung an β -Adrenozeptoren eine Phosphorylierung und Aktivierung von Calcium-Kanälen. In seiner Wirkungsweise ist er der einer Vagusstimulation entgegengesetzt. Die Steilheit der diastolischen Depolarisation am

Sinusknoten nimmt zu und bewirkt eine Frequenzbeschleunigung. Am AV-Knoten wird die Überleitungszeit vermindert, da er die Aufstrichsteilheit erhöht. Außerdem wird durch die sympathische Wirkung die Plateauphase verlängert, wodurch mehr Calcium Zugang zu den Herzmoyocyten findet, und somit die Kontraktionskraft erhöht.

3.2.5 Mechanismen der Kontraktion

Verantwortlich dafür, dass der Impuls zur Kontraktion von der elektrischen Erregung der Zellmembran in den tief liegenden Myofibrillen ausgeführt wird, sind die in der Plateauphase einströmenden Calcium-Ionen. (*elektromechanische Koppelung*)

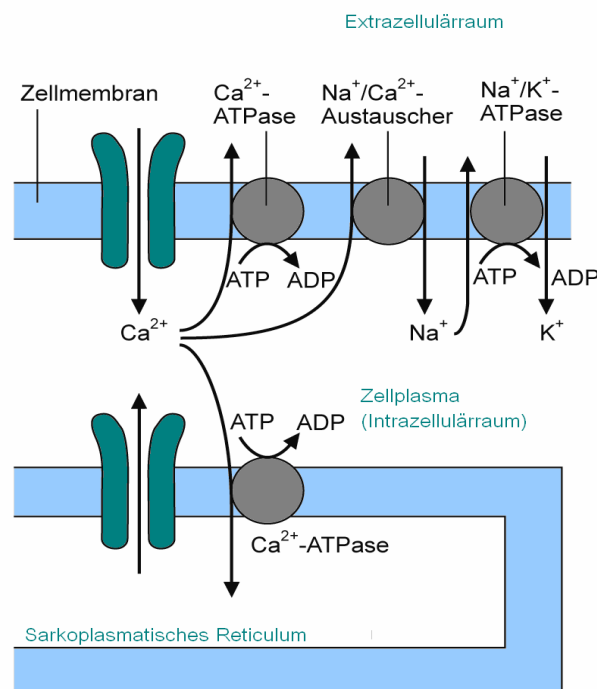


Abbildung 16: Calcium-Transportproteine der Myokardzelle; nach Schremmer C.

Die Dauer der Plateauphase und damit der Einstrom des Calciums, korreliert streng mit der resultierenden Kontraktionskraft.

Der Calcium-Einstrom des transversalen, tubulären Systems gibt Anstoß zur Entleerung des intrazellulären Calcium-Speichers aus dem sarkoplasmatischen Reticulum. Die mechanische Verkürzung und Spannungsentwicklung der Muskelfaser erfolgt schließlich durch Umsetzung chemischer Energie aus ATP. Dies erfordert das Vorhandensein von

genügend freiem Calcium im Bereich der Actinfilamente, da es hier an das Protein Troponin C bindet. Dadurch werden am Actinfilament Haftstellen für die Myosinköpfchen frei. Unter Verbrauch von Adenosintriphosphat, *ATP*, kommt es innerhalb des Myosinfilaments zu einer Kippbewegung in seinen Querbrücken, wodurch das Actinfilament immer mehr Richtung Sarcomermitte gezogen wird. Der Muskel kontrahiert. Der Auswärtstransport von Calcium aus der Zelle zurück ins endoplasmatische Reticulum erfolgt mit Hilfe eines Natrium-Calcium-Austauschmechanismus und führt dazu, dass der Muskel wieder relaxiert.

Ein Zusammenspiel von *Vorlast*, *Nachlast*, *Kontraktilität* und *Frequenz* reguliert im gesunden Körper die Kontraktion des Ventrikelmyokards.

3.2.5.1 Vorlast

Unter Vorlast, *preload*, versteht man die Wandspannung des Ventrikelmyokards, die am Ende der Diastole herrscht. Sie steht in direktem Zusammenhang mit dem enddiastolischen Volumen bzw. dem Füllungsdruck und steigt sowohl mit dem intraventrikulären Druck, als auch mit dem Radius des Hohlraumes. Bei der Dehnung des Ventrikels in der Diastole wird die Herzmuskulatur passiv gedehnt, sie ist elastisch. Ihre Spannung steigt jedoch nicht linear mit der Dehnung. Mit zunehmender Dehnung erhöht sich die Elastizität des Muskels. Nimmt das enddiastolische linksventrikuläre Volumen zu, kommt es zu einer exponentiellen Steigerung des enddiastolischen linksventrikulären Druckes. Die *Compliance*, die linksventrikuläre Dehnbarkeit, beschreibt das Verhältnis der Änderung von enddiastolischem linksventrikulärem Volumen zur Änderung des enddiastolischen linksventrikulären Druckes.

Die Vorlast bestimmt großteils die nachfolgend entwickelte Kraft in der Ventrikelsystole, da mit der bestehenden enddiastolischen Vordehnung die nun passiven elastischen Kräfte zu den aktiven kontraktilen Kräften hinzuaddiert werden können. Das Herz ist somit in der Lage autoregulativ, durch eine gesteigerte diastolische Füllung, die systolische Schlagkraft und das Schlagvolumen zu erhöhen. (*Frank-Starling-Mechanismus*) Überschreitet die Dehnung jedoch einen gewissen Wert, bei dem die Sarcomere zu weit gedehnt sind, finden zu wenige Querbrücken der Myosinfilamente Kontakt zu dem zugehörigen Actinfilament und die Kontraktionskraft nimmt wieder ab.

3.2.5.2 Nachlast

Die Nachlast, *afterload*, bezeichnet die Wandspannung die herrschen muss, um in der Systole den Widerstand zu überwinden der vom großen und kleinen Körperkreislauf entgegengebracht wird. Sie hängt vom peripheren Gefäßwiderstand und der myokardialen Wandspannung ab.

Der myokardiale Sauerstoffverbrauch ist ebenso zu hohem Maße von der Wandspannung abhängig. Wird die Vor- bzw. Nachlast gesenkt, so verringert sich auch der Bedarf des Herzens an Sauerstoff, was in der Behandlung der Herzinsuffizienz und der koronaren Herzkrankheit von großer Bedeutung ist.

3.2.5.3 Kontraktilität

Die Kontraktionsfähigkeit des Ventrikelmyokards an sich ist von der Vordehnung unabhängig. Nimmt diese Fähigkeit zu, resultiert ein höheres systolisches Auswurfvolumen daraus, ohne vorherige Zunahme von diastolischer Füllung und Wandspannung. (positiv inotroper Effekt)

Als Maß für die Kontraktilität des Herzens wird die Auswurfraction, *ejection fraction*, herangezogen. Sie beschreibt das Verhältnis von Schlagvolumen zum enddiastolischen Füllungsvolumen des linken Ventrikels. Ein weiteres Maß ist die maximale intraventrikuläre Druckerhöhungsgeschwindigkeit, die mittels Linksherzkatheter bestimmt werden kann.

3.2.5.4 Frequenz

Die Herzfrequenz wird im Wesentlichen vom autonomen Nervensystem gesteuert. Der Sympathikus liefert mit seiner Steigerung der Herzfrequenz den wichtigsten Anpassungsmechanismus um bei Belastung das Herzzeitvolumen zu erhöhen. Die Erholungsphase des Myokards, die Diastole, nimmt dabei jedoch zugunsten der Systolenzeit ab. Durch die sympathische *positiv lusitrope* Wirkung, *die Beschleunigung der Erschlaffungsgeschwindigkeit*, kann die Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff dennoch gewährleistet werden.

3.3 Endokrine Funktion des Herzens

In den dehnungsempfindlichen Vorhöfen des Herzens werden in besonders differenzierten, endokrinen Myocardzellen Peptidhormone gebildet.

ANP, Atriales Natriuretisches Peptid, oder auch *Cardiodilatin*, übt Einfluss auf den Volumshaushalt des Körpers aus, indem es unter anderem in der Niere die Natrium- und Wasserausscheidung steigert. Außerdem steuert es den Kontraktionszustand von Gefäßwänden. Adäquater Reiz für die Freisetzung dieses Peptides ist die Dehnung der Vorhöfe infolge einer Steigerung des Blutvolumens. Es steht in einem negativ rückgekoppelten Regelkreis, da seine natriuretisch-diuretische Wirkung zur Erniedrigung des Plasmavolumens führt und so den primären Reiz durch die Vorhofdehnung wieder aufhebt, indem es den Blutdruck und die Füllung des Herzens senkt.

BNP, Brain Natriuretic Peptide, oder *B-Typ Natriuretic Peptide*, wird vor allem bei Überlastung und Überfüllung des Herzens ausgeschüttet. Es bewirkt die Ausscheidung von Flüssigkeit über die Niere, sowie eine Erweiterung der Blutgefäße und übt somit regulative Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem aus. Über eine Bestimmung des BNP-Spiegels im Blut können Rückschlüsse auf den Schweregrad einer Herzinsuffizienz oder anderer Herz-Kreislaufkrankungen gezogen werden.

3.4 Pathogenese von Herzrhythmusstörungen

Eine Herzrhythmusstörung ist dann vorhanden, wenn die Herzfrequenz krankhaft schnell, *Sinustachykardie* ($> 100/\text{min}$), oder zu langsam, *Bradykardie* ($< 60/\text{min}$) ist, bzw. eine Störung der Erregungsbildung und/oder der Erregungsleitung diagnostiziert werden kann.

Eine einheitliche Ursache existiert nicht. Die Ätiologie von Herzrhythmusstörungen, die ihren primären Ausdruck im EKG finden, ist vielfältig. Als Hauptfaktoren für deren Entstehung gelten vor allem Alter und Hypertonie. Weiters spielen eine Kardiomyopathie, Herzinfarkt, KHK, Lungenerkrankungen, Arzneimittelintoxikationen, Ischämie, Hypoxie, entzündliche Erkrankungen des Herzmuskels, Elektrolyt- und Stoffwechsellagen, Aneurysmen des Herzens, und vernarbtes Gewebe eine entscheidende Rolle in ihrer Entwicklung.

Entsprechend den multiplen Ursachen präsentiert sich auch das Beschwerdebild sehr variabel. Es reicht von harmloseren Ereignissen wie zeitweilig auftretendes Herzstolpern, über hämodynamisch bedeutsame Verminderungen des Herzzeitvolumens, bis hin zum Extremfall, dem Kreislaufstillstand.

Arrhythmien können ihrer Manifestation nach in *bradykarde* und *tachykarde* Rhythmusstörungen, ihrem Ursprung entsprechend in *ventrikuläre* und *supraventrikuläre* Rhythmusstörungen eingeteilt werden. Betreffend ihrer Entstehung gehen sie auf Störungen der Erregungsbildung bzw. der Erregungsleitung zurück.

3.4.1 Störungen in der Erregungsbildung

3.4.1.1 Ektope Impulsbildung

Unter physiologischen Bedingungen geht die Bildung einer Erregung von dem Sinusknoten, dem übergeordneten Schrittmacherzentrum aus. Wenn das Schwellenpotential jedoch zuvor in einer anderen Zelle des Arbeitsmyokards erreicht wird, so übernimmt diese die Funktion des Schrittmachers.

Eine solche pathologische, *ektope Impulsbildung* außerhalb der physiologischen Schrittmacherzentren, wird häufig bei ischämischen Veränderungen beobachtet. Unter diesen Bedingungen steht zu wenig ATP zur Verfügung. Das Ionengleichgewicht des Ruhepotentials zwischen Intra- und Extrazellulärraum, das auf ATP-abhängige Ionenpumpen angewiesen ist, kann nicht mehr aufrechterhalten werden. Liegt das Ruhepotential knapp unter dem Schwellenpotential, kann es hier zur Auslösung von Aktionspotentialen kommen.

Weitere Ursachen einer derartigen *heterotopen Automatie* liegen außerdem in einer steileren diastolischen Depolarisation, einer erniedrigten Reizschwelle, bzw. in einem Absinken des diastolischen Potentials.

3.4.1.2 Getriggerte Aktivität

Die *getriggerte Aktivität* stellt eine Sonderform der heterotopen Automatie dar. Hierbei handelt es sich um einen normalen Schlag, der gekoppelt mit Extrasystolen auftritt, die

durch ihn ausgelöst werden. Die getriggerte Aktivität ist demnach an ein vorangegangenes Aktionspotential gebunden. Durch ein Nachpotential von genügend hoher Amplitude wird eine Erregungswelle initiiert, indem es benachbarte Myocyten an das Schwellenpotential anhebt.

Eine Unterscheidung kann hierbei noch in *frühe* und *späte Nachpotentiale* getroffen werden.

Frühe Nachpotentiale kommen bei niedrigen Frequenzen und einer stark verzögerten Repolarisation zustande, bei der eine Inaktivierung der Natrium-Kanäle noch vorhanden sein kann. Ausgehend davon welches Membranpotential herrscht, bilden sich *slow response*, Calcium-getragene, sowie abgeschwächte *fast response*, Natrium-getragene *Nachpotentiale*. Solche Zustände werden durch eine Bradykardie, durch Katecholamine und Antiarrhythmika begünstigt, die die Repolarisation verlängern.

Späte Nachpotentiale werden durch eine Calcium-Überladung im Intrazellulärraum ausgelöst, wodurch selbst während einer Diastole Calcium aus dem endoplasmatischen Reticulum freigesetzt wird. Nach fast vollständiger Repolarisation kommt es zu einer vorzeitigen Depolarisation. Günstig für ihre Entstehung sind hohe Frequenzen, Hypercalciämie sowie hohe Katecholaminkonzentrationen.

3.4.2 Störungen in der Erregungsleitung

Ist die AV-Überleitung oder die sinoatriale Überleitung auf irgendeine Weise eingeschränkt, tritt ersatzweise ein hintangeschaltetes Erregungsbildungszentrum ein und übernimmt die Funktion des Schrittmachers. Ein subsidiärer Schrittmacher in der Kammer wird beispielsweise bei einem AV-Block aktiviert.

3.4.2.1 Reentry-Mechanismus

Kreisende Erregungen stellen eine basale Form der Erregungsleitungsstörung dar. Läuft die Herzaktion physiologisch ab, erlischt jede Erregung nach Aktivierung der Ventrikelmuskulatur, da sie nur noch von refraktärem Gewebe umgeben ist.

Zwei Gegebenheiten müssen vorhanden sein damit eine kreisende Erregung entstehen kann.

Erstens darf die Erregungswelle nur in eine Richtung geleitet werden, die Gegenrichtung muss blockiert sein. Durch ein anatomisches oder funktionelles Hindernis bildet sich ein *unidirektionaler Block*. Der Durchtritt der Erregung in diesem Areal wird verlangsamt, sodass es schließlich für eine nachfolgende Erregung refraktär wird. Wäre die Reizleitung intakt, würde die Erregung, sobald sie in der Muskelfaser auf die Impulswelle derselben Erregung stößt, ausgelöscht. Da diese aber blockiert war, kommt ein Aufeinandertreffen nicht zustande und die Erregung kann das inzwischen nicht mehr refraktäre Gewebe in entgegengesetzter Richtung durchlaufen.

Zweitens muss die Dauer des Aktionspotentials der Kreiserregung kürzer sein als die Zeit, die sie für das Durchlaufen der Kreisbahn benötigt. So trifft die Erregung innerhalb des Kreises immer wieder auf neu erregbares Myokard. Ist die Refraktärstrecke kürzer als die Kreisbahn, ist es möglich dass die Erregung die Kreisbahn permanent durchläuft. Die Gefahr dabei ist der Wiedereintritt, *reentry*, in das umliegende Gewebe, der oft mit tachykarden Rhythmusstörungen einhergeht.

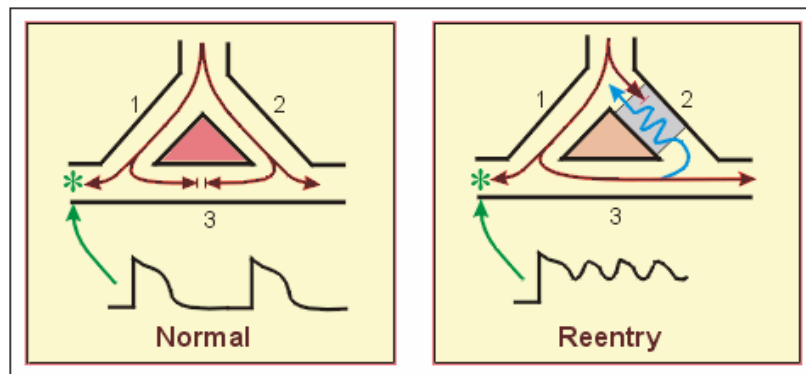


Abbildung 17: Prinzip eines Reentry-Mechanismus; nach Klabunde RE.

4 VORHOFFLIMMERN – EIN ÜBERBLICK

An dieser Stelle möchte ich auf meine Bakkalaureatsarbeit hinweisen, in der die Grundlagen des Vorhofflimmerns detailliert beschrieben werden. Sie dient als Basis für diese Arbeit, da die Kenntnisse der Mechanismen von VHF für das weitere Verständnis dieser Krankheit grundlegend sind.

Menschen mit Vorhofflimmern stehen unter erhöhtem Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, Kardiomyopathie und kongestive Herzinsuffizienz zu entwickeln, oder aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse zu sterben. Hypertonie, Klappenerkrankungen, ischämische oder andere strukturelle Abnormalitäten im Myokard liegen in den meisten Fällen chronischem VHF zugrunde. VHF selbst führt zu elektrophysiologischen, aber auch strukturellen Veränderungen im atrialen Myokard, welche die Erhaltung der Arrhythmie weiter fördern. Die Gesamtmortalität ist bei dieser Erkrankung deutlich erhöht.

Unabhängige Risikofaktoren für VHF, der Framingham Studie nach zu urteilen, sind eine KHK, das männliche Geschlecht, Hypertonie, Diabetes, Herzinsuffizienz und Klappenerkrankungen. Nur bei Männern stellt auch ein bereits durchlebter Herzinfarkt einen unabhängigen Risikofaktor dar, der die Wahrscheinlichkeit diese Arrhythmie zu entwickeln, um 40% erhöht. Als echokardiographische Variablen die mit der Entstehung von VHF in Zusammenhang gebracht werden gelten eine Dilatation des linken Atriums, linksventrikuläre Hypertrophie, sowie eine eingeschränkte systolische Funktion. (Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D)

VHF tritt in verschiedenen Formen auf. Es kann *paroxysmaler* Natur sein, das heißt von selbst, ohne weiteres Zutun wieder enden, meist innerhalb von weniger als sieben Tagen. Es kann in *persistenter* Form auftreten, wenn es eine pharmakologische oder elektrische Kardioversion benötigt um wieder in einen Sinusrhythmus überzugehen. Von *permanentem* VHF ist die Rede, wenn jeder Versuch einen Sinusrhythmus zu erlangen und diesen zu erhalten, fehlschlägt.

4.1 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die am meisten verbreitete kardiale Arrhythmie. Sie betrifft nicht weniger als 2,3 Millionen Menschen, alleine in den Vereinigten Staaten. Während VHF zu

Beginn höchstens als lästige Plage und nicht weit mehr betrachtet wurde, herrscht heutzutage Klarheit darüber, dass die bislang unterschätzte Arrhythmie signifikanten negativen Einfluss auf die Lebensqualität ausübt und zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität beiträgt.

Vorhofflimmern ist hauptsächlich eine Erkrankung der Älteren. Die Inzidenz steigt nach dem 65. Lebensjahr stark an. Ungefähr 70% derer, die unter der Arrhythmie leiden, sind zwischen 65 und 85 Jahre alt. Bei 90% aller über 80 Jährigen entwickelt sich VHF.

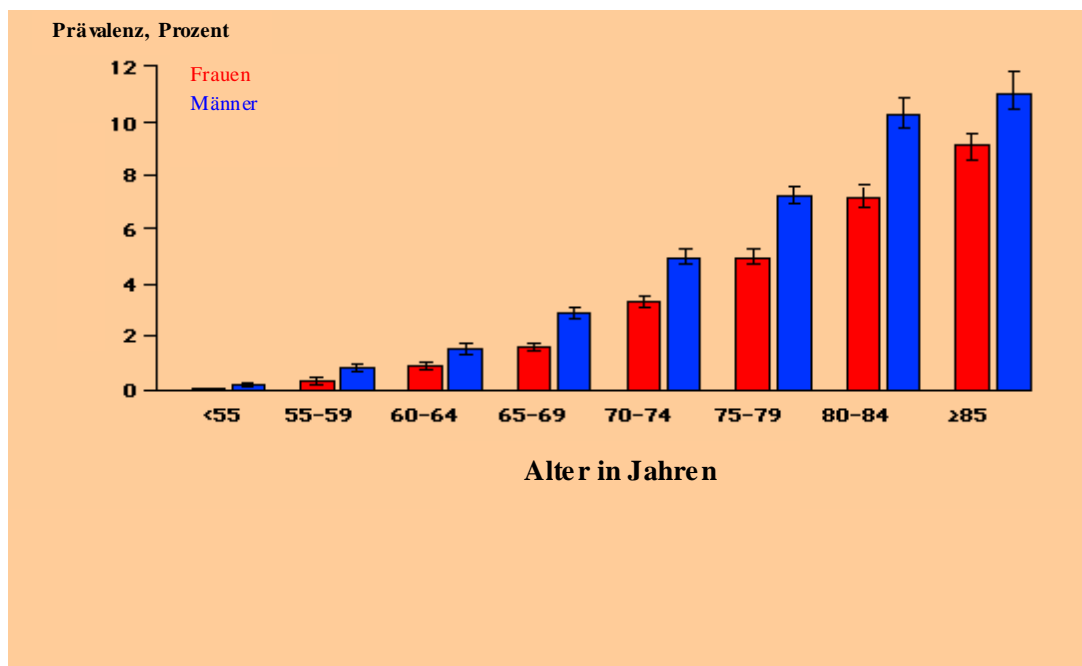


Abbildung 18: Vorkommen von VHF mit dem Alter, nach Go AS et al. 2001

Da sich die Lebenserwartung zunehmend erhöht, ist vor allem in den westlichen Industrieländern mit einem steigenden Vorkommen von VHF innerhalb der kommenden Jahre zu rechnen. Schätzungen zufolge werden im Jahre 2050 allein in den Vereinigten Staaten nicht weniger als 5,6 Millionen Menschen daran leiden. Ausgehend von der erhöhten Lebenserwartung kann damit zu rechnen sein, dass in Zukunft einer aus vier über 40 Jährigen während seiner Lebenszeit Vorhofflimmern entwickelt. (Reddy V, 2005)

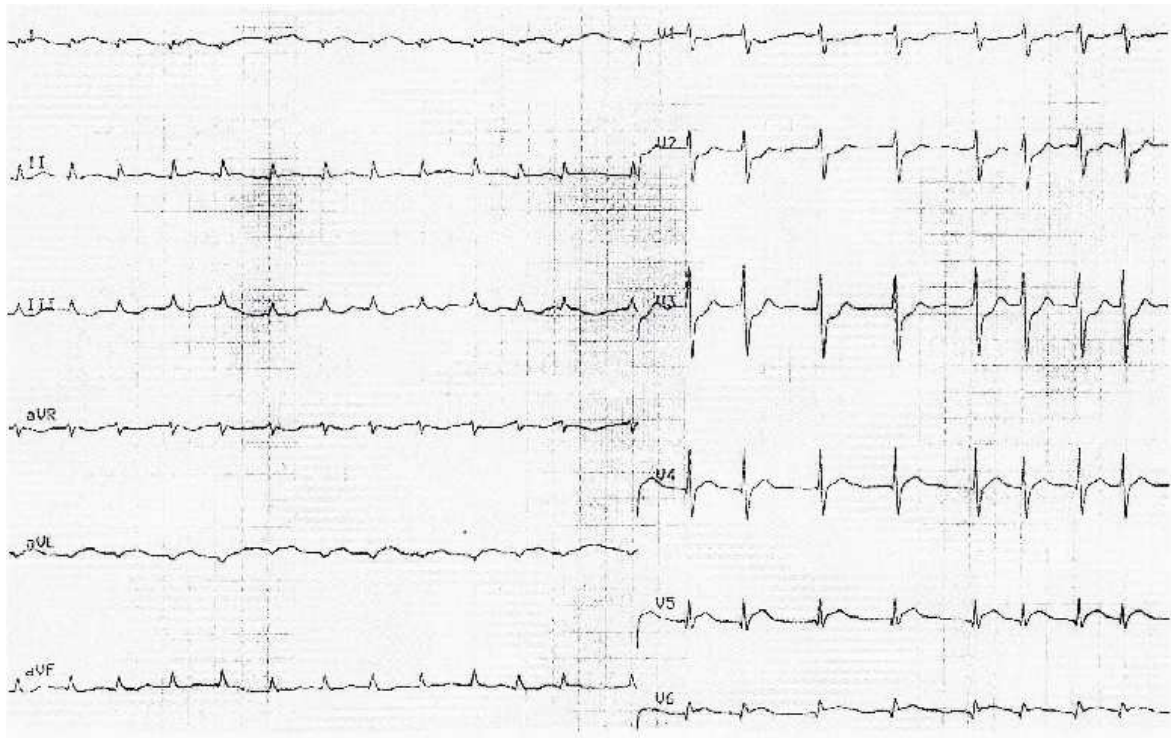


Abbildung 19: EKG eines VHF-Patienten; Berent 2008

4.2 Entstehung von Vorhofflimmern

Die Mechanismen die dieser Arrhythmie zu Grunde liegen sind noch nicht vollständig geklärt. Basierend auf Berichten aus der Literatur der letzten Jahre, ist evident geworden, dass strukturelle Abnormalitäten und Veränderungen in der Reizleitung der Vorhöfe, teils durch die Arrhythmie selbst bedingt, wesentliches Substrat für VHF darstellen. Es muss sich demnach spezielles Gewebe im Vorhof entwickeln, das zur Erhaltung der vielen Erregungswellen beiträgt.

Die Theorie der wieder eintretenden Erregungsfronten welche Arrhythmien verursachen, wurde zwischen 1904 und 1924 zuerst von Mines GR aufgestellt und nachfolgend von Lewis T et al. weiterverfolgt. Dieser Mechanismus, begünstigt durch eine Verlangsamung der Erregungsleitung und eine Verkürzung der Refraktärzeit, formt die Basis der atrialen Arrhythmie und erleichtert die Entstehung und Erhaltung von Vorhofflimmern, da durch eine kürzere Refraktärzeit mehreren Erregungszyklen der Eintritt ins Vorhofmyokard erleichtert wird.

Eine Hypothese dahingehend welcher Mechanismus die Basis von Vorhofflimmern bilden sollte, wurde auch 1950 von Gordon Moe postuliert. (Moe GK, Mendez C) Hierbei geht

Moe von einer ausreichend großen Masse an atrialem Gewebe aus, in dem jederzeit nicht refraktäre Anteile zur Verfügung stehen, in denen Fronten von Erregungswellen kreisen und somit selbst zu ihrer Erhaltung beitragen können. (siehe Kap. 3.3.2.1)

VHF führt zu Anpassungsvorgängen im atrialen Myokard, *atrial remodeling*, beginnend innerhalb der ersten Minuten nach Start einer Flimmerperiode. Eine Vorhofflimmerepisode initiiert elektrophysiologische Veränderungen, gefolgt von strukturellen Veränderungen, die ihrerseits die Aufrechterhaltung der Rhythmusstörung gewährleisten. (Fareh S, Villemaire C, Nattel S) Basis der elektrischen Remodellierung des Vorhofmyokards bildet eine Verkürzung der atrialen Refraktärzeit und des gesamten Aktionspotentials, ausgelöst durch eine Verringerung des einströmenden Calciums. Ist zu wenig Ca vorhanden, verliert der Muskel an Kraft. Somit ist die Kontraktion der Vorhöfe beeinflusst, der innere Druck steigt und die Atrien werden noch zusätzlich gedehnt. Die Vergrößerung forciert wiederum pathologische Hypertrophie der atrialen Muskulatur, beschleunigt den Zelltod und die Fibrosierung, und endet in *ultrastruktureller Remodellierung*. (Schotten U et al.)

In Tierenversuchen, durchgeführt von Wijffels MC et al., resultiert eine Wiederherstellung des normalen Sinusrhythmus in einem schnellen Rückgang der atrialen elektrophysiologischen Remodellierung. So konnte von Pandozi C et al. auch bei Menschen demonstriert werden, dass sich eine verkürzte Refraktärzeit im rechten Vorhof, die direkt nach Kardioversion in den Sinusrhythmus beobachtet wurde, innerhalb von vier Wochen wieder verlängert und annähernd normalisiert hat. Die Dauer der zuvor durchgemachten Episoden hat jedoch großen Einfluss auf die Rückführung in normale elektrophysiologische Verhältnisse und ist ein potentieller Prädiktor für die Wahrscheinlichkeit, einen Sinusrhythmus nach durchgeführter und gelungener Kardioversion, erhalten zu können. Liegt der Beginn der VHF Periode länger als 24 Stunden zurück, so ist der Weg zur Erhaltung der Arrhythmie geebnet. Die Veränderungen an den Ca-Ionenkanälen (Bosch RF et al.) und die refraktärzeitliche Verkürzung sind stabilisiert. Die Möglichkeit einer erfolgreichen Kardioversion bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, das bereits länger als zwölf Monate andauert, ist deutlich reduziert. (Rodriguez LM, Timmermans C, Wellens HJ)

Mit anhaltendem Bestehen der Arrhythmie verändern sich die elektrophysiologischen Gegebenheiten im atrialen Myokard. Diese elektrischen Remodellierungsprozesse führen zu tiefgreifenden Veränderungen im Aktionspotential, wodurch VHF zu einem, sich selbst erhaltenden Vorgang gemacht wird. Dieses wird so stark verkürzt, dass es einen großen

Teil seiner Plateauphase verliert und somit der Angriffspunkt der meisten Klasse III Antiarrhythmika, die späte Phase des Aktionspotentials, verloren geht. (Hara M et al.) Dementsprechend wird nach Medikamenten geforscht, die sich durch eine vorhofspezifische, antifibrillatorische Wirkung auszeichnen. Blaauw et al. berichten von einer Substanz, getestet an Ziegen, die nachweislich die Aktionspotentialdauer verlängern und so die Plateauphase wieder herstellen kann. Bei laufendem Vorhofflimmern kam es dabei mit Hilfe dieses, sich bis vor ein paar Jahren noch in der Testphase befindlichen Medikamentes (AVE 0118), zu einer Verlängerung der effektiven Refraktärperiode im Atrium. Auswirkungen auf ventrikulärer Ebene, sprich auf das QT-Intervall, unterblieben. Das Risiko ventrikulärer Arrhythmien wird durch die Vorhofselektivität dieser Art von Klasse III Medikamenten, die ihre Wirksamkeit in der Frühphase des Aktionspotentials entfalten und sie daher in einem elektrisch remodellierten Atrium bei laufendem Flimmern nicht verlieren, sehr gering gehalten.

Die Grundlage einer weiteren Theorie bilden ektope Impulsbildungen in anderen Bereichen der Atria, außerhalb des physiologischen Schrittmacherzentrums. (siehe Kap. 3.3.1.1) Diese Theorie basiert auf der Beobachtung einzelner, sehr schnell feuender Foci, welche die eins zu eins Überleitung im restlichen atrialen Myokard extrem erschweren, wenn nicht sogar unmöglich machen. Dadurch initiieren sie chaotische Aktivitäten im gesamten Vorhofmyokard. Jalife J et al., sowie Haissaguerre M et al. nahmen in den 90er Jahren diese Theorien von Sir Thomas Lewis wieder auf und begannen selbst zu forschen. Ihre Untersuchungen an Patienten mit symptomatischem paroxysmalem VHF, die gegen jegliche Art von pharmakologischer Therapie resistent zu sein schienen, erbrachten Hinweise auf fokale Auslöser, schnell feuenden Foci innerhalb kardialer Muskelfaserzüge, die sich bis zu den proximalen 5-6 cm der Pulmonalvenen ziehen. Eine *Katheterablation* in diesen Arealen ist in derartigen Fällen eine bewährte Therapiemöglichkeit.

Ein neuer Ansatz der hinsichtlich einer Entstehung von Vorhofflimmern diskutiert wird, ist der erwiesene Einfluss des autonomen Nervensystems, speziell von dessen parasympathischen Anteil, auf die Pathogenese von Vorhofflimmern. Ein erhöhter Vagotonus scheint direkte profibrillatorische Auswirkungen auf das atriale Myokard zu haben, indem er die Refraktärzeiten innerhalb des Vorhofmyokards sichtlich reduziert. (Reddy V) Wie auch schon anhand von Tierversuchen gezeigt werden konnte, in denen VHF durch die Stimulation des Parasympathikus, bzw. durch direkte Gabe von

Acetylcholin auf atriales Gewebe induziert wurde, scheint das autonome Nervensystem durchaus in der Lage zu sein atriales Gewebe direkt zu beeinflussen und sich positiv auf die Entstehung beider zuvor erwähnten Mechanismen auszuwirken.

Zu welchen Anteilen diese Mechanismen in der Pathogenese von VHF in jedem einzelnen Patienten eine Rolle spielen, ist individuell und bleibt bis dato ungeklärt.

5 MANAGEMENT VON VHF – WIE WIRD ES THERAPIERT

Vorhofflimmern ist ohne Frage eine komplizierte Störung, die sich auf vielfältigste Art und Weise präsentiert. Die unterschiedlichen Erscheinungsformen der Erregungsstörung, die Vielfalt in ihrer Präsentation, ihr Zusammenhang mit verschiedenartigen Erkrankungen, machen die Therapie von Vorhofflimmern zu einem schwierigen Unterfangen. Folgedessen gibt es kein einheitliches Rezept, keine spezielle Behandlungsstrategie die für alle Patienten effektiv ist und in jedem Fall Erfolg verspricht. Im Idealfall sollte dem Flimmern noch vor Übertritt in seine chronische Form Einhalt geboten werden, da es sich in solchem Fall immer schwieriger gestaltet der Erkrankung entgegenzutreten und etwaige Nebenwirkungen, welche die Medikamente für die Therapie meist mit sich bringen, möglichst gering zu halten. Die zur Verfügung stehenden medikamentösen Behandlungsformen sind für einen großen Teil der Patienten inadäquat, weshalb mit der Zeit immer mehr alternative Behandlungsoptionen in den Vordergrund treten.

Die Wahl der Therapie hängt von mehreren Umständen ab. Wichtig bei einer Entscheidung für eine spezielle Therapieform sind unter anderem die Ausprägung der Symptome unter welchen der Patient leidet, die Wahrscheinlichkeit dass eine spezielle Therapie bei gesetztem Fall und gegebener Form von VHF anspricht, und vor allem mit welchen Risiken und Erfolgen die Therapie verbunden ist.

Die primären Ziele, die es bei der Bekämpfung von VHF zu erreichen gilt, sind Prävention von thromboembolischen Ereignissen, die Linderung bzw. Beseitigung von etwaigen Symptomen, und die Schaffung physiologischer Bedingungen im atrialen Myokard, sprich die Beseitigung einer eventuell schon eingetretenen atrialen Remodellierung.

Die zwei gängigsten medikamentösen Behandlungsstrategien auf die bei der Behandlung von symptomatischem Vorhofflimmern zurückgegriffen wird, betreffen entweder die Kontrolle zu hoher Ventrikelfrequenzen, *Frequenzkontrolle*, ein Zustand der für das Auftreten der Mehrheit an Symptomen verantwortlich gemacht wird, oder es wird die Strategie verfolgt die darauf abzielt das Herz mittels Kardioversion wieder in einen Sinusrhythmus zurückzuführen, und diesen im Anschluss daran, wenn nötig mit Hilfe antiarrhythmischer Medikation, zu erhalten – *Rhythmuskontrolle*.

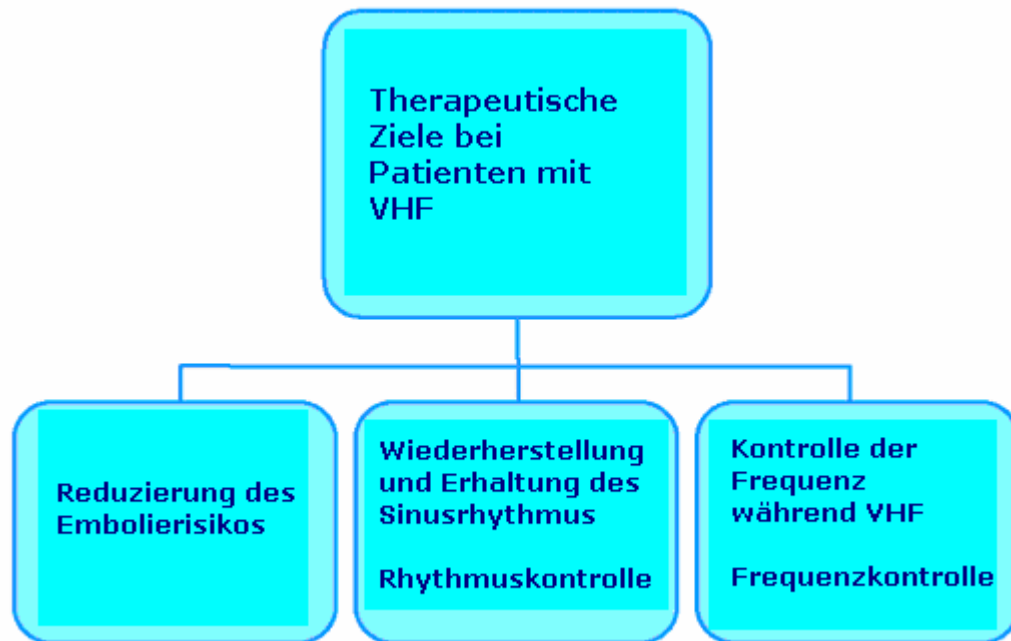


Abbildung 20: Therapeutische Ziele in der Behandlung von VHF; nach Markides V., Heart 2003

Bei der paroxysmalen und persistenten Erscheinungsform von VHF bleibt die Wahl zwischen einer Terminierung der Arrhythmie und der darauffolgende Erhaltung des Sinusrhythmus, oder einer Kontrolle über die Ventrikelfrequenz, was auf jeden Fall bei permanentem VHF angestrebt wird.

Typ	Dauer und Charakter	Therapeutische Strategie
Erste Episode	?	Konversion und Prävention, entweder mit Antiarrhythmika oder elektrischer Kardioversion
Paroxysmal	< 48h, meist spontane Konversion, von selbst	Konversion und Prävention, mit Klasse Ic oder III Antiarrhythmika, Frequenzkontrolle während der Arrhythmie
Persistent	> 2-7 Tage, meist endet es nicht von selbst, eine elektr. Kardioversion wird benötigt um Sinusrh. wieder herzustellen.	Elektr. Kardioversion mit oder ohne Antiarrhythmika
Permanent	Wiederherstellung eines Sinusrh. unmöglich	Kontrolle der Ventrikelfrequenz
Orale Antikoagulation oder Aspirin entsprechend der Präsentation von Risikofaktoren bei allen Typen		

Tabelle I: Klassifikation von VHF und therapeutische Strategien; nach Blaauw Y et al., 2002

Ist die Ursache der Arrhythmie zum Beispiel eine bestehende Perikarditis, eine pulmonale Embolie, Thyreose oder exzessiver Alkoholkonsum, besteht die Möglichkeit, dass nach Beseitigung der Grundproblematik, auch die Arrhythmie selbst verschwindet. Eine Suche nach möglichen Ursachen sollte jeder Behandlung von atrialem Flimmern vorangehen.

Patienten bei denen eine Therapie mittels Antiarrhythmika in Erwägung gezogen wird sollten hingehend ihrer Risikofaktoren für mögliche Nebenwirkungen und Kontraindikationen genau untersucht werden.

<ul style="list-style-type: none">▶ Herzinsuffizienz (VW Klasse I und III)▶ Koronare Gefäßerkrankung (VW Klasse I)▶ Linksventrikuläre Hypertrophie (VW Klasse III)▶ Verlängertes QT-Intervall (VW Klasse I und III)▶ Vorhofflimmern und Wolf Parkinson White Syndrom (Verapamil/Digoxin)
Amiodaron ist nicht kontraindiziert bei Herzinsuffizienz und Linksherzhypertrophie.

Tabelle II: Klinische Präsentation und kontraindizierte Antiarrhythmika-Therapie; nach Blaauw Y et al., Heart 2002. VW, Vaughan Williams Unterteilung der Antiarrhythmika.

Entwickeln sich unter Umständen erst im Laufe der Therapie mögliche Kontraindikationen (Tab. 2), sind die Antiarrhythmika umgehend abzusetzen.

Peters et al. haben die Möglichkeiten einer Behandlung von VHF, sowie die Herangehensweise in diese spezielle Erregungsstörung in folgenden zwei Abbildungen zusammengefasst:

<p>Wiederherstellung eines Sinusrhythmus elektrische Kardioversion extern intern pharmakologische Kardioversion</p> <p>Erhaltung des Sinusrhythmus Bei Patienten mit wiederauftretendem VHF, oder nach Kardioversion von persistierendem VHF keine Behandlung medikamentöse Behandlung permanenter Schrittmacher Ablation fokal linear chirurgische Behandlung</p> <p>Ventrikuläre Frequenzkontrolle medikamentöse Behandlung Calcium-Kanal-Blocker β-Adrenozeptorenblocker Digoxin Modifikation oder Ablation des Atrioventrikularknotens und Implantation eines permanenten Schrittmachers</p> <p>Reduktion des Embolierisikos Warfarin oder Aspirin</p>
--

Abbildung 21: Grundsätze für die Behandlung von VHF; nach Peters NS et al., Lancet 2002

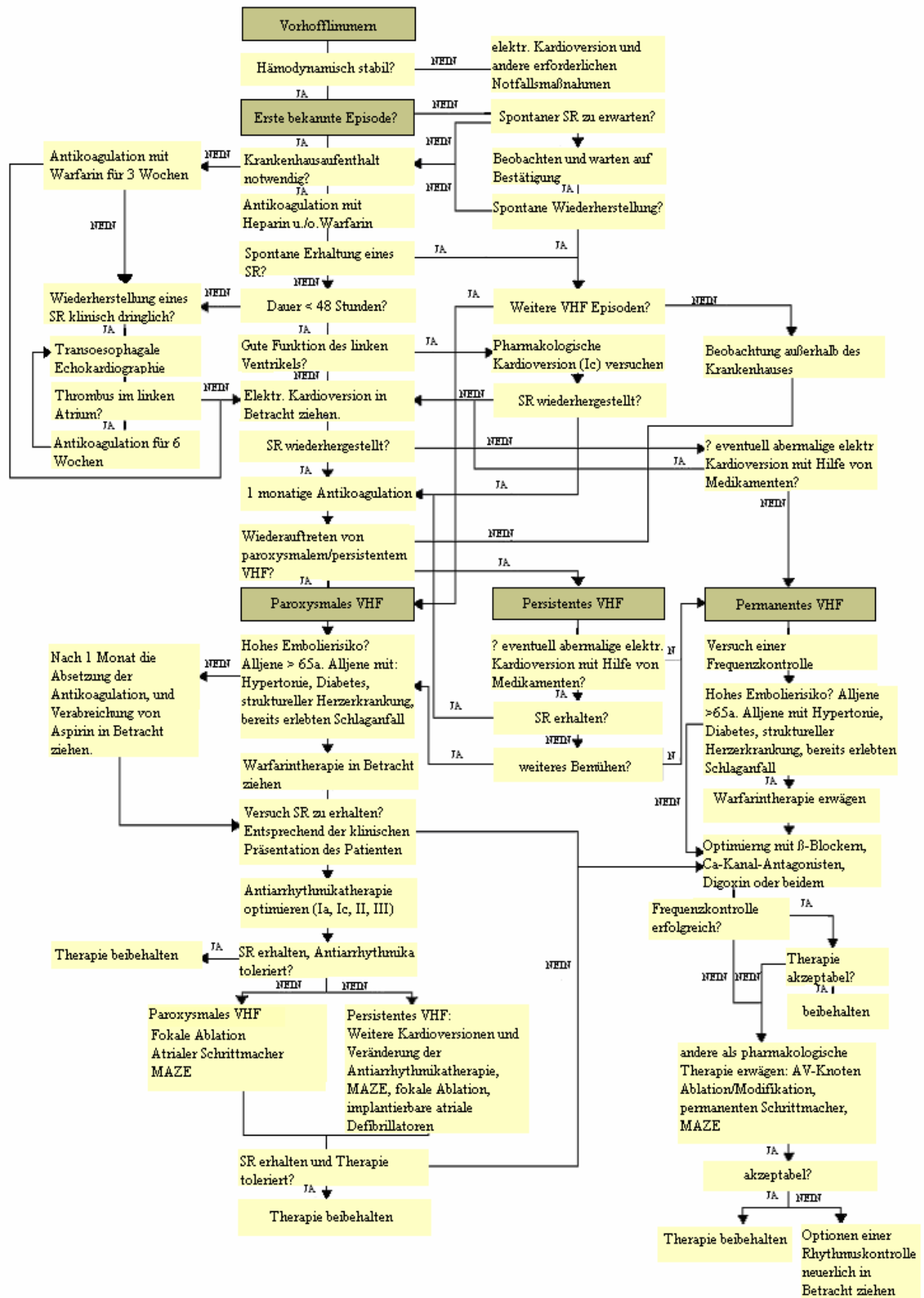


Abbildung 22: Algorithmus zur Behandlung von VHF; nach Peters NS et al., Lancet, 2002

Innerhalb der letzten Dekade ist die Liste antiarrhythmischer Medikamente zur Behandlung von Vorhofflimmern immer länger geworden. Antiarrhythmika der Klassen II und IV, Beta- und Calcium-Blocker, haben nur einen moderaten Effekt was die Erhaltung eines wiedererlangten Sinusrhythmus betrifft und werden vorzugsweise dafür verwendet, die Überleitung im AV-Knoten zu blockieren.

Die größten Unterschiede zwischen den jeweiligen Medikamenten liegen in ihrem Sicherheitsprofil. Quinidin und Procainamid, welche beide der Klasse Ia angehören, haben ein breitgefächertes Nebenwirkungsprofil und werden dementsprechend selten verschrieben. Die anticholinergen Nebeneffekte von Disopyramid machen dieses Medikament genauso wenig zur Medikation erster Wahl. Die gefährlichste Nebenwirkung bei Ia Antiarrhythmika stellen *Torsade de pointes* Episoden dar, eine Sonderform ventrikulärer Tachykardien, bei der die Dauer des QT-Intervalls im EKG prolongiert ist, was rasch zu Kammerflimmern führen kann.

In der CAST Studie, dem *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*, wurde auf die proarrhythmogene Wirkung von Klasse Ic Medikamenten, Flecainid und Propafenon, bei Patienten mit vorangegangenem myokardialen Infarkt aufmerksam gemacht. Die Einnahme eines Klasse I Antiarrhythmikums ging bei dieser Patientenpopulation mit einer erheblich erhöhten Mortalitätsrate einher. Dabei wurde eine hohe Rate ventrikulärer Arrhythmien beobachtet. Ebenso bei denjenigen Patienten welche eine eingeschränkte Linksventrikelfunktion aufwiesen. (Pratt CM, Moye LA; Echt DS et al.)

Dadurch kam es in den vergangenen zehn Jahren zu einer stetigen Abnahme in der Verwendung dieser Substanzen. Sie kommen vorwiegend bei paroxysmalem Vorhofflimmern zum Einsatz, wo sie eine effektive Maßnahme zur Konversion in den Sinusrhythmus und zur Rhythmuserhaltung darstellen. (Fuster V, Ryden LE et al.)

Bei Patienten ohne strukturelle Erkrankung des Herzens kam man zu anderen Ergebnissen. In solchem Falle sprechen die Patienten sehr gut auf die Medikamente an. Klasse I Antiarrhythmika weisen bei ihnen kaum Nebenwirkungen auf und werden sehr gut toleriert. Addiert man zusätzlich ein AV-Knoten blockierendes Medikament, vermindert man das Risiko, welches durch den positiv dromotropen Effekt dieser Medikamente besteht, das resultierende Vorhofflattern eins zu eins auf die Ventrikel überzuleiten und so unter Umständen lebensbedrohliche Arrhythmien hervorzurufen. Dies geschieht bei 5% - 15% der Patienten die mit Klasse Ic Medikamenten behandelt werden.

Mit der rückläufigen Verwendung von Klasse I Antiarrhythmika begannen sowohl reine β -Blocker, als auch Substanzen der Klasse III, wie Sotalol oder Amiodaron, eine größere Rolle zu spielen. Diese entfalten ihre antiarrhythmische Wirkung hauptsächlich in der späten Phase des Aktionspotentials. Neben einer Verlängerung der Repolarisation kommt ihre Wirkungsweise auch durch eine Blockade adrenerger Stimulation zum Ausdruck. (Singh BN, 1999) Besteht eine strukturelle Herzerkrankung versprechen Klasse III Antiarrhythmika höhere Sicherheit als das Medikamente der Klasse I tun. Sotalol, Dofetilid und Amiodaron sind am häufigsten in Gebrauch, wobei Amiodaron das einzige ist, dem auch Wirkungen der Klassen I, II und IV zugesprochen werden. Mit dessen Verwendung geht aber auch ein breiteres Spektrum an Nebenwirkungen einher, die sich mitunter in Form pulmonaler Fibrosen, Neuropathien, Leberzirrosen, sowie Lichtempfindlichkeit äußern. So mussten Roy D und Kollegen Amiodaron in der Behandlung ihrer Patienten, wegen mehrfacher kardialer und nicht-kardialer Nebenwirkungen absetzen, die in 18% ihrer Patientenpopulation auftraten. Bei 35% der Patienten kam es nach 16 Monaten wieder zum Auftreten von VHF-Rezidiven.

Dieses teils breitgefächerte Nebenwirkungsprofil hat die Entwicklung neuer, einfacherer Substanzen, namentlich Ibutilid, Dofetilid und Azimilid oder Dronedaron (Wei S, Sarma JSM, Singh BN), ein Amiodaron – Derivat mit weniger negativen Begleiterscheinungen, vorangetrieben.

Wie schon in Kapitel 4.1 erwähnt, führt VHF zu elektrischen Remodellierungsprozessen, die tiefgreifende Auswirkungen auf das Aktionspotential haben. Dieser Vorgang der Remodellierung scheint reversibel zu sein. Tieleman RG et al. beschreibt ihn als einen Vorgang, hervorgerufen durch einen Calcium-Overload. Somit kann er, zumindest im experimentellen Modell, durch den Calciumantagonisten Verapamil abgeschwächt werden. Studien am Menschen liefern bis dato widersprüchliche Ergebnisse. De Simone et al. beschreiben in ihrer Studie den positiven Effekt von Verapamil bei Patienten, die dieses Medikament vor und nach Kardioversion erhielten. Diese blieben signifikant länger im Sinusrhythmus als die Gruppe, welche nur Placebo bekam. Untersuchungen von Dan GA et al. und Van Noord T et al. konnten diesen Effekt einer Verapamilverabreichung zur Kardioversion nicht nachweisen.

Die Frage nach der richtigen Medikation muss demnach sehr individuell behandelt werden und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie zum Beispiel die kardiale Funktionsfähigkeit oder etwaige Kontraindikationen. Ausschlaggebend ist vor allem eine

eventuell bestehende Herzerkrankung. Die nachstehende Tabelle bietet einen groben Überblick:

	Idiopathisches VHF	kongestive Herzinsuffizienz	koronare Gefäßkrankung	hypertrophe Kardiomyopathie
Therapie 1. Wahl	Flecainid Propafenon Sotalol	Amiodaron Dofetilid	Sotalol	Amiodaron
Therapie 2. Wahl	Dofetilid Amiodaron		Amiodaron Dofetilid Type 1A Dofetilid	Sotalol Diisopyramid Dofetilid
Vermeide		Flecainid Propafenon	Flecainid Propafenon	(Flecainid) (Propafenon)

Tabelle III: Management von VHF mittels Antiarrhythmika, entsprechend der jeweilig vorhandenen Erkrankung; nach Reddy V., Medscape Cardiology, 2005. VHF = Vorhofflimmern

Für die Entscheidung auf welches Antiarrhythmikum zugegriffen werden soll, ist in erster Linie der Schweregrad der bestehenden Herzerkrankung ausschlaggebend und welcher Einfluss dadurch auf die Entstehung proarrhythmischer Nebenwirkungen besteht.

Bei Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung bestimmt das Ausmaß der Erkrankung, gemessen an der Wanddicke der linken Kammer, ob Medikamente der Klasse Ic in Verwendung kommen oder nicht. Liegt eine Wanddicke von mindestens 14 mm vor, bzw. bestehen Abnormalitäten in der Repolarisation, herrscht ein hohes Risiko. In solchem Fall würde auf Antiarrhythmika der Ic Klasse verzichtet und Amiodaron wäre erste Wahl.

Leidet der Patient nicht unter einer strukturellen Herzerkrankung, sind Antiarrhythmika der Klasse Ic erste Wahl, da sie unter diesen Bedingungen gut toleriert werden und mit einem niedrigen proarrhythmischen Risiko und einer geringen Anzahl begleitender Nebenwirkungen assoziiert werden.

Besteht bei einem Patienten eine koronare Herzerkrankung, wäre Therapieoption erster Wahl Sotalol, ein Klasse III Antiarrhythmikum. Bei kongestiver Herzinsuffizienz besteht bei Gabe von Sotalol ein sehr hohes Risiko für Proarrhythmien, es wird also auf Amiodaron ausgewichen.

5.1 Frequenzkontrolle

In den vergangenen Jahren wurde viel darüber debattiert welche der beiden erwähnten Methoden die meisten Vorteile bringe und sich als Therapie erster Wahl etablieren solle. Eine der bedeutsamsten Studien die diese Fragestellung behandelte war die *Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, AFFIRM-Studie*. In dieser kam man zu dem Schluss eine Strategie der Frequenzkontrolle in symptomlosen Patienten zu favorisieren. Eine Kontrolle der Ventrikelfrequenz mit entsprechender Antikoagulation scheint eine durchaus sichere und effektive Therapie bei denjenigen Patienten zu sein, die mittels dieser Strategie ohne Symptomatik bleiben. (Van Gelder IC et al; Carlsson J et al.) Läge bei den Patienten hingegen ein hämodynamisch instabiler Zustand vor, wäre eine sofortige Kardioversion anzuraten.

Die Kontrolle der Ventrikelfrequenz zielt darauf ab einer Tachykardiomyopathie vorzubeugen und mögliche Zeichen von Kreislaufbeschwerden zu reduzieren. Erreicht wird dies entweder mit negativ chronotrop wirkender Medikamente oder mittels einer Ablation des AV-Knotens und nachfolgender Schrittmacherimplantation. (Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH et al.) Die Herzfrequenzen die dabei eingestellt werden liegen bei ungefähr 90 Schlägen /min in Ruhe, und bei 110 Schlägen /min während leichter und moderater körperlicher Betätigung. Bei einer aktiven Patientenpopulation ist eine zu starke Reduktion der Herzfrequenz unter Belastung nicht anzuraten, da die Belastungskapazität dadurch ziemlich weit herabgesetzt würde. In solchem Fall wäre eine β -Blockade, eventuell in Kombination mit Digoxin, ausreichend um die Herzfrequenz genügend zu reduzieren und eine entsprechend vernünftige Ventrikelfrequenz bei körperlicher Betätigung zu gewährleisten. (Blaauw Y et al.)

Die gebräuchlichsten Medikamente für eine Frequenzkontrolle sind Digoxin, Calcium-Kanal-Antagonisten und β -Blocker. Deedwania et al. berichten auch bei chronischer Amiodaron-Gabe von einer Verlangsamung der Ventrikelfrequenz bei Patienten, deren Kammerfunktion beeinträchtigt ist.

Digoxin ist das gängigste Medikament um die Ventrikelfrequenz während Flimmerepisoden zu regulieren. Im Gegensatz zu den meisten anderen Medikamenten hat es schwach ausgeprägte positiv inotrope Effekte und wird sogar bei Patienten mit eingeschränkter Kammerfunktion gern verwendet. In seiner Wirksamkeit wird es jedoch von einigen anderen der Antiarrhythmika übertroffen. (Segal JB et al.) Vor allem während

akuter VHF-Episoden, oder unter körperlicher Belastung (Schreck DM; Botker HE et al.) steht es ihnen bezüglich seiner Wirksamkeit nach

Bei Patienten die sich kaum körperlich betätigen, vornehmlich bei Älteren, reicht die alleinige Gabe von Digoxin meist aus. Einer Studie von Farshi R et al. nach ist es aber um vieles weniger effektiv als eine Kombination von Digoxin mit Atenolol, womit sowohl während körperlicher Betätigung, als auch während alltäglicher Aktivitäten die Ventrikelfrequenz am besten kontrollierbar ist. Auch Diltiazem und Atenolol alleine, sowie eine Kombination von Digoxin mit Diltiazem standen, bezüglich ihrer Effektivität als frequenzkontrollierende Medikament, dieser Kombination von Digoxin und Atenolol nach.

Eine intravenöse oder orale Gabe von Diltiazem verspricht genauso eine effektive Kontrolle über die ventrikulären Frequenzen. (Blackshear JL et al.; Ellenbogen KA et al.) Lundstrom T und Ryden L halten Diltiazem und Verapamil für effektiver verglichen mit Digoxin, insbesondere während Belastungspausen. Zusätzlich scheinen sie die Belastungskapazität zu steigern, ohne während nachfolgender Ruhepausen Bradykardien auszulösen.

Koh KK, Song JH, Kwon KS et al. studierten die Wirksamkeit von Diltiazem oder Betaxolol in Kombination mit Digoxin, hinsichtlich ihrer Eigenschaften zur Ventrikelfrequenzkontrolle bei chronischen VHF-Patienten. Auch diese Kombination führte zu einer verbesserten Kontrolle der Kammerfrequenz in Ruhe sowie unter Belastung. Bei Patienten mit ventrikulären Dysfunktionen erhöhte sie sogar ihre Leistungsfähigkeit während körperlicher Anstrengung.

- Digoxin ist unwirksam in der ventrikulären Frequenzkontrolle, während akuter und paroxysmaler Episoden, sowie bei hohem sympathikotonen Einfluss. Außerdem ist es auch bei Kardioversionen ineffektiv.
- Bei Patienten mit guter linksventrikulären Funktion sind β -Blocker (Metoprolol, Propranolol, Atenolol) oder Calcium Antagonisten (Verapamil, Diltiazem) Medikamente erster Wahl, vorausgesetzt dass keine Kontraindikationen bestehen.
- Bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz sollte Digoxin oder Amiodaron verabreicht werden. Eine chronische Amiodarongabe ist jedoch beschränkt durch ihr Nebenwirkungsprofil. β -Blocker könnten unter diesen Bedingungen in Betracht gezogen werden.
- Obwohl Digoxin während akuter Episoden nicht viel Wirkung hinsichtlich der Frequenzkontrolle verspricht, ist es in Kombination mit β -Blockern und Ca-Antagonisten bei persistentem Vorhofflimmern wirksam was die Frequenzregulierung der Ventrikel betrifft.
- Die Wahl zugunsten einer Frequenzkontrolle als Therapieform, sollte aufgrund der individuellen Symptomatik erfolgen.
- Die Zielherzfrequenz variiert mit dem Alter. Generell sollte sie in Ruhe 60-90 Schläge/min. und während körperlicher Aktivität 90-115 Schläge/min. betragen.
- Eine suboptimale Frequenzkontrolle über einen längeren Zeitraum kann zu Tachykardiomyopathie führen.

Abbildung 23: Richtlinien für eine Frequenzkontrolle bei VHF; nach Iqbal MB et al., BMJ 2005

5.2 Rhythmuskontrolle

Bei Patienten mit Vorhofflimmern kann die Wiederherstellung und Erhaltung eines Sinusrhythmus zur Symptomreduzierung führen und atriale Remodellierungsprozesse stoppen bzw. sogar rückgängig machen. Das Risiko von Embolien ist reduziert. Unabhängig davon welche zusätzliche Herzerkrankung noch besteht, bewirkt ein wiederhergestellter Sinusrhythmus Verbesserungen in der Belastungsfähigkeit sowie in der maximalen Sauerstoffaufnahme. (Gosselink AT et al.)

Neben den erwähnten Vorteilen ist die Kontrolle des Herzrhythmus auch mit einigen nicht zu vernachlässigenden Problemen behaftet. Eine der größten Schwierigkeiten besteht darin einen erlangten Sinusrhythmus über einen längeren Zeitraum aufrecht zu erhalten. Die Nebenwirkungen der Medikamente die dafür notwendig sind reichen von proarrhythmischen Effekten bis hin zur Intoxikation von Organen, und sind vor allem bei Patienten mit bestehender Herzerkrankung besonders problematisch. Darüber hinaus ist die notwendige Medikation betreffend ihrer genauen Dosierung nicht nur sehr zeitaufwendig, sondern ebenso kostspielig. Hinzu kommt die Notwendigkeit wiederholter Kardioversionen und die damit verbundenen Krankenhausaufenthalte.

Der Anteil an Patienten welcher in der AFFIRM-Studie einer Rhythmuskontrolle unterzogen wurde, war einem höheren Risiko ausgesetzt einen Schlaganfall oder eine Transistorisch Ischämischen Attacke (TIA) zu erleiden. Diese Umstände waren womöglich darauf zurückzuführen, dass einige der Patienten ihre Antikoagulation abgesetzt hatten, unter der Annahme endlich frei von Vorhofflimmern zu sein. (Del Negro A.) Auf die Notwendigkeit die begleitende Antikoagulation beizubehalten, egal welche der beiden Therapien durchgeführt wird, wird in Kapitel 5.4 näher eingegangen.

5.2.1 Kardioversion

Die Notwendigkeit einen Sinusrhythmus zu etablieren besteht vorwiegend darin eventuelle Symptome zu reduzieren. Außerdem soll dadurch einer Embolie und Tachykardiomyopathie, deren Entstehung durch den Flimmerzustand begünstigt ist, vorgebeugt werden, und so dem Patienten ein beschwerdefreier Alltag ermöglicht werden.

Resultierend aus den atrialen Remodellierungsprozessen wird eine Wiederherstellung eines Sinusrhythmus umso schwieriger je länger VHF besteht. Im Allgemeinen kann man sagen, dass eine pharmakologische Kardioversion innerhalb der ersten 48 Stunden von VHF sehr effektiv ist. Dauert das Vorhofflimmern weniger als zwei Tage, kann auf eine Antikoagulation vor Kardioversion verzichtet werden. Bei längerer Dauer der Rhythmusstörung sinkt die Wahrscheinlichkeit mit Hilfe von Antiarrhythmika eine erfolgreiche Kardioversion durchzuführen. In solchem Fall wird nach erforderlicher, adäquater antikoagulativer Therapie eine elektrische Kardioversion versucht.

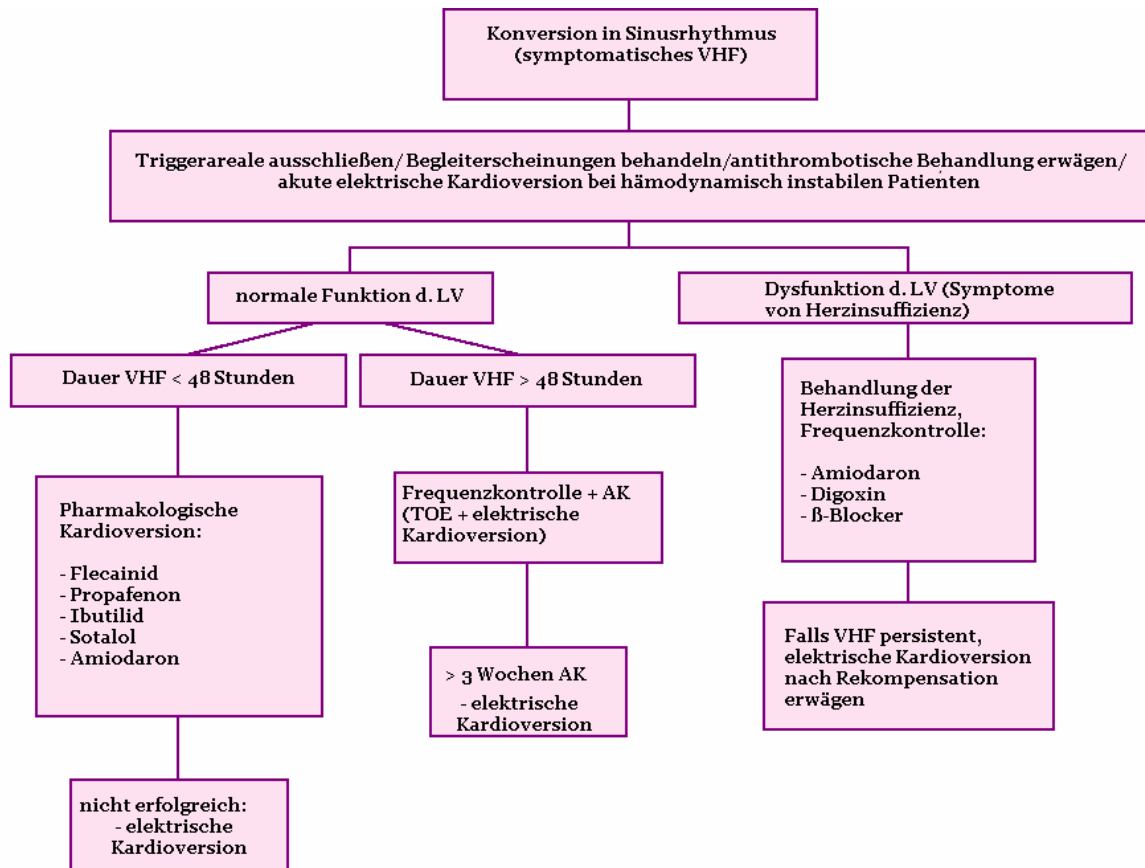


Abbildung 24: Behandlungsstrategie bei Kardioversion von VHF; nach Blaauw Y et al., Heart 2002.
 AK Antikoagulation; VHF Vorhofflimmern; LV linker Ventrikel; TOE transoesophagales Echokardiogramm

Eine Kardioversion birgt ohne entsprechende Antikoagulation ein Thromboembolierisiko von 5% - 7%. Bekommt der Patient Antikoagulantien, reduziert sich das Risiko einer Embolie auf 1% - 2%. (Consensus Conference on Atrial Fibrillation in Hospital and General Practice) Soll eine Kardioversion innerhalb der ersten 48 Stunden nach Beginn des Flimmerns stattfinden, ist eine Antikoagulation nicht unbedingt zwingend. Eine Heparin-gabe wird allerdings bei allen Patienten empfohlen die sich in akutem Zustand befinden, um eine Folgetherapie so flexibel wie möglich gestalten zu können. (Albers GW et al.) Liegt der Beginn von VHF länger als die besagten 48 Stunden zurück oder herrscht über die Dauer der Arrhythmie Unsicherheit, ist eine antikoagulative Therapie von mindestens 3 Wochen nötig bevor ein Kardioversionsversuch gestartet wird. Diese Zeit ist notwendig um Thrombi, die sich womöglich währenddessen gebildet haben, aufzulösen. (Fuster V et al.) Da sich ein physiologischer Zustand, was die Mechanik der Vorhöfe angeht, erst wieder etablieren muss, sollte die Antikoagulation für weitere vier Wochen nach Kardioversion beibehalten werden. Als Alternative bzw. Ergänzung zur

antikoagulativen Therapie tritt immer häufiger die Verwendung einer TEE, *transoesophageal echocardiography*, in den Vordergrund. (siehe Kap. 5.4.4)

Identifizieren und behandeln aller reversiblen Ursachen von Vorhofflimmern bevor eine medikamentöse Behandlung zur Erhaltung des Sinusrhythmus erwogen wird.

Die Wahl der Antiarrhythmika geschieht individuell, basierend auf dem kardiologischen Status, Begleiterkrankungen und ev. Kontraindikationen des Patienten.

Bei Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion und keiner bestehenden koronaren Gefäßerkrankung kann Flecainid und Propafenon verabreicht werden, ebenso Sotalol oder Amiodaron.

Amiodaron kann zur Erhaltung des Sinusrhythmus bei Patienten mit Herzinsuffizienz verwendet werden. Als Alternative kann auf Dofetilid zurückgegriffen werden, obwohl es in England noch nicht freigegeben wurde.

Bei Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung sind β -Blocker erste Wahl.

Falls trotz mehrmaliger Kardioversionsversuche und Antiarrhythmikabehandlung die Erhaltung eines Sinusrhythmus erfolglos bleibt, wird auf eine Frequenzkontrolle zurückgegriffen, die gleichermaßen effektiv ist wie eine Rhythmuskontrolle.

Bei Patienten deren Symptome trotz kontrollierter Ventrikelfrequenz schwerwiegend sind, besteht die Möglichkeit einen Sinusrhythmus durch nicht-pharmakologische Maßnahmen zu etablieren.

Abbildung 25: Richtlinien für eine Rhythmuskontrolle bei VHF; nach Iqbal MB, BMJ 2005

5.2.1.1 Elektrische Kardioversion

Im Jahre 1962 war Lown der Erste, der diese Art der Kardioversion, *Direct Current electrical cardioversion*, beschrieb. Seither ist diese Technik zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus weit verbreitet. Sie wird bei hämodynamisch beeinträchtigten Patienten angewendet, oder als Alternative zur pharmakologischen Kardioversion.

Die Stärke der zur Anwendung kommenden Schockenergie, die verwendete Wellenform, Elektrodengröße und deren Positionierung (Kirchhof P et al.), sowie die transthorakale Impedanz kann die Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Kardioversion stark beeinflussen.

Über den Mechanismus der Defibrillation der Vorhöfe bewirkt ist nicht viel bekannt. Größtenteils bestehen Theorien zur Defibrillation der Kammern, die auch auf die Atria angewandt werden. Es wird davon ausgegangen dass die applizierten Schocks Einfluss auf das transmembrane Potential ausüben, die Potentialdifferenz ändern und so einen fibrillierenden Zustand beenden können. (Ideker RE et al.)

Eine Defibrillation verspricht Erfolg, wenn es gelingt eine kritische Masse an Gewebe zu depolarisieren. (Zipes DP et al.) Demnach sollte ein ausreichend hoher Spannungsgradient durch den Schock erzeugt werden, um die Aktivität im fibrillierenden Myokard zu stoppen und so VHF zu beseitigen. Setzt man das Ventrikelmyokard einer Spannung von 5V/cm oder weniger aus, verhält sich die Kammernuskulatur dem Alles-oder-Nichts-Gesetz entsprechend. In regenerierten Myokardzellen entsteht erneut ein Aktionspotential, während refraktäres Gewebe dadurch unbeeinflusst bleibt. Erhöht man die Spannung auf über 5V/cm, kommt es auch in teils refraktärem Gewebe zu einer Antwort in Form einer Verlängerung der Refraktärzeit und des Aktionspotentials, jedoch wird dieses immer kürzer sein als ein Aktionspotential von vollständig regenerierten Myokardzellen. (Ideker RE et al.)

Kwaku KF und Dillon SM erkannten, dass eine Prolongation der refraktären Phase, die Wahrscheinlichkeit einer abermals auftretenden Wellenfront, und somit VHF reduziert. Daraus schlussfolgerten sie, dass es eine genügend hohe Schockenergie erfordert, um erfolgreich zu defibrillieren, und um das Myokard selbst in seiner Refraktärperiode zu depolarisieren.

Die externe Form der elektrischen Kardioversion mittels eines Gleichstrom-Schocks ist sehr sicher und in 65 - 90% der Fälle erfolgreich. Scholten und Kollegen berichten von einer Gleichwertigkeit der biphasischen und monophasischen Wellenform hinsichtlich ihrer Effektivität bezüglich der Wiederherstellung eines Sinusrhythmus. Niedrigere Energiewerte versprechen bei der biphasischen Form mehr Erfolg als bei der Monophasischen und verursachen zudem nach Page et al. weniger Hautverletzungen, da die Energie niedriger gehalten wird. Grundsätzlich steigt die Gefahr von Verätzungen der Haut proportional zur steigenden Energie die appliziert wird, egal ob mono- oder biphasisch. (Page RL, Kerber RE, Russell JK, 2002) Entsprechend der neuesten Richtlinien wird eine anfängliche Schockenergie von 200J bei monophasischer Wellenform, und von 150J bei biphasischer Wellenform vorgeschlagen. Darunter sind die meisten Kardioversionsversuche erfolglos. (Fuster V et al.)

Page RL et al., Ermis C et al., Carunchio A et al berichten von Ergebnissen zugunsten der biphasischen Schockform. Diese soll effektiver sein als die konventionell durchgeführte Monophasische. Zusätzlich ist bei ihr die Kardioversionszeit kürzer, da weniger Schocks benötigt werden.

Biphasische Wellenformen erzeugen eine gleichmäßigere Verlängerung der Refraktärperiode im gesamten Myokard. Die Streuung der Dauer der Refraktärzeiten ist auf die gesamte Herzmuskulatur gesehen geringer. Somit werden homogenere Zustände im Myokard geschaffen, was die Effektivität der biphasischen Wellenarten in der Erzeugung eines SR steigern soll. (Sims JJ et al.)

Studien	MP Energieprotokoll (J)	Erfolgsrate (%) MP	BP Gerät	BP Energieprotokoll (J)	Erfolgsrate (%) BP
Mittal <i>et al</i>	100, 200, 300, 360	79	Zoll PD-2100	70, 120, 150, 170	94
Page <i>et al</i>	100, 150, 200, 360	85	Heartstream XL	100, 150, 200, 200	91
Scholten <i>et al</i>	200, 360	90	Zoll M-Series	120, 200	90
Marinsek <i>et al</i>	100, 200, 300, 360	90	Heartstream XL	70, 100, 150, 200	88

Tabelle IV: Erfolgsraten monophasischer und biphasischer Wellenformen bei der Kardioversion von VHF; nach Adgey A et al. Heart 2004

Wenn eine elektrische Kardioversion nicht erfolgreich war, kann mit Hilfe von Klasse III Antiarrhythmika wie Sotalol, Amiodaron oder Ibutilid, die Schockenergie für die Vorhofdefibrillierung reduziert und die elektrische Kardioversion erleichtert werden. Oral H, Souza JJ, Michaud GF et al. beschreiben in einer Studie, durchgeführt an Patienten die vor Kardioversion entweder Ibutilid oder ein Placebo bekamen, dass durch eine vorherige Gabe von Ibutilid die Wirksamkeit einer Kardioversion dieser Art zusätzlich gesteigert werden könne. Alle diejenigen welche dieses Antiarrhythmikum erhielten, etablierten wieder einen Sinusrhythmus, was jedoch nur bei 72% derjenigen Patienten gelang, die ein Placebo erhielten. Eine begleitende Beobachtung im Krankenhaus ist wegen der starken proarrhythmogenen Effekte unbedingt notwendig, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Ventrikelfunktion.

Cappuci et al. randomisierten 92 Patienten mit VHF das bereits länger als zwei Wochen dauerte. Eine Gruppe erhielt Amiodaron, welches über einen Zeitraum von einem Monat vor geplanter Kardioversion verschrieben wurde, die andere bekam Diltiazem, das die Patienten einen Tag vor und nach Kardioversion verabreicht bekamen. Mit 88% lag die Erfolgsrate bezüglich einer gelungenen Kardioversion in der Amiodaron-Gruppe deutlich höher, als mit 65% bei alljenen Patienten die Diltiazem erhielten.

Patienten profitieren demnach von einer Vorbehandlung mit Amiodaron wenn eine externe elektrische Kardioversion geplant ist. Schlägt diese dennoch fehl, ist zudem eine intravenöse Gabe von Ibutilid empfehlenswert.

Bei Patienten mit persistentem VHF, bei denen es nicht gelingt einen Sinusrhythmus herzustellen, wird es zu guter Letzt mittels interner Kardioversion erneut versucht. Mit Hilfe eines perkutanen Elektrodenkatheters werden synchronisierte Schocks niedriger Energie zwischen rechtem Vorhof und Sinus coronarius oder linker Lungenader appliziert. Bis zu 90% der Patienten bei denen die externe Form erfolglos war, werden mittels interner Kardioversion in einen Sinusrhythmus zurückgeführt. (Schmitt C, Alt E, Plewan A et al.)

Normalerweise wird eine elektrische Kardioversion unter Vollnarkose durchgenommen. Immer häufiger bleiben die Patienten aber unter Bewusstsein und werden nur sediert. Den aktuellen Empfehlungen nach (Fuster V et al.) wird mit 200 Joule begonnen und wenn nötig bis auf 360 Joule gesteigert. Bleibt die Kardioversion danach immer noch erfolglos, werden Antiarrhythmika der Klasse III, Dofetilid, Sotalol und Amiodaron gegeben, um bei der Etablierung eines Sinusrhythmus zu helfen. (Lau CP, Lok NS; Oral H et al.)

5.2.1.2 Pharmakologische Konversion

Diese Art zu kardiovertieren wird bei hämodynamisch stabilen Patienten vorgenommen, die unter Symptomen leiden. Befänden sich die Patienten in einem instabilen Zustand, wäre die Gefahr auftretender Nebenwirkungen bei Verabreichung antiarrhythmischer Medikamente zu groß. In diesem Fall würde alternativ dazu auf eine elektrische Kardioversion mit begleitender Antikoagulation zurückgegriffen.

Die pharmakologische Kardioversion ist am wirksamsten innerhalb der ersten sieben Tage des Bestehens der Erregungsstörung. (Borgeat A et al.) Schon nach 48 Stunden ist ihre Effektivität in hohem Maße reduziert.

Noch bevor man eine Antiarrhythmikagabe in Erwägung zieht ist zu bedenken, dass bis zu 60% aller paroxysmalen Formen von VHF wieder spontan innerhalb der ersten 24 Stunden enden und von selbst in einen Sinusrhythmus konvertieren.

Im Allgemeinen werden vorwiegend Antiarrhythmika der Klassen I und III zur pharmakologischen Kardioversion und für die nachfolgende Erhaltung des Sinusrhythmus

verabreicht. Obwohl eine antikoagulative Therapie bei kurzem Bestehen von VHF nicht unbedingt notwendig ist, wird eine intravenöse Heparin-Gabe empfohlen, um nachfolgend mehr Möglichkeiten hinsichtlich der Therapien zu haben. (Albers GW et al.)

Gelingt es nicht den Sinusrhythmus zu halten, werden Medikamente zur Frequenzkontrolle gegeben, bevorzugt Amiodaron, da es neben seiner Fähigkeit die Ventrikelfrequenz zu kontrollieren auch eine mögliche Kardioversion unterstützt. Außerdem kann es auch in Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels eingesetzt werden. Die Zeit bis zur Wiederherstellung eines Sinusrhythmus ist jedoch meist sehr lang und reicht von einigen Tagen bis zu mehreren Wochen. (Galve E et al.)

In einer kleinen Studie, durchgeführt von Kerin NZ, Fattel K, Naini M, wird Amiodaron als effektivstes Medikament beschrieben um einen Sinusrhythmus bei persistentem VHF zu erhalten. Dabei fand eine erfolgreiche Konversion bei 44% der Patienten nach zwei Tagen statt. Nach neun Monaten befanden sich 68% wieder im Sinusrhythmus.

Neben Amiodaron ist Ibutilid, ein neueres Klasse III Antiarrhythmikum, zwar auch effektiv, das Risiko an Nebenwirkungen ist hingegen deutlich erhöht. Vor allem das Risiko entstehender Torsade des pointes Arrhythmien ist nicht zu vernachlässigen. Die potentielle Konversionsrate von Ibutilid, verglichen mit Placebo, beträgt in einer Studie von Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA et al. 47% vs. 2%.

Im Grunde genommen besitzen alle Antiarrhythmika Eigenschaften, die kurz anhaltendes Vorhofflimmern beenden können. Am erfolgreichsten jedoch sind Antiarrhythmika der Klasse Ic, vorwiegend Flecainid und Propafenon, unter Beachtung derer negativ inotroper Effekte und dem Vorhandensein etwaiger Grunderkrankungen. (siehe Tab.4)

In einer Studie durchgeführt von Crijns HJ et al. konvertierten 75% der Patienten mit akutem VHF nach einer Gabe von Flecainid. Dieses Präparat verspricht bei der Behandlung von chronischem VHF, dieser Studie entsprechend, keinen Erfolg beim Versuch die Arrhythmie zu terminieren. Suttrop MJ et al. berichten von einer 72 – 95%igen Erfolgsrate, verabreicht man Flecainid intravenös, wobei der größte Erfolg bei Patienten bestand, deren Beginn von VHF erst 24 Stunden zurücklag.

Martinez-Marcos FJ et al. verglichen die drei Medikamente Flecainid, Propafenon und Amiodaron bezüglich ihres Erfolges akutes VHF in einen Sinusrhythmus zu konvertieren und kamen auf Erfolgsraten von 90%, 72% und 64%.

Obwohl bei längerem Bestehen der Arrhythmie eine erfolgreiche Kardioversion immer unwahrscheinlicher wird, berichten Singh S et al. bei Patienten die schon länger als zwei Wochen unter VHF litten, von erfolgreichen Konversionen nach Gabe von hochdosiertem Dofetilid. In dieser Studie etablierten 22 – 42% der Patienten nach Dofetilidgabe, innerhalb von drei Tagen wieder einen SR. Da es bei diesem Medikament zu gehäuftem Auftreten von ventrikulären Arrhythmien kommt, sollte eine ständige Überwachung des Patienten im Krankenhaus erfolgen. (Kober L et al.)

Ineffektiv bezüglich einer Konversion von Vorhofflimmern sind Digitalispräparate, β -Blocker und Calciumkanalblocker.

Beweislage	Medikament	Versuche mit einer Kontrollgruppe				Prozentsatz anhaltender ventrikulärer Arrhythmien, bei denen, innerhalb aller Versuche, von Nebenwirkungen berichtet wurde
		Versuche	Patienten in Medikamenten-Gruppe	Odds Ratio der Konversionen verglichen mit Kontrollgruppe (95%CI)	P-Wert	
		<i>n</i>				
Stark	Ibutilid	4	552	30.7 (10.9–86)	<0.01	0–9
	Flecainid	5	128	13.2 (6.4–27.4)	<0.01	0–2
	Dofetilid	6	716	6.7 (4.5–10)	<0.01	1–12
	Propafenon	14	680	3.9 (2.3–6.8)	<0.01	0–2
	Amiodaron	15	484	3.2 (2.5–5.1)	<0.01	0
Moderat	Quinidin	3	99	2.9 (1.2–6.9)	0.02	0–12
Unschlüssig	Disopyramid	1	13	7.0 (0.3–153)	0.10	keine Angaben
	Sotalol	3	115	1.1 (0.1–6.9)	>0.2	0–2

Kontrollgruppe bekam Placebo, Calcium-Kanal-Blocker, Digoxin oder β -Blocker

Tabelle V: Resultate bezüglich Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Medikamenten zur akuten Konversion von VHF; nach McNamara RL et al., Ann Intern Med. 2003

5.2.2 Erhaltung des Sinusrhythmus

Trotz zahlreicher Kardioversionsversuche und prophylaktischer Therapie mit Antiarrhythmika kann ein wiedererlangter Sinusrhythmus oft nicht erhalten werden. In vielen Publikationen beträgt die Rezidivrate um 70%. Selbst bei entsprechender Medikation kann die Rückfallsrate in einen Flimmerzustand bis zu 50% betragen,

insbesondere wenn außerdem andere Erkrankungen, wie Herzinsuffizienz oder Hypertonie vorhanden sind. (Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS et al.)

Zur Erhaltung eines SR werden Klasse I und III Medikamente bevorzugt, also Natrium und Kalium blockierende Agentien wie Flecainid, Propafenon und Sotalol. Sie können die Rezidivrate auf bis zu 50% reduzieren, mit dem Nachteil vermehrter Nebenwirkungen und einem größeren Risiko für Proarrhythmien. Amiodaron ist offensichtlich die effektivste Substanz um die Rückfallsrate zu minimieren, mit einer Erhaltungsrate des SR von bis zu 70% nach einem Jahr. (Reddy V, 2005)

Zu den Risikofaktoren, einen bereits etablierten SR wieder zu verlieren, zählen unter anderem das weibliche Geschlecht, vorherige Rückfälle, und die Präsenz anderer pathologischer Gegebenheiten des kardiovaskulären Systems. Besonders schwierig ist es bei älteren Patienten über 60 – 65 Jahren, wenn das Flimmern schon länger als 1 – 3 Jahre andauert, bei rheumatischer Herzerkrankung und bei Atriumsgrößen von mehr als 55 mm. Laut Van Gelder et al. gelten eine lang anhaltende Flimmerperiode von mindestens drei Monaten, Herzinsuffizienz, strukturelle Herzerkrankung, Hypertonie, ein Alter von über 70 Jahren, und ein vergrößertes linkes Atrium als Prädiktoren für einen wahrscheinlichen Wiedereintritt von VHF. Neben der Tatsache dass die Größe der Vorhöfe in Beziehung zur relativen Dauer von VHF steht, berichten ebenso Volgman et al. von einer erhöhten Rate an wiederkehrendem VHF, verbunden mit Atriagrößen von mehr als 6,5 cm im Durchmesser.

Bei dieser erwiesenen Schwierigkeit betreffend der Erhaltung eines physiologischen Zustandes in der Erregungsbildung, stellt sich natürlich die Frage inwieweit der Versuch einen solchen wieder herzustellen von Nutzen ist und ob es nicht sinnvoller wäre sich gleich der Rate – control Strategie zu widmen. In der ersten Studie die zu diesem Thema publiziert wurde, der *PIAF-Studie, Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation*, kam man auf ähnliche Ergebnisse bei beiden Therapieoptionen hinsichtlich der Symptomatik die VHF mit sich bringt. Was jedoch die Belastungstoleranz bei körperlicher Betätigung angeht, wurden bessere Ergebnisse mit einer Rhythmuskontrolle verzeichnet. (Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J)

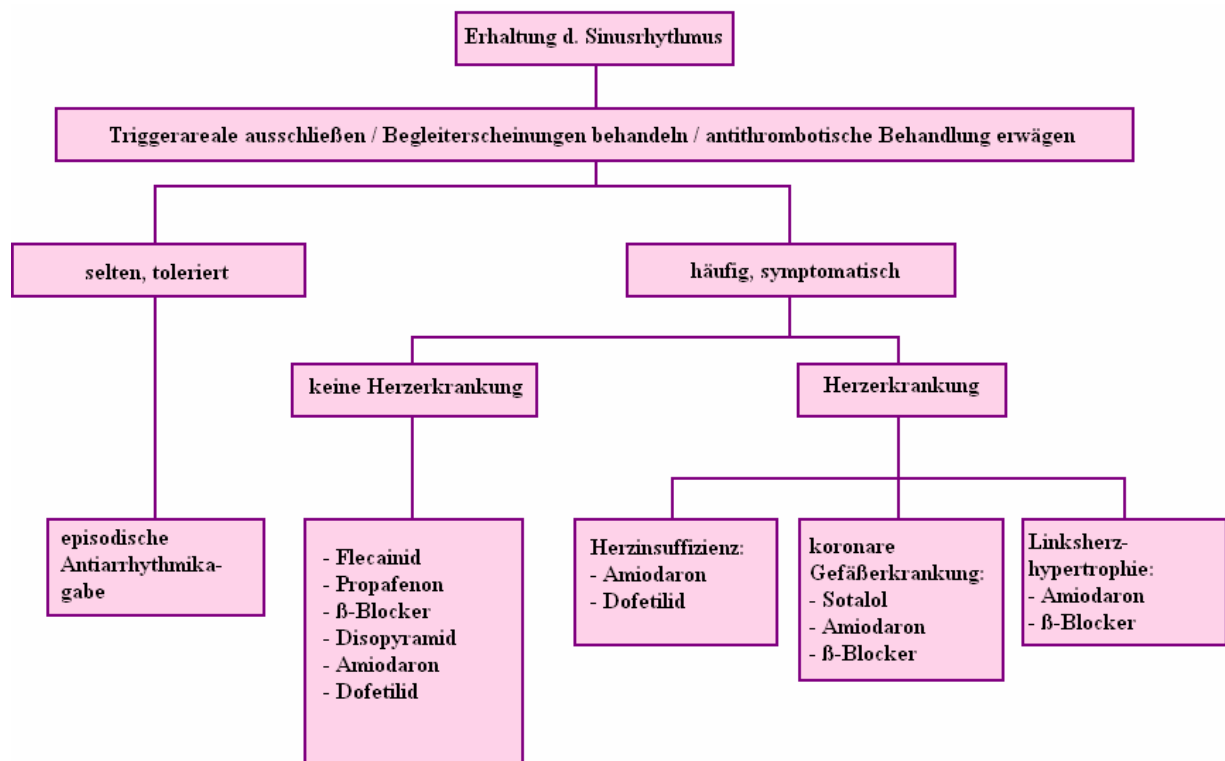


Abbildung 26: Behandlungsstrategie zur Erhaltung eines Sinusrhythmus; nach Blaauw Y et al., Heart 2002.

Bis zu dem Zeitpunkt als bekannt wurde dass Quinidin eine Erhöhung der Mortalitätsrate mit sich bringt, war es das gebräuchlichste Medikament um eine Erhaltung des Sinusrhythmus nach vorgenommener Kardioversion zu gewährleisten. (Coplen SE, Antman EM, Berlin JA et al.) Flecainid und Propafenon, Medikamente der Klasse Ic, werden normalerweise von Patienten ohne strukturellen Erkrankungen des Herzens gut toleriert. Hinsichtlich ihrer Effektivität unterliegen sie zwar dem Klasse III Antiarrhythmikum Amiodaron, dessen Verabreichung aber wiederum durch sein langzeitliches Nebenwirkungsprofil eingeschränkt wird.

Reine β-Blocker haben einen sehr geringen Effekt was die Erhaltung eines SR nach gelungener Kardioversion betrifft. (Kuhlkamp V et al.) In einer Studie von Benditt DG et al. wird Sotalol lediglich als ineffektiv bezeichnet wenn es darum geht einen Sinusrhythmus zu etablieren. In dessen Erhaltung schien es hingegen schon erfolgreich zu sein. Auf jeden Fall ist es wirksamer als Propafenon, einer Studie zufolge, in der Bellandi et al. die Langzeitwirksamkeit der beiden Präparate, hinsichtlich der Prävention von paroxysmalem VHF, mit einem Placebo verglich.

In dem *Canadian Trial of Atrial Fibrillation, CTAF*, verglich man niedrig dosiertes Amiodaron mit Propafenon und Sotalol und bestätigte seine Überlegenheit in der Prävention von wiederkehrendem VHF. Zu bemerken ist allerdings, dass bei 18% der Patienten die unter Behandlung mit Amiodaron standen, die Therapie wegen auftretender Nebenwirkungen unterbrochen werden musste, verglichen mit 12% an Behandlungsabbrüchen bei den anderen beiden Präparaten. (Roy D, Talajic M, Dorian P et al.) Aus diesem Grund ist Amiodaron bei einer Mehrzahl von Patienten nicht Medikation erster Wahl.

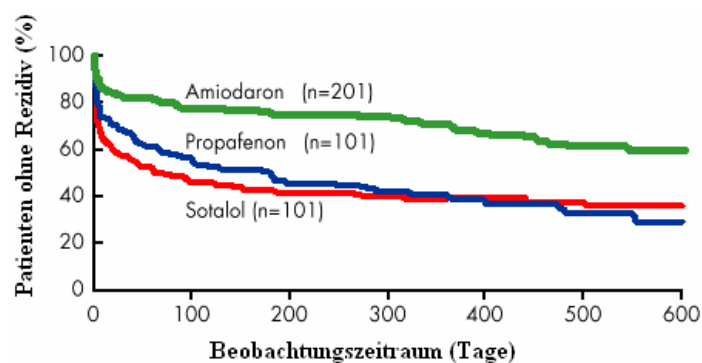


Abbildung 27: Kaplan-Meier Kurven die den Prozentsatz aller Patienten ohne VHF-Rezidiv zeigen, die entweder mit Amiodaron, Propafenon oder Sotalol behandelt wurden; nach Roy et al., Heart 2002.

Im *Congestive Heart Failure Survival Trial* reduzierte Amiodaron innerhalb eines Zeitraumes von vier Jahren die Inzidenz von Vorhofflimmern von 8% auf 4%. Von den 51 in Behandlung stehenden Patienten, konvertierten 31% derjenigen welche in dieser Studie mit Amiodaron behandelt wurden und nur 8% in der Placebogruppe. Außerdem waren die Überlebenschancen in dieser Studie bei Patienten unter Amiodaronbehandlung signifikant höher als in der Placebogruppe. (Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K et al.)

Chun SH et al. betrachteten die Effektivität von Amiodaron bezüglich der Erhaltung des SR, bei Patienten mit paroxysmalem und chronischem VHF, welche auf keine anderen Medikamente ansprachen. In 50 – 80% der Fälle war es möglich mittels Gabe von Amiodaron VHF zu unterdrücken, dessen Beginn schon ein bis drei Jahre zurückreichte.

Episoden von VHF mit hoher Beteiligung des Vagotonus werden normalerweise mit Disopyramid oder Flecainid unterdrückt. Bei Gabe von Digoxin oder β -Blockern wird eine

Verschlechterung des Zustandes herbeigeführt. Im Gegensatz dazu sollte adrenerges Flimmern mit β -Blockern behandelt werden.

Beweislage	Medikament	Versuche mit Kontrollgruppe			Versuche in denen von Nebenwirkungen berichtet wurde		
		Versuche <i>n</i>	Patienten in Medikamenten- gruppe	Odds Ratio verglichen mit Kontrollgruppe (95% CI)	P-Wert	Prozentsatz anhaltender ventrikulärer Arrhythmien %	Prozentsatz der Einstellung oder Reduzierung der Medikation
Stark	Amiodaron	2	173	6.8 (4.0-11.4)	<0.01	0	0-9
	Propafenon	4	228	3.0 (2.0-4.7)	<0.01	0-3	3-25
	Disopyramid	2	62	2.9 (1.4-6.1)	<0.01	0	0-55
	Sotalol	4	363	2.5 (1.7-3.7)	<0.01	0-5	5-13
Moderat	Flecainid	3	102	4.3 (1.3-14.1)	0.01	0	0-20
	Quinidin	4	218	2.7 (1.1-6.8)	0.02	0-12	4-58
	Azimilid	1	291	1.6 (1.2-2.2)	0.01	1	5

Kontrollgruppe erhielt Placebo, Calcium-Kanal-Blocker, β -Blocker oder Digoxin

Tabelle VI: Wirksamkeit der Medikamente bezüglich einer Erhaltung des Sinusrhythmus nach Kardioversion; nach McNamara RL et al., Ann Intern Med. 2003

5.3 Rhythmus- vs. Frequenzkontrolle

Es gibt immer noch keine Einigung darüber, mit welcher der beiden Therapieformen Patienten mit persistentem VHF am besten behandelt werden. Soll es die Strategie sein die sich gegen die Arrhythmie selbst richtet, oder jene welche sie toleriert und nur die Ventrikelfrequenz kontrolliert. Während bei dem Ansatz einer Frequenzkontrolle die Vorhöfe weiterhin fibrillieren, wird eine Verbesserung der Symptome allein durch die Kontrolle der Ventrikelfrequenz herbeigeführt. Die Füllung der Kammern geschieht passiv, ohne aktive Beteiligung der Atria. Das Embolierisiko ist sehr hoch.

Die Rhythmuskontrolle hingegen zielt auf die abermalige Etablierung des Sinusrhythmus ab und auf eine synchronisierte Kontraktion zwischen Vorhöfen und Kammern. Da Patienten mit VHF einem deutlich höheren thromboembolischen Risiko ausgesetzt sind, scheint die Folgerung nahe liegend dieses minimieren zu können, indem man wieder physiologische Zustände in der Erregungsleitung schafft. Ein wiederhergestellter SR soll

dabei helfen der Progression zu permanentem VHF Einhalt zu gebieten und das Embolierisiko zu minimieren. Eine Antikoagulation wäre dann nicht länger von Nöten. Dieser positive Effekt der Rhythmuskontrolle ist jedoch noch nicht bewiesen. Ein anderer wichtiger Faktor den es zu beachten gilt ist, dass die Antiarrhythmika zur Wiederherstellung eines physiologischen Rhythmus mit teils schweren Nebenwirkungen behaftet sind.

Seitens der Strategie einer Rhythmuskontrolle scheint es keine wesentlichen Vorteile hinsichtlich der Überlebenschancen gegenüber der Frequenzkontrolle zu geben. Ein Vorteil der Letzteren wäre, neben der relativ einfachen Anwendbarkeit, ein nicht so ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil der dabei zur Verwendung kommenden Medikamente. (Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP et al.)

Rhythmuskontrolle	Frequenzkontrolle
VORTEILE: <ul style="list-style-type: none"> - weniger Symptome - bessere Belastungstoleranz - verbesserte Hämodynamik - geringere Notwendigkeit für Antikoagulation 	VORTEILE: <ul style="list-style-type: none"> - Vermeidung von Antiarrhythmika - Medikamente zur Frequenzkontrolle vielversprechend - weniger Krankenhausaufenthalte - Schlaganfallrisiko ähnlich Rhythmuskontr. - Mortalität ähnlich Rhythmuskontrolle
NACHTEILE: <ul style="list-style-type: none"> - Nebenwirkungen der Antiarrhythmika - geringe Effektivität der Medikamente - teuer - hohe Rezidivrate - vermehrte Krankenhausaufenthalte 	NACHTEILE: <ul style="list-style-type: none"> - Risiken der Antikoagulation - Risiko einer Tachykardiomyopathie - Symptome der bestehenden Arrhythmie - atriale Remodellierungsvorgänge

Abbildung 28: Vorteile und Nachteile einer Rhythmus - bzw. Frequenzkontrolle bei VHF; nach Iqbal MB, BMJ 2005

Die größte Studie die sich direkt mit der Fragestellung auseinandersetzte welche der beiden Therapiearten bei Patienten mit persistierendem VHF vorzuziehen ist, ist die Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, *AFFIRM* Studie, die 4060 Patienten inkludierte. (Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J et al.)

Den Ergebnissen dieser Studie nach ist keiner der beiden genannten pharmakologischen Therapieansätze dem anderen überlegen, betrachtet man den primären Endpunkt, die Gesamtmortalität. Einen nicht signifikanten statistischen Unterschied gibt es jedoch in

Richtung höherer Mortalität in der Rhythmus-kontrollierten Gruppe. Was den sekundären Endpunkt anbelangt, nämlich das Auftreten eines Schlaganfalles, anoxischer Enzephalopathie, Blutungen, sowie eines Herz-Kreislauf Stillstands, zusätzlich zur totalen Mortalität, gab es ebenso keinen Unterschied bei den beiden Behandlungsformen. Was jedoch merklich verschieden war, war die Anzahl der Spitalsaufenthalte während der Studiendauer. Bei den Patienten mit Rhythmuskontrolle wurden mehr Krankenhausaufenthalte verzeichnet als bei jenen mit Frequenzkontrolle.

Patienten die von einer Etablierung des SR profitieren, sind der Studie zufolge vorwiegend jene, die älter als 65 Jahre sind und solche mit Herzinsuffizienz. Die höhere Mortalitätsrate innerhalb des Studienarmes in dem eine Rhythmuskontrolle verfolgt wurde ist voraussichtlich auf Proarrhythmien zurückzuführen. Diese können sowohl zusammen mit der Einnahme antiarrhythmischer Medikamente auftreten, als auch mit einer vorzeitig abgesetzten Antikoagulation, wegen fälschlicher Annahme ein Sinusrhythmus sei wieder vorhanden. Tatsächlich hatten aber nur ungefähr 60% alljener mit Rhythmuskontrolle einen Sinusrhythmus.

Die zwei wichtigsten Schlussfolgerungen die aus der AFFIRM Studie resultieren sind,

- dass Patienten mit persistentem VHF, die unter hohem Schlaganfallrisiko stehen und nicht sonderlich unter Symptomen leiden, einer Frequenzkontrolle unterzogen werden, als vernünftige Alternative zur medikamentösen Erhaltung eines Sinusrhythmus.
- dass jene Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko, die einer Rhythmuskontrolle unterzogen werden, trotzdem der Anschein eines wiederhergestellten Sinusrhythmus besteht, nicht auf ihre Antikoagulation verzichten.

Van Gelder IC et al. führten in Europa eine ähnliche Studie durch, die RAtE Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation, *RACE* – Studie. Im Zuge dieser Studie wurde die Hypothese getestet, dass die Strategie der Rhythmuskontrolle gleichzusetzen ist mit jener, in der eine Frequenzkontrolle erfolgt. Primärer Endpunkt setzte sich aus mehreren Faktoren zusammen, nämlich aus dem Auftreten von Blutungen, Tod aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse, Herzinsuffizienz, Embolie, aus der Implantation eines Schrittmachers, oder aus schweren Nebenwirkungen aufgrund der Antiarrhythmikagabe. Eine Analyse der Lebensqualität war sekundärer Endpunkt. Auch

diese Studie, in der 522 Patienten inkludiert waren, zeigte dass in einer Patientenpopulation mit persistierendem, wiederkehrendem VHF, die für eine Mehrheit der Menschen mit VHF repräsentativ ist, keine der beiden Strategien der anderen überlegen ist. (Feinberg WM et al.)

Hohnloser SH et al. verglichen in der PIAF – Studie, dem *Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation trial*, ebenso die beiden Strategien. Sie inkludierten 252 Patienten. Diejenigen mit Frequenzkontrolle bekamen hauptsächlich Diltiazem, jene mit Rhythmuskontrolle vorwiegend Amiodaron. Beide Gruppen profitierten gleichermaßen hinsichtlich der Verbesserung ihrer Lebensqualität. 56% derjenigen die einer Rhythmuskontrolle unterzogen wurden befanden sich tatsächlich in einem SR. In dieser Gruppe war eine signifikante Verbesserung der Belastungstoleranz auszumachen, jedoch gab es mehrere Krankenhausaufenthalte, primär aufgrund von Kardioversionen.

Studie	n	Alter / a	durchschnittlicher		Studien zur Frequenzkontrolle	Studien zur Rhythmuskontrolle
			Beobachtungszeitraum	primärer Endpunkt	Endpunkt, Mortalität	Endpunkt, Mortalität
AFFIRM	4060	69.7±9	3.5 y	Tod	21.3%, 21.3% nach 5a	23.8%, 23.8% nach 5a
RACE	522	68±8	2.3 y	CV Tod, CHF, TE, Blutungen, Schrittmacher, Nebenwirkungen	17.2%, 7.0% (Studiendauer)	22.6%, 6.8% (Studiendauer)
PIAF	252	60.5±9	1 y	verbesserte Dyspnoe, Herzstolpern, oder Schwindelgefühl	76%,* 2% (1a)	70%,* 2% (1a)
STAF	200	65.8±8	19.6 mo	Tod, Schlaganfall, TIA, CPR, systemische Embolie	6.1%, 4.9% (jährlich)	5.5%, 2.5% (jährlich)

CHF kongestive Herzinsuffizienz; CV kardiovaskulär; TE Thromboembolie; TIA transitorisch ischämische Attacke; CPR cardiopulmonale Reanimation
 *Endpunkt entspricht nur bei PIAF einer Verbesserung von Symptomen
 Außer in der AFFIRM Studien waren in allen anderen Studien nur Patienten mit persistentem VHF inkludiert

Tabelle VII: Resultate der Studien die Frequenz- und Rhythmuskontrolle direkt miteinander verglichen; nach Falk RH, Circulation 2005

Bei einer älteren Population, sowie bei Patienten mit Vorhofflimmern die noch zusätzlichen Risikofaktoren ausgesetzt sind, scheint der Ansatz einer Frequenzkontrolle, den Resultaten dieser Studien nach, eine zumindest genauso gute Therapieform darzustellen, wie die sehr schwierige und kostspielige Kontrolle über den Herzrhythmus. Einer Analyse von Corley SD et al. nach, wird der Benefit, der eine Etablierung des Sinusrhythmus mit sich bringt, durch die Antiarrhythmika die dafür notwendig sind, aufgehoben. Frauen scheinen dabei noch stärker auf die negativen Effekte der Medikamente anzusprechen, da sie unter höherem Risiko stehen eine medikamentös induzierte Verlängerung der QT-Dauer auszubilden, und Torsade-de-Pointes Arrhythmien

zu entwickeln. (Benton RE et al., Makkar RR et al.) Zusätzlich scheint bei älteren Patientinnen mit Vorhofflimmern auch das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor darzustellen einen Schlaganfall zu bekommen. (Hart RG et al.)

In der Studie von Corley und Kollegen, in der sie versuchten Prädiktoren für das mit VHF einhergehende erhöhte Mortalitätsrisiko zu evaluieren, war ein Sinusrhythmus mit einer 47%igen Risikoreduktion verbunden. Die Behandlung mit Antiarrhythmika erhöhte die Mortalitätsrate hingegen um 49%. Dementsprechend würde theoretisch eine Therapie benötigt, die einen Sinusrhythmus schafft und erhält, unter Verzicht auf antiarrhythmische Medikation. (siehe Kap. 5.5)

Welche der beiden Strategien auch in Anwendung kommt, eine gut eingestellte antikoagulative Therapie ist obligatorisch. Ob eine derartige Therapie lebenslang durchgeführt werden sollte, obgleich ein Sinusrhythmus nach erfolgreicher Kardioversion etabliert werden konnte, bleibt ungewiss.

5.4 Vorhofflimmern und Thromboembolierisiko – Antithrombotische Therapie

Vorhofflimmern ist mit einem hohen Risiko eines ischämischen Schlaganfalles verbunden, der vorwiegend aus kardiogenen Embolien resultiert. (Bogouslavsky J et al.) Empfohlen wird daher eine, an den Patienten individuell angepasste Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten, entsprechend dem Alter und nebenbei bestehenden Risikofaktoren. Hand in Hand mit dieser Therapie steigt jedoch das Blutungsrisiko, was nicht zu Letzt wegen des, mit fortschreitendem Alter größer werdenden Sturzrisikos, keinesfalls zu vernachlässigen ist. Der Patient muss sich regelmäßigen Gerinnungstests unterziehen, anhand derer die genaue medikamentöse Einstellung mittels INR-Werte (*International Normalized Ratio*) geprüft wird. (siehe Kap. 5.4.2)

Bestehen bis auf VHF keine weiteren Risikofaktoren die einen Schlaganfall begünstigen, wie das bei zunehmendem Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus oder einer bereits überstandenen transitorisch ischämischen Attacke der Fall ist, steigt die jährliche Inzidenzrate des ischämischen Schlaganfalles, bei Patienten unter 65 Jahren, von 1% auf 4,5%. (Atrial Fibrillation Investigators, Arch Intern Med, 1994)

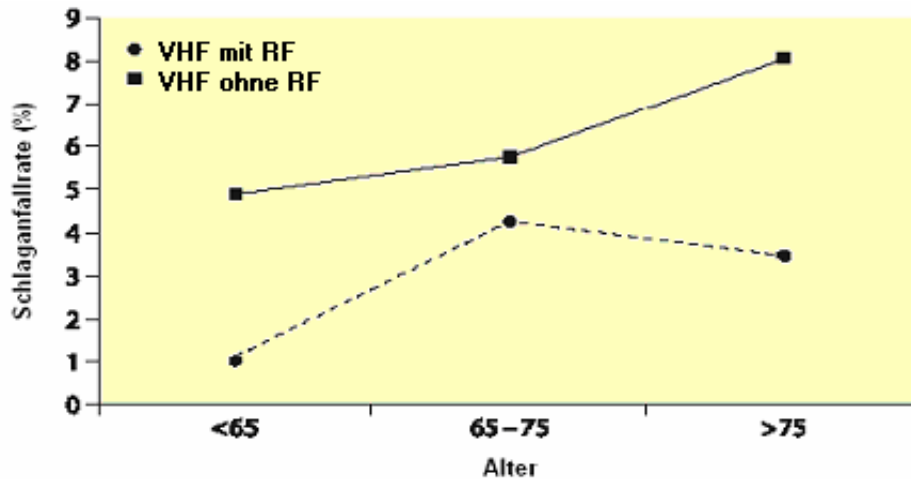


Abbildung 29: Risiko einer zerebralen Embolie in Abhängigkeit von Alter und anderen Risikofaktoren.; nach den Atrial Fibrillation Investigators, Arch Intern Med, 1994. RF, Risikofaktor; VHF, Vorhofflimmern.

Wolf PA et al., sowie Yasaka M, Yamaguchi T, berichten in ihren Studien von einem ischämischen Schlaganfallrisiko, das bei Vorhofflimmeranten um das 5fache erhöht ist. Liegt zusätzlich eine ischämische Herzerkrankung vor, verdoppelt es sich bei Männern, und verdreifacht sich das Risiko bei Frauen. Bestehen gleichzeitig pathologische Verhältnisse an der Mitralklappe, kann das Risiko eines Schlaganfalles, Laupacis A und Kollegen zufolge, auf das 17fache ansteigen. (siehe S.75, Abb. 30: CHADS Index)

Nachfolgend ist die Schlaganfallrate der vier größten Studien aufgelistet, in welchen die beiden Behandlungsstrategien, die Rhythmus- und Frequenzkontrolle, miteinander verglichen wurden.

Studie	n	Schlaganfallrate (%) bei Studienarm mit Frequenzkontrolle	Schlaganfallrate (%) bei Studienarm mit Rhythmuskontrolle	RR (95% CI)	p
AFFIRM	4060	5.7	7.3	1.28 (0.95–1.72)	0.12
RACE	522	5.5	7.9	1.44 (0.75–2.78)	0.44
PIAF	252	0.8	0.8	1.02 (0.73–2.16)	0.49
STAF	266	1.0	3.0	3.01 (0.35–25.3)	0.52
Total	5100	5.0	6.5	1.28 (0.98–1.66)	0.08

Tabelle VIII: Schlaganfallvorkommen in den vier Studien, die die Rhythmus- mit der Frequenzkontrolle direkt verglichen; nach Falk RH, Circulation 2005.

Bei 36% aller Patienten über 80 Jahren, ist VHF der Grund weshalb sie einen ischämischen Schlaganfall erleiden. (Wolf PA et al.)

Patienten die sich länger als 48 Stunden in einem Flimmerzustand befinden, benötigen eine adäquate antikoagulative Therapie. Eine systemische Embolie ist die schwerwiegendste Komplikation die sich nach einer Kardioversion ergeben kann, egal ob diese extern, oder intern ist, mittels Medikamente herbeigeführt wird, oder ob das VHF wieder spontan endet. Nach Bjerkelund und Orning resultiert eine Kardioversion, ohne Beigabe von Antikoagulantien, in einer 5,3%igen Embolierate, wohingegen bei Patienten die oral antikoaguliert wurden, nur bei 0,8% eine Embolie auftrat. In den meisten Fällen kommt es innerhalb der ersten 72 Stunden nach Kardioversion zu einer Verschleppung eines eventuell vorhandenen Thrombus, manchmal können aber auch mehr als 10 Tage vergehen. (Berger M, Schweitzer P)

Ein früher Kardioversionsversuch kann nur dann mit entsprechender Sicherheit erfolgen, wenn nach Beginn der Arrhythmie höchstens 48 Stunden vergangen sind. Selbst in solchem Fall sollte gleich bei Aufnahme Heparin verabreicht werden, um ein flexibles Handeln in der weiteren Therapigestaltung zu ermöglichen.

Besteht das Flimmern schon über einen längeren Zeitraum hinweg, sollte die Antikoagulation für mindestens drei Wochen beibehalten werden, bevor eine Kardioversion, egal ob elektrisch oder mittels Medikamente, durchgeführt wird. (Levy S, Breithardt G, Campbell RW et al.) Dieses Zeitfenster wird benötigt, um mit Hilfe der Antikoagulation einen bereits vorhandenen Thrombus aufzulösen. Entschließt man sich zu einer sofortigen Wiederherstellung des SR, kann als Alternative bei solchen Patienten auf Heparin mit anschließender Transoesophagealer Echokardiographie (TEE) zurückgegriffen werden. (siehe Kap. 5.4.4)

5.4.1 Medikamente zur Vorbeugung einer Embolie

Die Therapie mittels oraler Antikoagulantien hat sich einigen Studien nach, wie der *Atrial Fibrillation, Aspirin Anticoagulation Study*, AFASAK, der *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study I*, SPAF I, oder der *Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation Study*, CAFA, bewährt. Unter Warfarintherapie konnte das Schlaganfallrisiko ihren Aufzeichnungen nach um 68% verringert werden. Frauen profitierten von dieser Verringerung mit 84% mehr, als Männer mit 60%. (Atr. Fib Inv.)

In der *EAFIT*, dem *European Atrial Fibrillation Trial*, reduzierte Warfarin das jährliche Risiko abermals einen Schlaganfall davonzutragen, von 12% auf 4%. Die Mehrheit aller Schlaganfälle die unter Warfarintherapie auftraten, ereignete sich bei Patienten die die Einnahme entweder gestoppt hatten, oder außerhalb des optimalen INR, *International Normalized Ratio*, Bereiches lagen.

Auch Aspirin ist in der Lage bei Patienten mit chronischem, nicht-rheumatischem VHF nachweislich (AFASK, EFTA) die Inzidenz eines Schlaganfalles um 21% zu senken, wobei innerhalb der SPAF I Studie eine Risikoreduktion von mehr als 40% beobachtet wurde. Eine begleitende Zunahme des Blutungsrisikos konnten die „Atrial Fibrillation Investigators“ nicht nachweisen. Die Therapie mit Aspirin ist besonders für junge Patienten ohne weitere Risikofaktoren, bzw. bei solchen mit nur geringem Schlaganfallrisiko von Vorteil. Verglichen mit einem Vitamin-K-Antagonist wie Warfarin, ist Aspirin jedoch nicht annähernd so erfolgreich hinsichtlich der Risikosenkung. (EFTA, SPAF II, Gullov AL et al.) Auch den Schweregrad der Schlaganfälle betreffend scheinen Vitamin-K-Antagonisten in der Verminderung des Auftretens von besonders schwerwiegenden Schlaganfällen, einer Therapie mit Aspirin überlegen zu sein. Im Rahmen einer Metaanalyse in der Aspirin mit einem Placebo verglichen wurde, betrug die Effektivität von Aspirin vorerst 22%. Betrachtete man aber die Wirksamkeit hinsichtlich der Reduktion von schweren Schlaganfällen, sank sie auf 13%. (Hart RG et al.) Warfarin hingegen ist, dies betreffend, gleichermaßen effektiv. Auch Segal und Kollegen verglichen in einer Metaanalyse die beiden Präparate und kamen zu dem Schluss, dass Warfarin mit 36% weniger Schlaganfällen verbunden ist, jedoch um 60% mehr schwere Blutungen verursacht, verglichen mit Aspirin.

Gesetz des Falles eine orale Antikoagulation wäre kontraindiziert, kann alternativ dazu niedermolekulares Heparin verabreicht werden. Harenberg und Kollegen bestätigen die Reduktion der Inzidenz arterieller Embolien um ein Drittel, bei Patienten mit Vorhofflimmern, die täglich subkutan niedermolekulares Heparin bekommen. Während des sechsmonatigen Beobachtungszeitraumes kam es dabei zu keinem Auftreten von Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung mit Heparin ist jedoch noch nicht belegt. (Bechthold H et al.)

Die Senkung des Risikos erfolgt dadurch, dass mittels der Medikamente die Gerinnbarkeit des Blutes herabgesetzt wird. Entweder indem die Verklumpung der Blutplättchen, die

Thrombozytenaggregation, gehemmt wird, wie es bei Acetylsalizylsäure der Fall ist, oder durch die Herabsetzung der Produktion bestimmter Gerinnungsfaktoren in der Leber.

Ximelagatran ist ein direkter Thrombininhibitor, der den Vorteil einer fixen Dosierbarkeit hat und somit die Notwendigkeit einer regelmäßigen Gerinnungskontrolle und Dosisanpassung ausbleibt. Im Gegensatz zu Vitamin-K-Antagonisten sind keine Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bekannt. In den *SPORTIF - Stroke Prevention using ORal direct Thrombin Inhibitor in patients with atrial Fibrillation* - Studien, konnte die gute Verträglichkeit des Präperates bewiesen werden. Während des Beobachtungszeitraumes traten unter Ximelagatran drei Schlaganfälle und eine transitorisch ischämische Attacke auf. Im Gegensatz dazu standen zwei ischämische Schlaganfälle und drei TIAs unter Warfaringabe. Blutungskomplikationen waren bei Ximelagatran jedoch mit 0,9%igem Auftreten deutlich geringer als mit Warfarin, bei dem es in 4,1% zu Blutungen kam. (Petersen P et al.) Wegen häufiger Leberschädigungen wurde Ximelagatran aber bisher nicht zugelassen.

5.4.2 Blutungsrisiko

Die häufigste Nebenwirkung die zusammen mit einer antikoagulativen Therapie beobachtet wird, sind schwere Blutungen, vor allem bei älteren Patienten. (Levine MN et al.) Die jährliche Inzidenzrate intrakranialer Blutungen betrug in der Kontrollgruppe der Atrial Fibrillation Investigators 0,1%, in der Gruppe die Warfarin bekam 0,3%.

Das Vorkommen von Blutungen steht nachweislich in Zusammenhang mit den eingestellten INR-Werten, wobei es sich annähernd verdoppelt, wenn dieser Wert um einen Punkt steigt. (Van der Meer FJ et al.) Schwere Blutungskomplikationen sind bei Werten über 2,6 weitaus häufiger. (Yasaka M, Yamaguchi T) So kam es im *Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial*, einer Studie, in welcher Ziel-INR-Werte von 3.0 – 4.5 angestrebt wurden, zu einem jährlichen Auftreten von intrakranialen Blutungen über 3%. (Gorter JW) Bei INR-Werten unterhalb der 2er Grenze steigt jedoch wiederum das Risiko eines Schlaganfalles erheblich an, Berichten von Hylek und Kollegen zufolge. Eine exakte Einstellung und Überwachung der INR-Werte ist folglich extrem wichtig. Besteht chronisches VHF wird unter anderen von Laupacis A und Kollegen empfohlen, diesen Wert zwischen 2 und 3 zu halten, abhängig vom Alter und begleitenden Risikofaktoren.

Am häufigsten treten Blutungen im Magen-Darm-Trakt, intrakraniell, im Urogenital-Trakt und im Bindegewebe auf. (Landefeld CS) Neben dem Alter, vorangegangene Blutungen und der Intensität der Antikoagulation, tragen ebenso Hypertonie, andere Herzerkrankungen und Niereninsuffizienz zu einem erhöhten Blutungsaufkommen bei. Je nachdem wie viele Risikofaktoren zusätzlich bestehen, berichten Higashi und Kollegen nach einem Behandlungszeitraum von 48 Monaten, von Inzidenzraten zwischen 3% bei Patienten ohne irgendeinen risikoreichen Faktor, und 53% bei Patienten die drei oder vier Faktoren aufweisen,. Ein Modell zur Risikoeinschätzung bezüglich schwerer Blutungen unter antikoagulativer Therapie bieten Beyth RJ et al.:

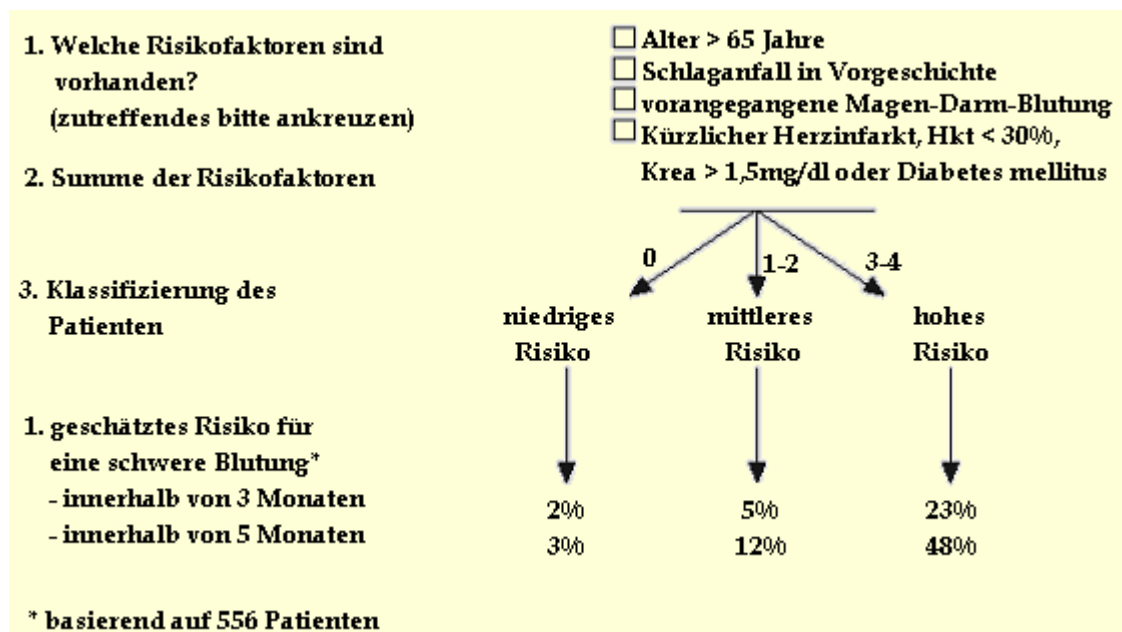


Abbildung 30: Risikoermittlung schwerer Blutungen bei bestehenden Risikofaktoren; nach Beyth RJ et al., Am J Med 1998.

Ein anderer Faktor der die INR-Werte erhöhen kann und somit zu einem gesteigerten Blutungsaufkommen beiträgt, ist die Veränderung eines bestimmten Gens. Das Enzym welches in diesem kodiert ist wird benötigt um den antikoagulanten Effekt von Warfarin aufzuheben. Durch unterschiedliche Beeinträchtigungen an diesem Gen kann es zu einer verminderten enzymatischen Aktivität kommen, was sich in einer Erhöhung des Blutungsrisikos äußert. (Higashi MK et al.)

Eine Schlaganfallprophylaxe mittels oraler Antikoagulantien hat sich durchaus bewährt und wird von den Patienten im Allgemeinen gut vertragen. Dennoch erhalten nur 55% aller

Patienten mit VHF die Therapie. (Stöllberger C et al.) Vor allem bei Älteren ist sie mit Vorsicht zu genießen, da besonders bei ihnen, so berichten Lip GYH und Li-Saw-Hee, die Neigung zum Blutungsrisiko, arteriosklerotischer Enzephalopathie, Gangstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen und Interaktionen mit anderen Medikamenten, deutlich erhöht ist.

5.4.3 Richtlinien der antithrombotischen Therapie

Im Jahre 2001 kamen Leitlinien für die Antikoagulation von Vorhofflimmeranten heraus, zusammengestellt von der amerikanischen und europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie. Diese Richtlinien wurden kürzlich auf den neuesten Stand gebracht. Patienten mit dem höchsten Risiko eines ischämischen Schlaganfalles, namentlich jene mit VHF, die über 75 Jahre alt sind, bzw. solche unter 75 Jahren mit zusätzlichen Risikofaktoren, profitieren am meisten von einer Therapie mit oralen Antikoagulantien. Genau bei ihnen sind aber auch die meisten Blutungskomplikationen zu befürchten.

VHF Richtlinien 2006	
Risikofaktoren (Kontrollgruppe)	Relatives Risiko
vorangegangener Schlaganfall oder TIA	2,5
bestehende Hypertonie	1,6
kongestive Herzinsuffizienz	1,4
fortgeschrittenes Alter /pro Dekade	1,4
Diabetes mellitus	1,7

Abbildung 31: Richtlinien zur Behandlung von VHF - Risikofaktoren eines Schlaganfalles bzw. einer systemischen Embolie bei Patienten mit VHF; nach Fuster V et al., J Am Coll Cardiol. 2006

Mit Hilfe des CHADS-Index lässt sich das individuelle Schlaganfallrisiko bei Vorhofflimmeranten verhältnismäßig einfach und zuverlässig ermitteln. CHADS ist ein Akronym und steht für Congestive Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter über 75 Jahre, Diabetes mellitus und Schlaganfall bzw. TIA. Jedes vom Patienten erfüllte Kriterium bringt einen Punkt, bzw. zählt ein bereits erlebter Schlaganfall und TIA doppelt. Der Index kann demnach zwischen 0 und 6 liegen, wobei sich das Risiko mit der Punkteanzahl erhöht. So zum Beispiel beträgt das Risiko innerhalb des folgenden Jahres einen

Schlaganfall zu erleiden, für einen 65-jährigen Hypertoniker, der zuvor schon eine TIA durchgemacht hat, und dessen Auswurffraktion deutlich verringert ist, 8,5%. Ein Patient im Alter von 80 Jahren, der lediglich einen erhöhten Blutdruck hat, ist hingegen einem nur 4%igen Risiko ausgesetzt. (Abb. 30)

VHF Richtlinien 2006		
Risikokriterien CHADS₂		Punkte
vorangegangener Schlagl. / TIA		2
Alter > 75 Jahre		1
Hypertonie		1
Diabetes		1
Herzinsuffizienz		1
Patienten (n = 1733)	Schlaganfallrate (%/y, 95% CI)	CHADS₂ - Index
120	1,9 (1,2 bis 3,0)	0
463	2,8 (2,0 bis 3,8)	1
523	4,0 (3,1 bis 5,0)	2
337	5,9 (4,6 bis 7,3)	3
220	8,5 (6,3 bis 11,0)	4
65	12,5 (8,2 bis 17,3)	5
5	18,2 (10,5 bis 27,4)	6

Abbildung 32: Schlaganfallrisiko bei Patienten mit VHF, dem CHADS₂ Index entsprechend, ohne Antikoagulative Therapie; nach Fuster V et al., 2006

In der folgenden Abbildung wird festgehalten welche Therapie mit welchem Medikament, bei welchem Patienten empfehlenswert ist:

VHF Richtlinien 2006

Risikokategorie	empfohlene Therapie		
kein Risikofaktor ein moderater Risikofaktor	Aspirin, 81 bis 325 mg täglich Aspirin, 81 bis 325 mg täglich, oder Warfarin (INR 2 bis 3, Ziel 2,5)		
irgendein Hochrisikofaktor oder >1 moderater RF	Warfarin INR 2,0 bis 3,0; Ziel 2,5		
schwächere Risikofaktoren	moderate Risikofaktoren	Hochrisiko-Faktoren	
weibliches Geschlecht Alter, 65 - 74 Jahre koronare Gefäßkrankung Thyreotoxikose	Alter > oder gleich 75a Hypertonie Herzinsuffizienz LV Auswurffraktion 35% oder weniger Diabetes mellitus	vorangegangene TIA, Embolie oder Schlaganfall Mitralstenose künstliche Herzklappe	

Abbildung 33: Antithrombotische Therapie bei Patienten mit VHF; nach Fuster et al., 2006, J Am Coll Cardiol.; 48:854-906

5.4.4 Transoesophagale Echokardiographie - TEE

Diese Untersuchung bietet eine hohe Sensitivität in einer sicheren Entdeckung atrialer Thrombi und setzt sich, obwohl es auch schon zum Auftreten von Embolien gekommen ist, ohne dass ein Thrombus mit dieser Methode gefunden wurde, immer mehr durch. (Klein AL et al.) Dies war jedoch vorwiegend bei Patienten der Fall, die keine zusätzliche Antikoagulation bekommen hatten, oder diese vor den empfohlenen vier Wochen im Anschluss an die Kardioversion abgesetzt hatten. (Black IW et al.; Moreyra E et al.)

Eine TEE wird durchgeführt um etwaige Abnormalitäten innerhalb des linken Vorhofes, bzw. des Aortenbogens ausfindig zu machen. Dadurch kann ein Thrombus sichtbar, oder auf eventuelle Blutstauungen in diesem Bereich aufmerksam gemacht werden, was in solchem Fall das Schlaganfallrisiko um das 2 – 4 fache erhöhen würde. Größtenteils befinden sich die Thromben innerhalb des linken Herzhohes. (Klein AL et al.) Wird kein Thrombus mittels der TEE entdeckt, besteht die Möglichkeit die Kardioversion schon früher anzulegen. Dennoch sollte Heparin oder Warfarin verschrieben werden, um einer neuen Thrombusformation vorzubeugen.

In der ACUTE, der *Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography* Studie, verglichen Klein und Kollegen die konventionelle kardioversionsbegleitende antikoagulative Therapie, bei der Warfarin für einen Zeitraum von 3 Wochen vor geplanter

Kardioversion verschrieben wird, mit dem Ansatz bei dem eine TEE durchgeführt wird und die Kardioversion, bei keinen Anzeichen eines Thrombus, nach einer kurzen Phase der Antikoagulation vorgezogen wird. Dabei bei fanden sie zwischen den beiden Vorgehensweisen keinen nennenswerten Unterschied hinsichtlich der Embolierate. Das Aufkommen von Blutungen war jedoch in der Gruppe, in welcher begleitend eine TEE vorgenommen wurde, weitaus geringer als mit der konventionellen Therapiemethode. Außerdem konnte mit TEE die Zeit in VHF geringer gehalten werden, was sich in einer anfänglich höheren Rate erfolgreicher Kardioversionen widerspiegelte. Die Durchführung einer TEE stellt demnach bei Patienten die einer Kardioversion unterzogen werden, eine sehr effektive Alternativstrategie zur konventionellen Therapieform dar.

Da VHF Hand in Hand mit mechanischen Dysfunktionen der Atria einhergeht, die sich nur langsam nach erfolgreicher Etablierung eines SR wieder normalisieren, sollte die Antikoagulation im Anschluß daran für mindestens ein Monat beibehalten werden, auch wenn bei der TEE kein Thrombus nachgewiesen werden konnte. (Levy S; Klein AL) Außerdem ist unter Umständen die Flussgeschwindigkeit des Blutes im linken Herzohr nach einer Kardioversion noch herabgesetzt, wodurch sogar eine neuerliche Thrombusformation nach Etablierung des SR vorkommen kann. (Omran H et al.; Grimm R et al.)

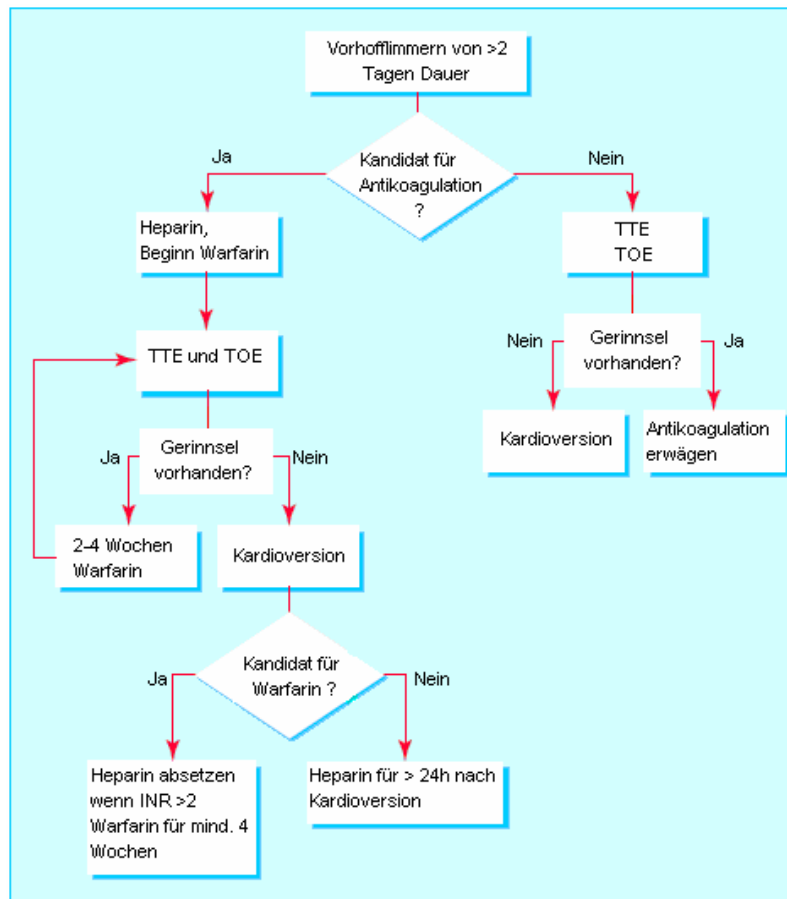


Abbildung 34: Richtlinien für die TEE begleitete Kardioversion; nach Lip et al., BMJ 2002;325:1022–5
TTE, Transthorakale Echokardiographie, TOE, Transoesophagale Echokardiographie.

5.4.5 Alternativen?

Bei 90% aller Patienten mit nicht-rheumatischem VHF kommt es innerhalb der Herzohren zur Thrombusformation. Deren Entfernung, bzw. Schließung könnte demnach ein Weg sein das Embolierisiko zu reduzieren. Die chirurgische Verschließung des linken Herzohres wird allerdings nur im Zuge einer weiteren notwendigen Operation an der Mitralklappe empfohlen.

Nicht viele Wege führen bislang an einer antikoagulativen Therapie vorbei, doch sie sind langsam dabei ausgebaut zu werden.

Eine neue Herangehensweise an dieses Problem ist dabei sich zu etablieren. Bei der PLAATO-Prozedur, der *Percutaneous Left Atrial Appendage Transcatheter Occlusion*, wird ein sich selbst entfaltender Nitinol-Käfig im linken Herzohr platziert und dieses

dadurch aus dem Kreislauf ausgeschlossen. Theoretisch sollten sich dadurch bis zu 90% aller kardioembolisch bedingten Schlaganfälle bei Patienten mit VHF verhindern lassen.

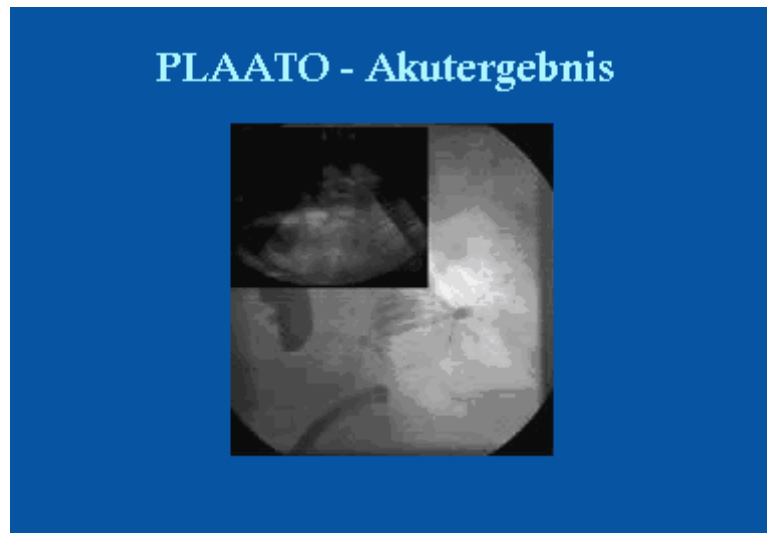


Abbildung 35: Plazierter Okkluder; nach Schröder R.

5.5 Alternative Therapieansätze – Hybridtherapien

Hybridtherapien stellen Therapieformen dar, in denen eine medikamentöse mit einer nicht-pharmakologischen Behandlung, wie zum Beispiel einer elektrischen Kardioversion, einer Katheterablation oder einem internen Schrittmacher bzw. Defibrillator, kombiniert wird.

Die Grundlage einer Therapie von Vorhofflimmern bilden nach wie vor antiarrhythmische Substanzen, jedoch hat ihr breitgefächertes und mittlerweile gut dokumentiertes Nebenwirkungsprofil zur Erforschung einer Vielzahl alternativer Behandlungskonzepte geführt, die in der Lage sind das klinische Resultat deutlich zu verbessern.

5.5.1 Katheterablation

Patienten die trotz adäquater negativ chronotroper Medikation symptomatisch bleiben, bzw. mit Unverträglichkeit auf die entsprechenden Medikamente reagieren, bleibt die Möglichkeit der Ablation.

Durch die rasante Entwicklung im klinischen Verständnis kardialer Elektrophysiologie innerhalb der letzten Jahre, sind Mediziner in der Lage beinahe alle regulären Tachykardien, unter anderem die AV-Knoten-Reentry-Tachykardie und das Wolff-Parkinson-White-Syndrom, durch perkutane Ablation zu therapieren. Diese Methode ermöglicht eine Behandlung mit geringer Komplikationsrate und hat die Therapie von VHF revolutioniert.

Mittels perkutaner Katheter werden arrhythmogenen Foci, die sich normalerweise 2-4 cm innerhalb der Pulmonalvenen ausgehend vom venösen Ostium befinden, lokalisiert. Dabei werden die Katheter eingeführt, die mit Hilfe von Elektroden die Arrhythmie untersuchen und ein Mapping, eine Kartographie erstellen. Von der Spitze des Mapping-Katheters wird radiofrequente Energie auf diese arrhythmogenen Stellen induziert, wo es folglich zur Nekrose des umliegenden Gewebes kommt. Somit wird dieses Gewebe elektrisch inaktiv. Das Mapping sollte während einer SR-Phase bzw. bei atrialen Tachykardien erfolgen, nicht jedoch während VHF. Tritt während der Prozedur VHF auf, kann eine elektrische Kardioversion vorgenommen werden. (Lau CP, Tse HF, Ayers GM) Das Problem dabei ist, dass die Trigger-Areale während des Mappings aktiv werden müssen um sie erkennen zu können. Es können demnach mehrere Stunden vergehen bis man spontan auslösende Stellen entdeckt. Durch die Verabreichung von Isoproterenol versuchte man Ektopien zu provozieren um auf diese Stellen aufmerksam zu werden. Des Öfteren kommt es dadurch zur Auslösung mehrere Flimmerepisoden, wodurch unter Umständen mehrfache Kardioversionen benötigt werden.

Bei der Behandlung von VHF kann es durch Anwendung von verschiedenen Antiarrhythmika zu Vorhofflattern kommen. Dieses medikamentös induzierte Flattern stellt bis zu einem gewissen Grad eine spezifische Antwort auf die antiarrhythmische Therapie dar, was in einer prospektiven Studie von Stabile et al. bestätigt wurde. Tai und Kollegen berichten von einem typischen isthmusabhängigen Vorhofflattern bei 11% ihrer Patienten, denen Amiodaron oder Propafenon wegen eines paroxysmalen Vorhofflimmerns verschrieben wurde. Eine *Katheterablation des cavotrikuspidalen Isthmus*, eine Ablation des rechten Atriums innerhalb des Isthmus zwischen dem Ring der Trikuspidalklappe und der Vena cava inferior, verspricht in solchem Falle eine Erfolgsrate bis zu 90%. In dieser Studie waren es 93% der Patienten, die ein Jahr nach Isthmus-Ablation mit ihrer ursprünglichen Medikation noch im SR waren. Bei VHF hingegen treten die

Möglichkeiten der Ablationstherapie gegenüber der medikamentösen Therapie mit Frequenz kontrollierenden Substanzen oder Antiarrhythmika in den Hintergrund.

5.5.1.1 Pulmonalvenenisolation

Vor allem bei jüngeren Patienten mit idiopathischem VHF ist oft ein Arrhythmie-auslösender Trigger innerhalb der Pulmonalvenen für die Erregungsstörung verantwortlich. Natale A et al. und Lau CP et al. beschreiben die Pulmonalvenen als die Hauptquelle für paroxysmal auftretende Tachykardien im linken Vorhof und für fokal ausgelöstes Vorhofflimmern. In diesem Fall kann das Verfahren der Pulmonalvenenisolation als Therapieoption vorgeschlagen werden.

Haissaguerre et al. waren die ersten, die eine erfolgreiche *Katheterablation Arrhythmie-auslösender Trigger* durchführten. Bei 49 Patienten die nicht auf Medikamente ansprachen, entdeckten sie während einer diagnostischen elektrophysiologischen Untersuchung, derartige Stellen ektope Impulsbildung, die hauptsächlich innerhalb der Lungenvenen lokalisiert waren. Nach einem acht monatigen Beobachtungszeitraum waren 62% der Patienten frei von VHF Rezidiven.

Foci können grundsätzlich in allen vier Pulmonalvenen vorkommen, häufiger werden sie jedoch in der linken, und rechten superioren Lungenvene beobachtet. Pathogenetisch entstammen diese Foci den, in die Pulmonalvenen einstrahlenden myokardialen Faserbündeln. (Saito T et al.) Radiofrequente Energie, über einen transeptalen Zugang vom linken Vorhof aus gegen diese fokalen Trigger appliziert, hob deren atriale ektope Aktivität auf.

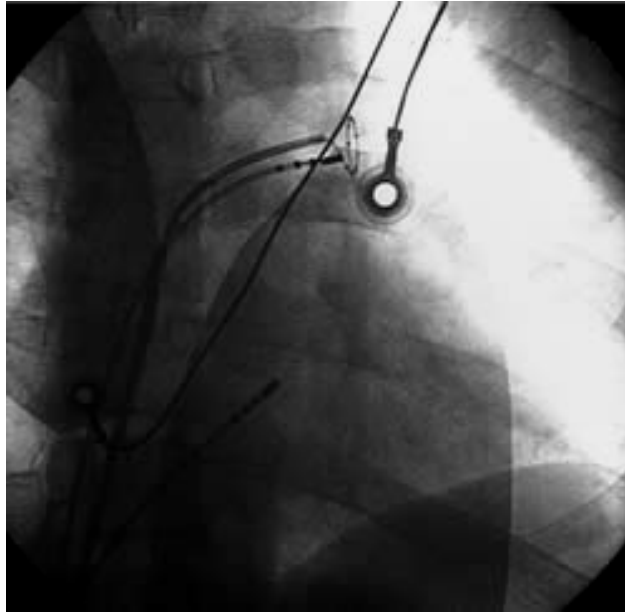


Abbildung 36: Typische röntgenologische Katheterposition bei der Ablation von VHF, a.p.-Position. Über die doppelte transseptale Punktion wird der Mapping-Katheter und der Ablationskatheter vom rechten in den linken Vorhof und in die linke obere Pulmonalvene vorgeschoben; nach Zabel M.

Nach Jais et al. liegen die Erfolgchancen einer solchen Therapie, je nach Grunderkrankung, Vorhofgröße und Patientenalter nach, bei ca. 70%. Im Anschluss an den Eingriff, während der ersten Nachbeobachtungsphase, kann es zu einem abermaligen Auftreten von VHF kommen, was jedoch nicht mit einem Scheitern der Operation gleichzusetzen ist. (Oral H et al. 2002)

Ideale Kandidaten für die Technik der fokalen Ablation sind junge Patienten mit zeitweiligem Auftreten paroxysmaler VHF-Episoden. Bei ihnen werden auch günstigere Ergebnisse, die Rezidivrate betreffend erzielt. Während des weiteren Verlaufs kann diese schon innerhalb eines Jahres bei 50% liegen.

Die Ablation ist eine aufwendige Prozedur und mit teils erheblichen Risiken verbunden. Neben der transseptalen Punktion, der Gefahr einer Perikardtamponade, und dem Risiko von Transistorisch Ischämischen Attacken aufgrund der Lösung von Emboli, können durch die Ablation auch Pulmonalvenenstenosen induziert werden. (Dill T et al.) Daher tendiert man mittlerweile eher dazu durch Block-Linien im Bereich des Ostiums die Pulmonalvenen elektrisch zu isolieren. Dabei werden die myokardialen Muskelzüge, die sich vom linken Vorhof zu den Lungenvenen ziehen, ablatiert. Die Ablation soll dabei auf jeden Fall so nahe wie möglich am Atrium, außerhalb der Lungenvenen erfolgen. Das ist

insofern mit Schwierigkeiten verbunden, als dass es interindividuell zu einer markanten Variabilität in der Anatomie dieser Strukturen kommen kann, die Größe und Anzahl der Pulmonalvenen betreffend. Vor der Ablation werden aus diesem Grund oft Computertomographien oder Magnetresonanzen durchgeführt, um eine anatomische „Landkarte“ zu erstellen.

Wie aus einer weltweit durchgeführten Analyse von 8000 Ablationsprozeduren bei VHF hervorgeht, übersteigt die Komplikationsrate allgemein nicht 6%. (Cappato R et al., 2005)

Den Studien von Haissaguerre et al. nach, führt dieser Ansatz zu besseren Endergebnissen in der Ablationstechnik. Er verspricht niedrigere Rezidivraten von VHF, sowie ein geringeres Vorkommen an Stenosen in den Lungenvenen.

Pappone C et al. isolierten die vier Ostia der Pulmonalvenen, indem sie rund um diese Läsionen zufügten und sprachen dabei von einem neuen anatomischen Ansatz um Vorhofflimmern zu heilen. Im Jahr 2003 publizierten Pappone und Kollegen ihre Analyse über den Einfluss einer Katheterablation bei Vorhofflimmeranten, verglichen mit Patienten die Antiarrhythmika erhielten um den Sinusrhythmus zu erhalten. Bei den untersuchten 1171 Patienten war die Wiedereintrittsrate von VHF bei denjenigen, die einer ablativen Therapie unterzogen wurden mit 20% deutlich geringer als bei jenen 58% die medikamentös therapiert wurden. Unter den ablatierten Patienten gab es weitaus weniger Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, einer Auswurfraction geringer als 45% und bei jenen welche älter als 65 Jahre waren, stieg die Überlebensrate um 54%.

Jais et al. (Hsu LF et al.) berichten von einer signifikanten Verbesserung der linksventrikulären Auswurfraction, einer Verminderung des linksventrikulären Durchmessers, einer erhöhten Belastungskapazität, von Linderung der Symptome, sowie einer Verbesserung der Lebensqualität, bei Patienten mit VHF und kongestiver Herzinsuffizienz, bei denen eine Katheterablation durchgeführt wurde.

In der Studie von Haissaguerre et al. waren 71% der 90 Patienten nach Ablation, ohne weitere antiarrhythmische Medikation, nach 5-8 Monaten rezidivfrei. Ebenso die 13% welche zuvor nicht auf Antiarrhythmika ansprachen. Wird zusätzlich eine antiarrhythmische Substanz eingenommen, steigert das den Prozentsatz der Patienten ohne Rezidiv, in einer Studie von Cheng et al., von 86% auf 99%.

Bei Patienten die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, kann eine Katheterablation zu 90% Erfolg versprechen, vorausgesetzt es ist ein Arrhythmie-auslösender Focus vorhanden. Meist sind mehrere Ablationsverfahren nötig um diese Ergebnisse zu erzielen. Bei Anwesenheit mehrerer solcher Foci sinkt die Wahrscheinlichkeit VHF zu heilen auf 50%. Die Erfolgsraten sind geringer wenn der Patient zusätzlich eine strukturelle Erkrankung des Herzens hat (Haissaguerre M et al., 2000), und wenn es sich um persistentes VHF handelt.

Im Allgemeinen ist dieser therapeutische Ansatz der Ablation sehr effektiv ist, und bietet ein genügend hohes Sicherheitsprofil, um ihn als Option bei symptomatischen Patienten, die nicht auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, in Erwägung zu ziehen.

Eine Studie von Wazni OM und Kollegen vergleicht direkt die Ablationstechnik an den Lungenvenen, mit einer Behandlung durch Antiarrhythmika und begleitender Antikoagulation. Sie randomisierten 70 Patienten mit symptomatischem VHF, die entweder Antiarrhythmika bekamen, oder an denen mittels radiofrequenter Energie eine Ablation der Pulmonalvenen vorgenommen wurde. Ihr Ziel war es herauszufinden, ob sich diese Ablations-Prozedur nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr, als Behandlungsstrategie erster Wahl durchsetzen kann. Während dieses Jahres trat VHF erneut bei 63% der Patienten auf, die antiarrhythmische Medikamente erhielten, und bei 13% an denen eine Ablation durchgeführt wurde. Bei 54% der Antiarrhythmika-Gruppe kam es zu einem neuerlichen Krankenhausaufenthalt, wovon nur 9% der Patienten betroffen waren, deren Pulmonalvenen ablatiert wurden. Asymptomatische Episoden von VHF traten bei 16% der Patienten unter Antiarrhythmikabehandlung, und bei 2% der Ablationsgruppe auf. Auch bezüglich der Lebensqualität nach diesem Jahr berichten die Patienten in der Ablationsgruppe von einer deutlicheren Verbesserung, verglichen mit den Patienten unter Antiarrhythmikatherapie.

	Anzahl (%) der Patienten mit		p-Wert
	Pulmonalvenen- isolation (n=32)	Antiarrhythmika (n=35)	
Wiederauftreten von symptomatischem VHF	4 (13)	22 (63)	<.001
Krankenhausaufenthalte	3 (9)	19 (54)	<.001
Thromboembolische Ereignisse*	0	0	
Blutungen	2 (6.3)	1 (2.9)	.60
Bradykardie	0	3 (8.6)	.20
Pulmonalvenenstenose			
leicht (<50%)	1 (3)	0	.50
moderat (50-70%)	1 (3)	0	.50
schwer (>70%)	0	0	

*= Transistorisch Ischämische Attacke, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose, oder Pulmonalembolie

Tabelle IX: Ergebnisse nach einjährigem Beobachtungszeitraum; nach Wazni OM, JAMA 2005

	Pulmonalvenenisolation (n=4)		Antiarrhythmika (n=22)		korrigierte Differenz der durchschn. Veränderung, CI(95%)	p-Wert
	Studien- beginn	Studienende	Studien- beginn	Studienende		
Anzahl der Episoden, Durchschnitt ()	13 (6)	1 (2)	12 (7)	6 (4)	-6 (-13 bis 1)	.05
Dauer der Episoden / s	480 (30)	15 (12)	520 (40)	45 (15)	10 (-7 bis 27)	.63
Ventrikelfrequenz, Schläge/min	138 (26)	126 (18)	126 (35)	92 (21)	22 (16 bis 28)	.001
Zeit in asymptomatischen VHF-Episoden, %	0	2	0	16		

VHF, Vorhofflimmern; CI, Confidence Intervall

Tabelle X: VHF-Episoden nach einjährigem Beobachtungszeitraum; nach Wazni OM, JAMA 2005, 293/21.

Dieser Studie zufolge kann eine Pulmonalvenenablation bei symptomatischen VHF-Patienten durchaus als erste Wahl in der Bekämpfung der Erregungsstörung angesehen werden. Verglichen mit einer initialen Antiarrhythmikatherapie, gelangt man mit einer solchen ablativen Prozedur zu besseren klinischen Ergebnissen.

5.5.1.2 Ablation des Atrioventrikular-Knotens unter Schrittmacherschutz

Dies ist die Strategie, auf die zuletzt zugegriffen wird wenn es darum geht VHF zu bekämpfen. Sie wird angewandt, wenn alle anderen Therapieformen fehlschlagen, bzw.

wenn bei Frequenz kontrollierenden oder antiarrhythmischen Substanzen nicht tolerierbaren Nebenwirkungen auftreten.

Durch die Ablation des AV-Knotens wird die Erregungsleitung vollkommen unterbrochen und die Ventrikelkontrolle zur Gänze übernommen. Es ist ein Schrittmacher notwendig um eine adäquate Kammerfrequenz zu gewährleisten. Die reguläre Kammerkontraktion kann wiederhergestellt, und somit hämodynamisch stabile Verhältnisse geschaffen werden. Die Funktionsfähigkeit des linken Ventrikels, insbesondere bei Patienten die von vorn herein eine signifikante Beeinträchtigung diesbetreffend aufweisen, ist nach der AV-Knoten Ablation deutlich gesteigert. Da die Vorhöfe aber weiterhin fibrillieren, ihre Kontraktilität und die Synchronität zu den Ventrikeln ausbleiben, bleibt das erhöhte Schlaganfallrisiko bestehen und eine entsprechend notwendige Antikoagulation aufrecht. Bei chronischen VHF-Patienten und bei jenen welche unter Herzinsuffizienz leiden, ist die Ablation des AV-Knotens mit anschließender Schrittmacherimplantation wirksamer bezüglich einer Reduzierung der Zustände wie Atemnot, Herzstolpern, oder einer Verbesserung der Lebensqualität, als eine pharmakologische Therapie. (Brignole M et al.) Neben der, im Anschluß einfachen Kontrolle der Herzfrequenz mit Hilfe einer Frequenz-modulierenden Schrittmacherprogrammierung, lässt sich der therapeutische Erfolg auch mit dem möglichen Verzicht auf negativ inotrope Medikamente, bzw. mit der Verbesserung einer schon eingetretenen Tachykardiomyopathie erklären. Auf die kardiologische Leistungsfähigkeit übt diese Prozedur jedoch keinen nachweislich positiven Einfluss aus. (Brignole M et al.) Genauso wenig wird auch die Mortalitätsrate mittels dieser Vorgehensweise beeinflusst. (Ozcan C, Jahangir A, Freidman PA et al.)

Bei einem, in der Regel vorhandenen Kammerersatzrhythmus, sind die Patienten meist nicht vollständig schrittmacherabhängig, benötigen diesen aber zur adäquaten Frequenzsteigerung während Belastungsphasen. In der Frühphase nach durchgeführter Ablation, sind bradykardieassoziierte Torsades-de-Pointes Arrhythmien beobachtet worden, welche die Programmierung einer zunächst beschleunigten Grundfrequenz des Schrittmachers nach der Implantation erfordern. (Wood MA et al.)

Neben der kompletten Ablation des AV-Knotens bleibt als Alternative noch dessen Modifikation. Proclemer A et al. halten diese Methode für durchaus wirksam hinsichtlich einer Symptomreduzierung und der Kontrolle der Ventrikelfrequenz.

5.5.1.3 Operative Behandlung von VHF

Eine *Katheterablation des zugrundeliegenden Substrates* wird notwendig, wenn die Elimination von Triggerarealen nicht ausreichend ist um das Flimmern zu stoppen. Dies ist meist bei Patienten der Fall, deren VHF schon über längere Zeit besteht, wenn zusätzlich zur elektrischen, auch eine strukturelle Remodellierung stattgefunden hat. Bei diesem Ansatz der Ablation, der darauf basiert, dass eine kritische Masse an atrialem Gewebe notwendig ist um die Verbreitung von multiplen Depolarisationswellen zu gewährleisten, wird versucht das Substrat des Flimmerns zu eliminieren, indem man anatomische Leitungsbarrieren um dieses herum erzeugt.

Diese Technik wurde 1987 von Cox entwickelt und trägt dementsprechend seinen Namen, *Cox-Maze-Technik*. Unter allen operativen Eingriffen zur Heilung von VHF ist diese, die am häufigsten angewandte Technik. (Cox JL et al., 1991) Trotzdem ist sie noch nicht als Routineverfahren bei der Bekämpfung von VHF akzeptiert. Bei dieser Prozedur wird der Vorhof in Segmente unterteilt. Es werden strategisch chirurgische Inzisionen in das Myokard platziert, die anschließend wieder zusammengenäht werden. Den Erregungswellen soll dadurch der Wiedereintritt in das umliegende Myokard und die Ausbreitung in einem, nun nicht mehr nahtlos ineinander übergehenden atrialen Gewebe, unmöglich gemacht werden. Zwischen Sinus- und AV-Knoten wird ein Korridor freigelassen, um die Überleitung der Erregung in diesem Areal nicht zu beeinflussen. (Cox JL et al., 1993) Der Vorgang ist kompliziert und mit einem nicht unerheblichen Risiko verbunden, da die zugefügten linearen Schnitte im Muskelgewebe zu atypischem Flattern der Vorhöfe führen können. Die Prozedur hat sich noch nicht etablieren können, da es erstens einen erfahrenen, geübten Chirurgen braucht um diese komplizierte Operation durchzuführen, und es sich zweitens um eine sehr extensive OP handelt. Eine entsprechende Zeit unter kardiopulmonalem Bypass wird daher benötigt. Das damit verbundene erhöhte Mortalitätsrisiko ist schwer zu rechtfertigen, betrachtet man die Krankheit Vorhofflimmern an sich, die generell nicht lebensbedrohend ist.

Die Ergebnisse dieser Vorgehensweise konnten von einer Erfolgsrate von 60% auf bis zu 95% verbessert werden, indem im linken Atrium ebenso Inzisionen hinzugefügt wurden. Die vier Pulmonalvenen wurden durch diese verbunden und bis zum Mitralling ausgeweitet. Gleichzeitig erfolgte eine Einnahme von Medikamenten, die zuvor als ineffektiv angesehen wurden. (Haissaguerre M et al.)

Neuerdings verzichtet man immer öfter auf das Skalpell und erzeugt die Läsionen durch Ablationstechniken mit Mikrowellen, Ultraschall, Kryotherapie, oder radiofrequenter Energie. Bei der ursprünglichen Vorgehensweise verzeichnete man anfangs eine hohe Mortalitätsrate, die mittlerweile jedoch durch die Maze III-Technik, mit weniger benötigten Einschnitten, auf weniger als 3% gesunken ist. (Cox JL et al., 2000) Bei dieser erweiterten Technik werden zusätzlich zu den Einschnitten ins Vorhofmyokard die Lungenvenen isoliert, sowie beide Herzohren entfernt. Da es innerhalb dieser bei 90% aller Patienten mit nicht-rheumatischem VHF zur Thrombusformation kommt, könnte deren Entfernung, bzw. Schließung ein Weg sein, das Embolierisiko zu reduzieren. (siehe Kap. 5.4.5)

Mit Hilfe von Operationen als Therapie gegen VHF wird es möglich, erneut eine Lebensqualität zu erhalten, die jener der allgemeinen Bevölkerung entspricht. Die Maze III OP wird nur in wenigen Fällen wegen VHF als alleinigem Grund durchgeführt. Meist wird sie im Zuge einer anderen Operation, wie zum Beispiel einer Klappen-OP angewendet. Komplikationen die bei dieser Prozedur unter Umständen entstehen sind spät einsetzende atriale Tachykardien und Dysfunktionen des Sinusknotens. Durch sie wird die Funktion des rechten Vorhofes zwar wieder hergestellt, die Compliance des linken Ventrikels und dessen aktive Rolle bei der Füllung der linken Herzkammer ist jedoch weiterhin beeinträchtigt.

Die Rolle, die den chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich der Terminierung von VHF zukommt, ist nicht klar definiert. Größtenteils wegen des signifikanten Fortschritts in der Ablationstechnik.

5.5.2 Implantierbare Defibrillatoren und Schrittmacher

Diese beiden Geräte, Defibrillator und Schrittmacher, spielen eine wichtige Rolle wenn es um die Prävention von Vorhofflimmerepisoden geht, oder darum sie zu beenden.

Durch implantierbare *Defibrillatoren* wird eine frühzeitige Kardioversion bei wiederauftretendem VHF ermöglicht, da sie dieses gleich nach Initialisierung entdecken und dem Flimmern sofort entgegenwirken können. Die einzelnen Schocks können vom Patienten selbst ausgelöst werden. Trotz der niedrigen Energie von 3 – 5 Joule sind sie dennoch schmerzlich und werden in der Praxis meist unter Sedierung und ärztlicher

Überwachung durchgenommen. Ein weiterer schwerwiegender Nachteil dieser Therapieform ist, dass VHF an sich nicht verhindert werden kann.

Wellens HJ und Kollegen berichten von 51 Patienten mit wiederkehrenden VHF-Episoden, die nicht auf Antiarrhythmika ansprachen und einen derartigen „Atrioverter“ implantiert bekamen. Nach einer Beobachtungsphase von 259 Tagen wurden 96% der 227 Vorhofflimmerepisoden erfolgreich kardiovertiert. Dabei kam es zu keinerlei proarrhythmischer Zwischenfälle in den Herzkammern.

Die Arrhythmiebelastung wird, durch den Einsatz von Stimulationen – und Schocktherapien zur Prävention und Beendigung atrialer Tachyarrhythmien, deutlich reduziert. In einer Studie von Friedman et al. konnte mit Einsatz eines implantierbaren Zweikammer-Defibrillators die Arrhythmiebelastung von 58,5 auf 7,8 Stunden pro Monat gesenkt werden.

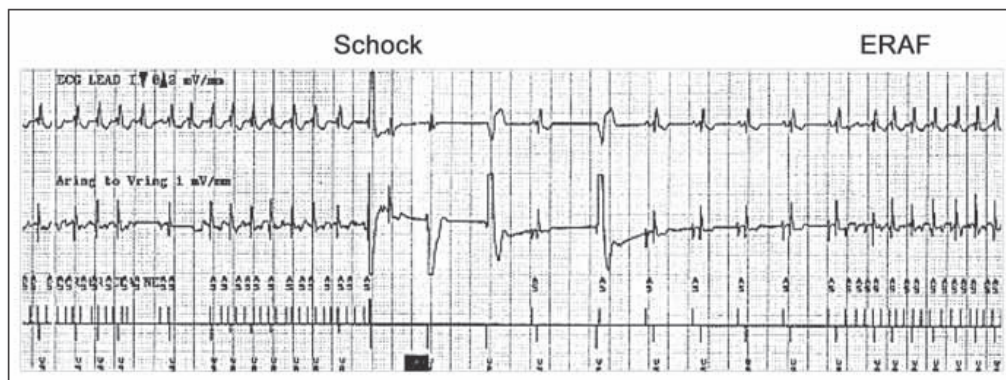


Abbildung 37: Ein vom Jewel AF Device (Medtronic Inc., USA) während einer Phase des Vorhofflatterns gemessenes EKG und ein gesetzter Vorhofschock. Nach dem Schock etabliert sich ein Sinusrhythmus, allerdings setzt nach etwa 9-10 Herzzyklen das VHF erneut ein; nach Pürerfellner H, J Kardiol 2004.

Obwohl durch die frühzeitige Defibrillierung die Remodellierungsvorgänge im Vorhof minimal gehalten werden können bzw. eine Progression von bereits bestehenden pathologischen Veränderungen verhindert werden kann, ist die Verwendung dieser Defibrillatoren nicht sehr verbreitet. (Tse HF, Lau CP, Yu CM et al.)

Defibrillatoren werden auf ähnliche Weise implantiert wie Schrittmacher. Genau wie bei einer internen elektrischen Kardioversion werden auch im Falle des Defibrillators interne Elektroden an rechtem Atrium und Sinus coronarius angebracht.

Schrittmacher setzen bei der Bekämpfung von atrialen Arrhythmien an verschiedenen Stellen an. Sie unterdrücken abnorme Automatien, reduzieren sowohl die Leitungsverzögerung als auch Extrasystolen, und verhindern eine atriale Zykluslängenvariabilität. Dabei kann eine Beeinflussung entweder über den Schrittmacher-Algorithmus erzielt werden, oder über den Ort, an dem der Schrittmacher implantiert wird. Bezüglich des eingestellten Algorithmus scheint eine annähernd kontinuierliche Vorhofstimulation besonders erfolgreich in der Unterdrückung von VHF-Rezidiven zu sein. (Murgatroyd FD et al; Garrigue S et al.)

Elektrische Remodellierungsvorgänge innerhalb der Atrien führen zu einer Verkürzung der effektiven atrialen Refraktärperiode und verlangsamen die Leitungsgeschwindigkeit mit der sich die Erregung im Myokard ausbreitet. Da dies inhomogen geschieht, die Kürzung der Refraktärperioden beispielsweise innerhalb des linken Vorhofes ausgeprägter ist als im rechten Atrium, trägt VHF selbst dazu bei sich zu erhalten. Durch den Einsatz von Schrittmachern sollen diese ungleichen Zustände aufgehoben werden. Vor allem durch eine Stimulation an mehreren Stellen soll die Erregungsleitung in den Atrien homogenisiert und ein SR etabliert werden. (Lau C et al.)

Yu WC et al. untersuchten die Effektivität von unterschiedlichen Schrittmacherarten am Vorhof. Dabei scheint die Platzierung am distalen Sinus coronarius, vorzeitige ektope Impulsbildung (APB) an einer Stelle besonderer Leitungsverzögerung, dem Koch-Triangel, zu unterdrücken. Biatriales Pacing am Sinus coronarius und am rechten Atrium reduzierte die atriale Leitungsverzögerung in diesem Gebiet und beugte damit VHF vor. Ist das Flimmern vagal induziert, kann es durch hochfrequentes „overdrive Pacing“ unterdrückt werden, indem einer Ausbildung von Bradykardien entgegengewirkt wird. (Attuel P et al.)

Saksena et al. konnten in ihren Studien eine Reduktion von VHF-Rezidiven erzielen, indem sie zusätzlich zur medikamentösen Therapie ein duales, rechtsatriales Pacing durchführten. Hierbei erfolgt eine Stimulation des rechten Vorhofes an zwei Orten. Neben der konventionellen rechtsatrialen Elektrode wird eine zweite Elektrode aktiv im, oder um das Ostium des Sinus coronarius fixiert. Beim biatrialen Pacing nach Daubert et al. sitzt die zweite Elektrode direkt im Sinus coronarius. Die intraatriale Leitungszeit zwischen diesen beiden Elektroden ist verlängert.

Egal an welchem Ort die Platzierung der zweiten Elektrode schlußendlich erfolgt, fest steht, das biatriale Pacing ist dem einfachen, single-site Pacing zurzeit überlegen. (Fan K, Lee KL, Chiu CS et al.) Um eine Arrhythmie erfolgreich zu unterdrücken, ist auf eine minimale Frequenz von 80 – 90 Schlägen pro Minute zu achten. Niedrigere Frequenzen um 70 Schläge/min können den positiven Einfluss eines dualen, bzw. biatrialen Pacings, nicht mehr bestätigen. (Levy T et al.)

Bei Patienten mit Sick-Sinus-Syndrom wird eine atriale Schrittmacherunterstützung einem ventrikulären Pacing vorgezogen, da sich unter Letzterem bei einem signifikanten Anteil der Patienten VHF entwickelte. Andersen HR und Kollegen berichten von einem geringeren relativen Risiko VHF, Embolien, oder Herzinsuffizienz zu entwickeln, wenn die Stimulation von einer Vorhofkammer ausgeht und die Kontrolle nicht von einem Einkammerschrittmacher am Ventrikel übernommen wird.

Ohne zusätzliche Antiarrhythmikatherapie sind die bisherigen Ergebnisse von Schrittmacherstudien hinsichtlich ihres Nutzens zur Unterdrückung von VHF eher enttäuschend. Erfolg versprechen sie allerdings bei der Prävention von medikamentös induzierten Bradyarrhythmien, die oft als Begleiterscheinung der Antiarrhythmikagabe selbst auftreten.

*Science may have found a cure for most evils,
but it has found no remedy for the worst of them all –
the apathy of human beings.*

Helen Keller (1880-1968)

6 EMPIRISCHE STUDIE - AUSWERTUNG DER DATEN AUS DEM REHABILITATIONS- UND KURZENTRUM BAD SCHALLERBACH

Das Rehabilitationszentrum und Kurhaus Austria der Versicherungsanstalt öffentlicher Bediensteter (BVA), besteht seit 1988. Als jüngstes Herz-Kreislauf-Rehabilitationszentrum dieser Art ist es Anlaufstelle für Patienten mit Herz-Kreislaferkrankungen, Erkrankungen des Bewegungsapparates, sowie Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises.

Die **Rehabilitation** findet im Kurzentrum Bad Schallerbach statt

- als Anschlussheilverfahren nach einem Herzinfarkt
- nach chirurgischen Eingriffen am Herzen oder an den Blutgefäßen ,zur postoperativen Betreuung
- falls eine koronare Herzkrankheit, ohne Infarkt, besteht
- als Wiederholungsaufenthalt nach Herzinfarkten bzw. Operationen am Herzen
- als Maßnahme zur Prävention von Herz-Kreislaferkrankungen

und dauert zwischen 3 bis 5 Wochen.

Außerdem kann man sich hier bei rheumatischen Erkrankungen und degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates einer **Rheumakur** unterziehen, bei der man 3 Wochen lang im oberösterreichischen Rehabilitationszentrum betreut wird.

Etwa drei Viertel der circa 3000 Patienten die im Zentrum jährlich behandelt werden, werden wegen Herz-Kreislaufbeschwerden aufgenommen. Bei dem anderen Viertel handelt es sich um Kurpatienten.

Für weitere Informationen über das RZ Austria verweise ich auf die Homepage desselben:
www.bva.at.

6.1 Einleitung und Fragestellungen

In meiner Studie bearbeite ich die Daten von 6594 Patienten, die im RZ Austria innerhalb der Jahre 2000 – 2005 Patienten des Hauses waren.

Den Schwerpunkt meiner Studie bilden jene Patienten welche neben anderen Erkrankungen die hier behandelt werden, wie zum Beispiel der koronaren Herzerkrankung (KHK), dilatativer Kardiomyopathie, Herzinfarkt, Klappenerkrankungen, Diabetes, Hypertonie oder verschiedenartiger operativer Eingriffe (Bypässe, PTCA's, STENT-Platzierungen,...) zusätzlich während ihres Rehabilitationsaufenthaltes in Bad Schallerbach Vorhofflimmern aufwiesen. Das waren in meinem Fall 302 Patienten, 4,6% der gesamten Patientenpopulation im genannten Zeitraum.

Es kann durchaus vorkommen, dass ein und derselbe Patient öfter in den Registern aufscheint, da er mehrere Aufenthalte im RZ hatte.

Die Fragen die es für mich im Rahmen meiner Untersuchung zu beantworten gilt sind folgende:

- 1) Wo tritt VHF häufiger auf? Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, bei Diabetikern oder bei Patienten mit Hypertonie? Gibt es Zusammenhänge zwischen diesen Erkrankungen und VHF?
- 2) Haben Bypassoperierte im Rehabilitationszentrum mehr VHF als jene, welche keiner Bypassoperation unterzogen wurden?
- 3) Wie verändern sich unterschiedliche Laborparameter im Laufe der Rehabilitation bei Patienten mit VHF?
- 4) Besteht ein Unterschied in der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO_{2max}) zwischen Patienten mit Vorhofflimmern und jenen Patienten die nicht unter VHF leiden?
- 5) Sind entsprechend der Größe des linken Vorhofes bei Patienten mit VHF Unterschiede hinsichtlich der Laborparameter auszumachen?

6.2 Forschungskonzept

6.2.1 Patienten

Bei den Patienten die in diese Studie aufgenommen wurden handelt es sich um solche, die im Jahreszeitraum 2000 - 2005 mindestens einen rehabilitativen Aufenthalt im RZ Bad Schallerbach hatten.

Wie zuvor erwähnt umfasst die Studie 6594 Patienten, von welchen 302 (4,6%) Vorhofflimmeranten sind. Im Durchschnitt verbrachten sie 3-6 Wochen in der Klinik der BVA.

Die für meine Untersuchung relevanten Daten setzen sich aus:

- dem Vorhandensein bestimmter Erkrankungen (KHK, Diabetes, Hypertonie, VHF)
- einigen Laborparametern (Cholesterin, LDL-Cholesterin, glomeruläre Filtrationsrate, c reaktives Protein, Fibrinogen und TSH basal)
- dem Einnehmen bestimmter Medikamente (β -Blocker, ACE-Hemmer, ATII-Antagonisten, Sedacoron, Statine)
- einem Belastungsparameter (maximale Sauerstoffaufnahme)
- durchgeführten Operationen (Bypass)
- einem anatomischen Parameter (Größe des linken Vorhofes) zusammen.

Auf die Eigenschaften dieser Parameter werde ich in der weiteren Arbeit nicht genauer eingehen, ich verweise hierbei auf entsprechende Literatur.

Während des Aufenthalts im Rehabilitationszentrum werden die Patienten wenn notwendig diätetisch behandelt und bekommen, entsprechend einer Diagnostik zu Beginn der Rehabilitation, einen Trainingsplan verschrieben. Es wird ein Fahrradergometertraining und Terraintraining, bei welchem auch die Möglichkeit des Nordic Walkings angeboten wird, durchgeführt. Außerdem befinden sich im Haus 4 Gymnastiksäle und ein Schwimmbad, in welchem Unterwassergymnastik angeboten wird.

Mit Hilfe des körperlichen Trainings und der Ernährungsoptimierung, deren Auswirkungen auf ein Absinken der Herzfrequenz, des Blutdruckes, des Gesamtcholesterinspiegels mit

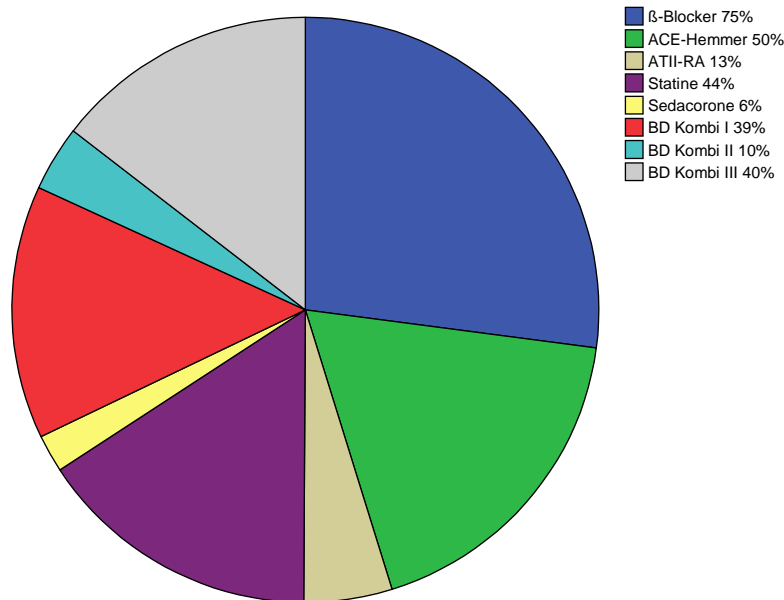
Zunahme des HDL-Cholesterins, und auf eine erhöhte körperliche Belastbarkeit durch zahlreiche Studien bereits belegt ist, versucht man im RZ, unter anderem, während der Rehabilitationsphase zur Optimierung der Herzarbeit und Senkung kardialer Risikofaktoren beizutragen.

<u>Kenndaten der teilnehmenden Patienten</u>	
Charakteristika	Total (%)
Anzahl	6594
VHF	302 (4,6)
KHK	5480 (83,1)
KHK*	1525 (23,1)
Diabetes mellitus	1533 (23,2)
Diabetes mellitus*	43 (0,7)
Hypertonie	4198 (63,7)
Hypertonie*	457 (6,9)
CABG	2408 (36,5)
MCI**	2674 (40,5)

Tabelle I: *Diese Krankheit alleine, ohne zusätzliche Erkrankung; **fehlende Daten von 169 Patienten; VHF = Vorhofflimmern; KHK = koronare Herzkrankheit; CABG = Bypass; MCI = bereits erlebter Herzinfarkt

Die Medikamente betreffend sieht die Verteilung der Daten folgendermaßen aus:

Abbildung I: Medikamentenaufteilung der Patienten. Prozentangaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation



6.2.2 Statistische Vorgehensweise

Die Aufbereitung der Daten erfolgte mittels Microsoft Excel.

Die Auswertung meiner Daten führte ich mit SPSS 14.0 für Windows durch. Meine Fragestellungen formulierte ich ungerichtet, alle Tests wurden demnach zweiseitig durchgeführt. Das Signifikanzniveau legte ich bei einem p-Wert von 0.05 an.

Um auf einen etwaigen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Vorhofflimmeranten und der anderen Patientenpopulation, bzw. zwischen Bypassoperierten und jenen die keinen Bypass hatten zu schließen, führte ich einen t-Test für unabhängige Stichproben durch. Bei nicht gegebener Normalverteilung bzw. Verletzung der Varianzhomogenität habe ich auf den Mann-Whitney U-Test zurückgegriffen.

Wurden verschiedene Werte derselben Gruppe verglichen, zu Beginn der Rehabilitation und nach Abschluss, geschah dies mit einem abhängigen t-Test, bzw. einem Wilcoxon-Test, falls die Voraussetzung der Normalverteilung nicht gegeben war.

Ein 4-Felder Qui²-Test kam bei nominalskalierten Variablen zur Anwendung, um Zusammenhänge zwischen denselben ausfindig zu machen.

6.2.3 Hypothesen

Ziel meiner Studie ist es, die nachfolgenden Hypothesen, die ich basierend auf meine Fragestellungen aufgestellt habe, auf Signifikanz zu testen.

6.2.3.1 Hypothesen zur Prüfung auf signifikante Zusammenhänge

Nullhypothese 1: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VHF und dem Auftreten einer koronaren Herzkrankheit.

Nullhypothese 2: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VHF und dem Auftreten von Hypertonie.

Nullhypothese 3: Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen VHF und dem Auftreten von DM.

Nullhypothese 4: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VHF und einer Bypass-Operation.

6.2.3.2 Hypothesen zur Prüfung auf signifikante Unterschiede

Nullhypothese 5: Bei Vorhofflimmeranten besteht kein signifikanter Unterschied betreffend ihrer Cholesterin-Werte zu Beginn und Ende des Rehabilitationsaufenthaltes.

Nullhypothese 6: Bei Vorhofflimmeranten besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer LDL-Werte zu Beginn und Ende der Rehabilitation.

Nullhypothese 7: Bei Vorhofflimmeranten besteht kein signifikanter Unterschied betreffend ihrer TSH-Werte zu Beginn und Ende des Rehabilitationsaufenthaltes.

Nullhypothese 8: Bei Vorhofflimmeranten besteht kein signifikanter Unterschied betreffend ihrer CRP-Werte zu Beginn und Ende des Rehabilitationsaufenthaltes.

Nullhypothese 9: Bei Vorhofflimmeranten besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer FBG-Werte zu Beginn und Ende der Rehabilitation.

Nullhypothese 10: Bei Vorhofflimmeranten besteht kein signifikanter Unterschied hinsichtlich ihrer GFR-Werte zu Beginn und Ende der Rehabilitation.

Nullhypothese 11: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Vorhofflimmeranten und anderen Reha-Patienten hinsichtlich der Veränderung ihrer Cholesterin-Werte im Laufe des Reha-Aufenthaltes.

Nullhypothese 12: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Vorhofflimmeranten und anderen Reha-Patienten hinsichtlich der Veränderung ihrer LDL-Werte im Laufe des Reha-Aufenthaltes.

Nullhypothese 13: Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Vorhofflimmeranten und anderen Reha-Patienten hinsichtlich der Veränderung ihrer CRP-Werte im Laufe des Reha-Aufenthaltes.

- Nullhypothese 14:** Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Vorhofflimmeranten und anderen Reha-Patienten hinsichtlich der Veränderung ihrer FBG-Werte im Laufe des Reha-Aufenthaltes.
- Nullhypothese 15:** Es besteht kein signifikanter Unterschied in der absoluten maximalen Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit VHF und ohne VHF.
- Nullhypothese 16:** Es besteht kein signifikanter Unterschied in der relativen VO₂max bei Patienten mit und ohne VHF.
- Nullhypothese 17:** Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der absoluten VO₂max bei Patienten mit und ohne VHF.
- Nullhypothese 18:** Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Veränderung der relativen VO₂max bei Patienten mit und ohne VHF.
- Nullhypothese 19:** Es gibt keinen signifikanten Unterschied die Cholesterin-Werte betreffend zwischen Flimmeranten mit LA-Größen < 44 und solchen mit LA-Größen ≥ 44.
- Nullhypothese 20:** Es gibt keinen signifikanten Unterschied die LDL-Werte betreffend zwischen Flimmeranten mit LA-Größen < 44 und solchen mit LA-Größen ≥ 44.
- Nullhypothese 21:** Es gibt keinen signifikanten Unterschied die GFR-Werte betreffend zwischen Flimmeranten mit LA-Größen < 44 und solchen mit LA-Größen ≥ 44.

Nullhypothese 22: Es gibt keinen signifikanten Unterschied die CRP -Werte betreffend zwischen Flimmeranten mit einem LA-Größen < 44 und solchen mit LA-Größen ≥ 44 .

Nullhypothese 23: Es gibt keinen signifikanten Unterschied die FBG-Werte betreffend zwischen Flimmeranten mit einem LA-Größen < 44 und solchen mit LA-Größen ≥ 44 .

Nullhypothese 24: Es gibt keinen signifikanten Unterschied die TSH-Werte betreffend zwischen Flimmeranten mit einem LA-Größen < 44 und solchen mit LA-Größen ≥ 44 .

6.3 Ergebnisse und Interpretation

6.3.1 Bei welcher Begleiterkrankung tritt VHF häufiger auf?

In der nachfolgenden Abbildung wird veranschaulicht, in welchem Maße die für unsere Studie relevanten Begleiterkrankungen bei den Patienten mit VHF, im Rehabilitationszentrum Bad Schallerbach auftraten.

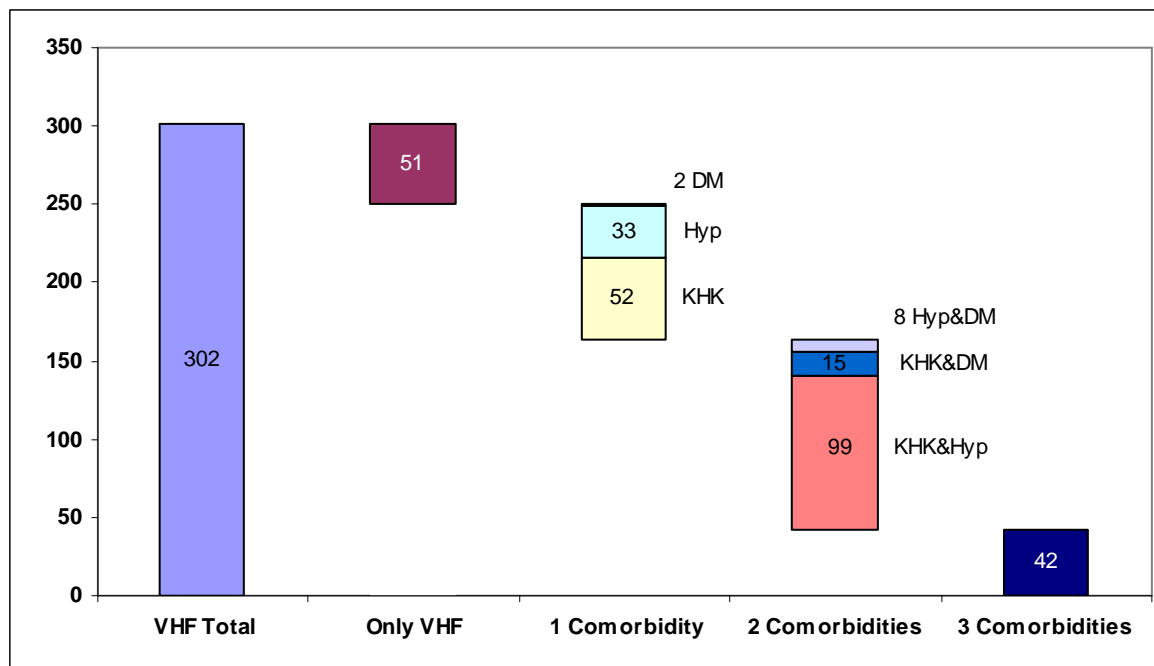


Abbildung II: Auftreten von VHF und Präsenz anderer Begleiterkrankungen; Hyp = Hypertonie; DM = Diabetes mellitus; KHK = koronare Herzerkrankung

Bei 17% der 302 VHF-Patienten bestand bis auf das VHF keine weitere relevante Erkrankung wie Hypertonie, DM oder KHK. Bei insgesamt 87 Patienten (29%) trat eine der erwähnten Komorbiditäten auf. Davon fielen 17% auf KHK, 11% auf Hypertonie und nur knapp 1% auf Diabetes mellitus.

40% der VHF-Patienten (122) hatten zwei der erwähnten Begleiterkrankungen, wovon 33% zusätzlich an KHK und Hypertonie, 5% an KHK und DM, und 3% an DM und Hypertonie litten.

Eine Kombination der drei Begleiterkrankungen trat bei 14% der Patienten mit VHF auf.

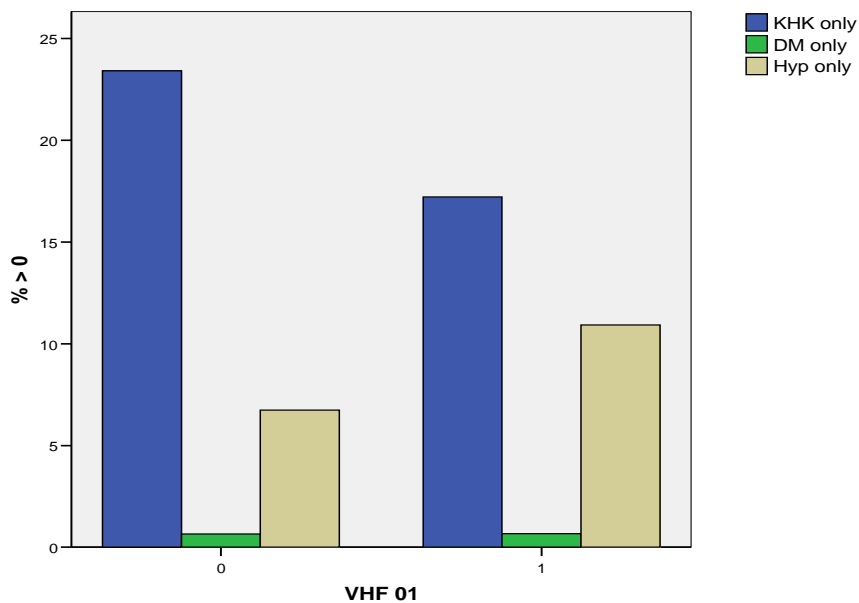


Abbildung III: Alleiniges Auftreten der jeweiligen Erkrankungen bei Patienten mit und ohne VHF

			Disease Type				Gesamt
			DM	Hyp	KHK		
VHF 01	0	Anzahl	41	424	1473	4354	6292
		% von VHF 01	,7%	6,7%	23,4%	69,2%	100,0%
		% von Disease Type	95,3%	92,8%	96,6%	95,3%	95,4%
1	1	Anzahl	2	33	52	215	302
		% von VHF 01	,7%	10,9%	17,2%	71,2%	100,0%
		% von Disease Type	4,7%	7,2%	3,4%	4,7%	4,6%
Gesamt		Anzahl	43	457	1525	4569	6594
		% von VHF 01	,7%	6,9%	23,1%	69,3%	100,0%
		% von Disease Type	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle II: Vorkommen von KHK, DM, Hyp bei Flimmeranten und Patienten ohne VHF

Hier sehen wir gegenübergestellt, wie viele Flimmeranten und wie viele Patienten ohne VHF von einer KHK, DM oder einer Hypertonie betroffen waren.

23,4% jener Patienten ohne VHF und 17,2% der Flimmeranten hatten eine koronare Herzkrankheit.

DM betreffend wiesen 0,7% beider Gruppen diese Stoffwechselerkrankung auf.

Von Hypertonie waren 10,9% der Flimmeranten und 6,7% jener Patienten ohne VHF betroffen.

Durch Prüfung meiner ersten drei Nullhypothesen kann auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer KHK und VHF, sowie auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hypertonie und VHF geschlossen werden. Aufgrund des p-Wertes < 0.05 verwerfe ich meine Nullhypothesen 1 und 2.

Zwischen dem Auftreten von DM und VHF besteht keinerlei Zusammenhang, der p-Wert liegt deutlich über dem Signifikanzniveau. Die Nullhypothese 3, derer nach es keinerlei Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VHF und DM gibt, bleibt demnach aufrecht.

	df	p-Wert
Exakter Test nach Fisher KHK	1	,012
Exakter Test nach Fisher Hyp	1	,008
Exakter Test nach Fisher DM	1	1,000

Tabelle III: Chi²-Tests - KHK / Hyp / DM

Betrachtet man jedoch das Maß der Zusammenhänge genauer, so muss man bemerken, dass diese mehr als nur gering sind, und die Signifikanz höchstwahrscheinlich auf die große Stichprobe zurückzuführen ist. (Tab.IV)

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Pearson-R	KHK	-,031	,013
Pearson-R	Hyp	,034	,005

Tabelle IV: Zusammenhangsmaße – KHK /Hyp

6.3.2 *Haben Bypassoperierte im Rehabilitationszentrum mehr VHF als jene, welche keiner Bypassoperation unterzogen wurden?*

Gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Bypass-Operation und dem Auftreten von VHF? Das ist die Frage, die ich durch Prüfung meiner 4.Nullhypothese beantworten will.

In den nachstehenden Grafiken sind die Anzahl und Prozente derjenigen Patienten aufgelistet, an denen eine Bypass-OP durchgeführt wurde.

36,5% alljener Patienten ohne VHF hatten eine solche Operation hinter sich, sowie auch 37,7% aller Flimmeranten einen Bypass gelegt bekommen hatten. Denen gegenüber stehen 63,5% alljener ohne VHF und 62,3% aller Flimmeranten, welche noch keinen Bypass haben.

			CABG		Total
			0	1	
VHF 01	0	Count	3998	2294	6292
		% within VHF 01	63.5%	36.5%	100.0%
		% within CABG	95.5%	95.3%	95.4%
	1	Count	188	114	302
		% within VHF 01	62.3%	37.7%	100.0%
		% within CABG	4.5%	4.7%	4.6%
Total		Count	4186	2408	6594
		% within VHF 01	63.5%	36.5%	100.0%
		% within CABG	100.0%	100.0%	100.0%

Tabelle V: Kreuztabelle jener Patienten mit und ohne VHF bzw. mit und ohne Bypass

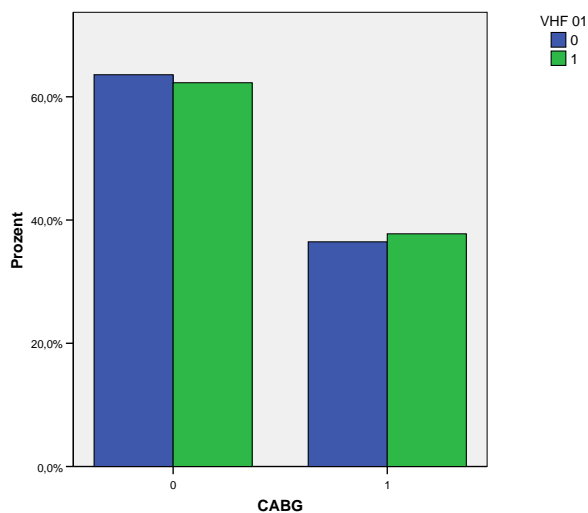


Abbildung IV: Prozentanteil jener Patienten mit und ohne Bypass, je nach dem Auftreten von VHF

Einen eventuellen Zusammenhang habe ich auch in diesem Fall mit einem Chi²-Test nach Pearson geprüft. Dabei bin ich auf keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VHF und einer Bypass-Operation gestoßen. Ich nehme meine 4. Nullhypothese an, da der p-Wert deutlich über meinem Signifikanzniveau liegt.

	df	p-Wert
Exakter Test nach Fisher	1	.669

Tabelle VI: Chi²-Test Bypass / VHF

6.3.3 Wie verändern sich unterschiedliche Laborparameter im Laufe der Rehabilitation bei Patienten mit VHF? Gibt es hinsichtlich der Veränderung der Laborparameter im Laufe der Rehabilitation Unterschiede zu Patienten ohne VHF?

Zuerst wollte ich wissen, ob es bei VHF-Patienten, wie auch bei den anderen Reha-Patienten (Polzer, 2008), zu signifikanten Veränderungen der Laborparameter Cholesterin, LDL, FBG, CRP, TSH und GFR, während des Aufenthaltes im RZ Bad Schallerbach gekommen ist. Hierfür habe ich meine Hypothesen 5 – 10 anhand eines T-Testes für gepaarte Stichproben geprüft.

	Mittelwert	Standard-abweichung	p-Wert
Cholesterin Beginn - Cholesterin Ende	9,19372	43,08021	,004
LDLBeg - LDLEnd	9,15789	36,79611	,001
CRPBeg - CRPEnd	,98118	3,74498	,001
FBGBeg - FBGEnd	84,23404	109,67565	,000
TSHBeg - TSHEnd	,0697143	2,3854390	,878
GFRBeg - GFREnd	-2,17909	16,57902	,056

Tabelle VII: T-Test abhängig; Veränderung Laborparameter Cholesterin, LDL, CRP, FBG, TSH, GFR im Laufe des Reha-Aufenthaltes

Bei Patienten mit VHF kommt hinsichtlich ihrer Cholesterin-, LDL-, CRP- und FBG-Werte, zu signifikanten Veränderungen während ihres Aufenthaltes in Bad Schallerbach. TSH- und GFR-Werte verändern sich im Rehabilitationsverlauf nicht signifikant.

Cholesterin-Werte erfuhren eine durchschnittliche Reduktion von 5,1%. LDL-Werte senkten sich um durchschnittlich 8,1%, eine Reduktion der CRP-Werte erfolgte sogar um 36,3% während des Rehabilitationsverlaufs. FBG-Werte wurden im Mittel um 15,9% verringert. (Tab.IX)

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Cholesterin Beginn	300	86,00	312,00	177,6700	39,97392
Cholesterin Ende	191	101,00	317,00	172,0314	39,96392
LDLBeg	300	20,00	230,00	110,1633	35,13410
LDLEnd	190	25,00	228,00	104,6053	34,89450
CRPBeg	298	,00	23,20	2,2749	3,35335
CRPEnd	173	,00	22,60	1,9185	3,41081
FBGBeg	284	181,00	1084,00	489,1197	141,06864
FBGEnd	51	216,00	684,00	450,4118	105,93737
TSHBeg	287	,00	30,06	1,8862	2,97289
TSHEnd	28	,0100	8,1600	1,720786	2,3137768
GFRBeg	302	22,10	145,82	71,3083	20,16049
GFREnd	213	19,67	146,62	70,1373	20,57716

Tabelle VIII: Deskriptive Statistik der Laborparameter der Flimmeranten zu Beginn und Ende der Rehabilitation

Laborparameter	N	Mittelwert der Veränderung	Standardabweichung
Chol	191	9,1937	43,08021
LDL	190	9,1579	36,79611
CRP	170	,9812	3,74498
FBG	47	84,2340	109,67565

Tabelle IX: Mittel der Veränderung der jeweiligen Laborparameter gegen Ende der Rehabilitation

Ob sich diese Veränderungen signifikant von denen der Patienten ohne VHF unterscheiden, prüfe ich über den Mittelwert der Veränderungen der jeweiligen Laborparameter in beiden Gruppen. Hierbei geht es um die Hypothesen 11 -. 14.

Bei Chol, LDL, und FBG wende ich einen T-Test für unabhängige Stichproben an. Die CRP-Werte müssen, aufgrund nicht gegebener Varianzhomogenität, mittels U-Test berechnet werden.

Laborparameter	Varianz- homogenität Signifikanz	p-Wert
	Chol	,820
LDL	,701	,000
FBG	,809	,019

Tabelle X: T-Test unabhängig zur Prüfung eines Unterschieds in den Laborparametern bei Patienten mit und Patienten ohne VHF

	CRP
Mann-Whitney-U	168725,50 0
Z	-10,088
p-Wert	,000

Tabelle XI: U-Test zur Prüfung von Unterschieden in den CRP- Werten bei Patienten mit und ohne VHF.

Die Ergebnisse weisen, hinsichtlich der Veränderungen in Cholesterin-, LDL-, FBG- und CRP-Werten, auf signifikante Unterschiede zwischen VHF-Patienten und jenen Patienten ohne VHF hin.

	VHF 01	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Chol	0	4227	-24,9522	45,23208	,69571
	1	191	-9,1937	43,08021	3,11717
LDL	0	4203	-20,6581	38,07271	,58727
	1	190	-9,1579	36,79611	2,66947
CRP	0	3648	-,107	2,1050	,0349
	1	170	-,981	3,7450	,2872
FBG	0	842	-41,6477	121,00981	4,17027
	1	47	-84,2340	109,67565	15,99784

Tabelle XI: Deskriptive Statistik der Veränderung der Laborparameter bei VHF und ohne VHF

Cholesterin-Werte der Patienten ohne VHF erfuhren eine mittlere Reduktion von 25 mg/dl, ihre LDL-Spiegel sanken um durchschnittlich 20,7 mg/dl. Die CRP-Werte reduzierten sich um 0,1 mg/l, FBG-Werte um 41,6 mg/dl.

Flimmeranten erfuhren demnach hinsichtlich ihrer Cholesterin- und LDL-Werten eine signifikant niedrigere Reduktion als es bei Patienten ohne VHF der Fall war. Im Gegensatz dazu sanken ihre CRP- und FBG-Werten weitaus höher, im Vergleich zu den anderen Patienten.

Für genauere Informationen über die Laborwerte der Patienten die kein VHF hatten, verweise ich auf Polzer B, 2008.

6.3.4 Besteht ein Unterschied in der maximalen Sauerstoffaufnahme zwischen Flimmeranten und jenen Patienten die nicht unter VHF leiden?

Zur Beantwortung dieser Frage prüfte ich meine Hypothesen 15 – 18. Ich führte, da die Varianzhomogenität nicht gegeben war, einen U-Test durch.

Sowohl die absolute VO2max, als auch die relative VO2max zu Beginn und Ende der Reha, als auch die Veränderung derselben während des Rehabilitationsverlaufs, wiesen signifikante Unterschiede auf, je nachdem ob die Patienten unter VHF litten, oder nicht.

	abs VO2 max (Anfang)	abs VO2 max (Ende)	rel. VO2 max (Anfang)	rel. VO2 max (Ende)	Delta rel VO2 max	Delta abs. VO2 max
Mann-Whitney-U	206601,500	123002,000	288251,500	138216,000	186339,500	377911,000
p-Wert	,000	,000	,000	,000	,000	,012

Tabelle XII: U-Test zur Signifikanzprüfung des Unterschieds zwischen Flimmeranten und Patienten ohne VHF in der VO2max

	VHF 01	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
rel. VO2max (Anfang)	0	6287	22,39	13,42	,16
	1	252	46,36	20,24	1,27
rel. VO2max (Ende)	0	6287	24,40	18,23	,22
	1	137	40,89	14,71	1,25
abs VO2max (Anfang)	0	6287	1794,83	559,14	7,05
	1	252	1104,78	348,39	21,94
abs VO2max (Ende)	0	6287	1925,81	585,98	7,39
	1	137	1201,98	419,45	35,83
Delta rel VO2max	0	6287	2,02	21,08	,26
	1	137	-5,51	9,77	,83
Delta abs. VO2max	0	6287	130,98	194,64	2,45
	1	137	74,90	154,78	13,22

Tabelle XIII: Deskriptivstatistik der VO2max bei Patienten mit und ohne VHF

Wie in Tabelle XIII zu sehen ist, sind die Werte der relativen maximalen Sauerstoffaufnahme zu Anfang und Ende des Aufenthaltes bei Flimmeranten im Mittel höher als bei Patienten ohne VHF. Die Mittelwerte bewegen sich bei Flimmeranten um 46 ml/kg zu Beginn, nehmen während des Aufenthaltes interessanterweise ab, und liegen bei Entlassung um 41 ml/kg. Bei Patienten ohne VHF liegen die Werte um 22 ml/kg bei Aufnahme, und um 24 ml/kg bei Entlassung.

Die Veränderung der relativen VO₂max beträgt bei Patienten ohne VHF durchschnittlich 2 ml/kg (9%) und unterscheidet sich signifikant von der der Flimmeranten mit 5,5 ml/kg (12%).

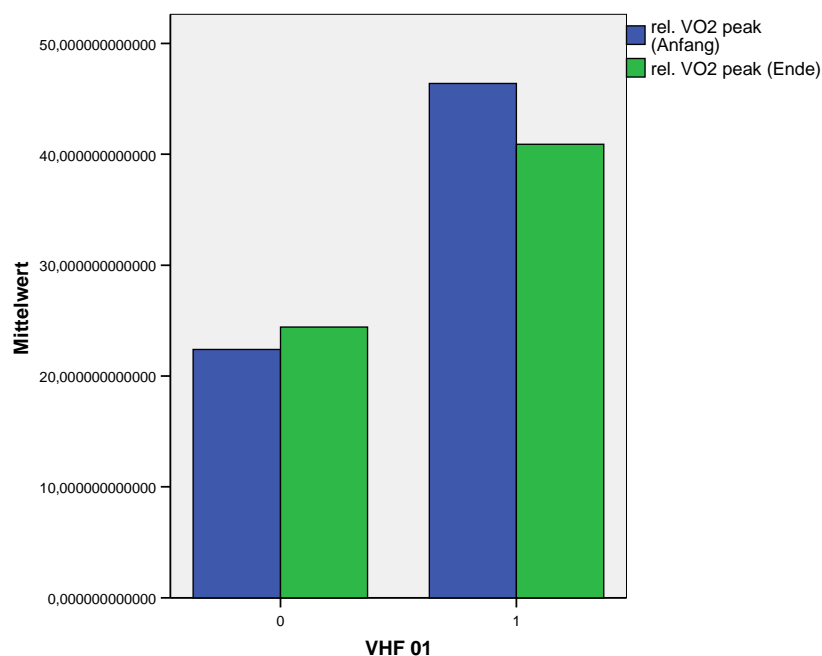


Abbildung V :relative VO₂max bei VHF und ohne VHF bei Aufnahme und Entlassung

Bei der absoluten VO₂max verhält es sich genau umgekehrt. Hier haben Flimmeranten mit ~1105 ml/min zu Reha-Beginn und ~1202 ml/min zu Ende der Rehabilitation niedrigere Werte, als jene Patienten die kein VHF haben (1795 ml/min zu Anfang und 1926 ml/min gegen Ende des Aufenthaltes in Bad Schallerbach).

Mit einer Veränderung der absoluten VO₂max um 7,3%, unterscheiden sich Patienten ohne VHF signifikant von den Flimmeranten, die eine Zunahme ihrer absoluten maximalen Sauerstoffaufnahme um 6,8% erzielten.

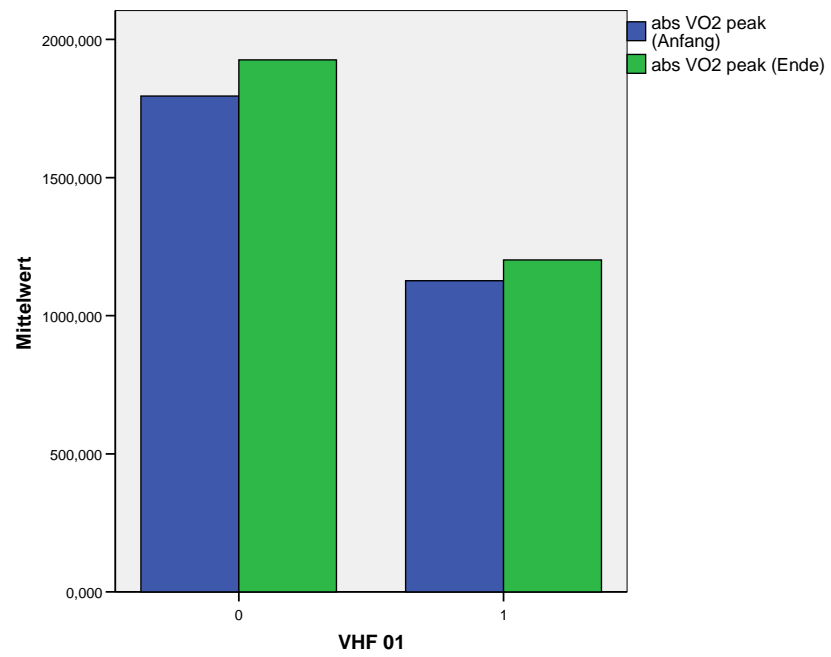


Abbildung VI: absolute VO2max bei VHF und ohne VHF bei Aufnahme und Entlassung

6.3.5 Sind entsprechend der Größe des rechten Vorhofes bei Flimmeranten Unterschiede hinsichtlich der Laborparameter auszumachen?

In diesem Kapitel geht es um die Prüfung der Nullhypothesen 19 – 24.

Da ich nur von Patienten mit VHF eine Angabe über die Größe ihres linken Atriums hatte, teilte ich diese in 2 Gruppen ein. In solche mit einem linken Vorhof < 44 mm im Durchmesser, und solche deren linkes Atrium eine Größe ≥ 44 mm im Durchmesser aufwies.

Die Prüfung der Hypothesen erfolgte mittels T-Test für unabhängige Stichproben:

	Signifikanz	Sig. (2-seitig)
Chol	,923	,291
LDL	,856	,202
CRPdif	,999	,746
FBG	,619	,161
TSHdif	,224	,638
GFR	,246	,680

Tabelle XIV: T-Test zur Prüfung eines signifikanten Unterschiedes in den Laborparametern zwischen Flimmeranten mit verschiedenen Atriumsgrößen

Hinsichtlich der Veränderung der untersuchten Laborparameter kommt es, bei Patienten mit einem LA <44 mm und solchen mit einem LA ≥ 44 mm, zu keinen signifikanten Unterschieden. Insofern hat eine Größe des linken Vorhofes innerhalb dieser Bereiche keinen signifikanten Einfluss auf den Rehabilitationsverlauf der Laborwerte Cholesterin, LDL, CRP, FBG, TSH oder GFR.

7 ZUSAMMENFASSUNG

In diese Untersuchung fließen die Daten von 6594 Patienten ein, die während der Jahre 2000 – 2005 zur Rehabilitation im RZ Bad Schallerbach aufgenommen wurden. 302 dieser Patienten waren Vorhofflimmeranten.

Die Studie belegt einen signifikanten, wenn auch nicht sehr hohen Zusammenhang der Erkrankung VHF mit dem Auftreten einer KHK und Hypertonie. Auf einen Zusammenhang der Erregungsstörung mit DM konnte nicht geschlossen werden.

Ebenso kann ein Zusammenhang zwischen einem Bypass und dem Auftreten von VHF ausgeschlossen werden.

Bei Patienten mit VHF kommt es betreffend ihrer Cholesterin-, LDL-, CRP- und FBG-Werte, zu signifikanten Veränderungen während ihres Aufenthaltes im Rehabilitations- und Kurzentrum Bad Schallerbach. Diese unterscheiden sich zusätzlich signifikant von den Veränderungen solcher Patienten, welche kein VHF aufweisen. Hinsichtlich ihrer TSH- und GFR-Werte hingegen, kommt es zu keinen signifikanten Unterschieden im Zeitraum zwischen Aufnahme in die Klinik und Entlassung.

Ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne VHF konnte auch bezüglich der maximalen Sauerstoffaufnahme, relativ und absolut, ausgemacht werden, wobei bei VHF-Patienten die absolute VO₂max niedriger war, als bei denjenigen ohne VHF, die relative VO₂max interessanterweise jedoch höher.

In dieser Studie konnte kein Einfluss bezüglich der Größe des linken Vorhofes auf die Laborwerte Cholesterin, LDL, CRP, FBG, TSH oder GFR nachgewiesen werden.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- Aasbo JD, Lawrence AT, Krishnan K, Kim MH, Trohman RG. Amiodaron prophylaxis reduces major cardiovascular morbidity and length of stay after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2005; 143:327-336.
- Adgey AAJ, Walsh SJ. Theory and practice of defibrillation: (1) atrial fibrillation and dc conversion. *Heart* 2004; 90: 1493-1498.
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001; 119:194-206S.
- Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Stroke* 2001; 119: 194S-206S.
- Albers GW, Diener H, Frison L, Grind M, Nevinson M, Partridge S, Halperin JL, Horrow J, Olsson SB, Petersen P, Vahanian A. Ximelagatran vs Warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 690-698.
- Andersen HR, Nielsen JC Thomsen PE, et al. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick sinus syndrome. *Lancet* 1997; 350: 1210-16.
- Andres KH. Benninghoff-Drenckhahn: Anatomie Band 2, 2004.
- Attuel P, Pellerin D, Mugica J, et al. DDD pacing: an effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 1647-54.
- Bechthold H, Gunzenhauser D, Sawitzki H, Fung S, Janssen D. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin dalteparin (Fragmin) in atrial fibrillation and TEE-guided cardioversion. *Z Kardiol* 2003; 92: 532-539.
- Bellandi F, Dabizzi RP, Niccoli L, Cantini F, Palchetti R. (Propafenone and sotalol: long-term efficacy and tolerability in the prevention of paroxysmal atrial fibrillation: a placebo-controlled double-blind study). *G Ital Cardiol* 1996; 26: 379-90.
- Benditt DG, Williams JH, Jin J, Deering TF, Zucker R, Browne K, et al. Maintenance of sinus rhythm with oral d,l-sotalol therapy in patients with symptomatic atrial fibrillation and/or atrial flutter. *Am J Cardiol* 1999; 84: 270-7.
- Benton RE, Sale M, Flockhart DA, Woosley RL. Greater quinidine-induced QTc interval prolongation in women. *Clin pharmacol Ther* 2000; 67: 413-8.
- Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1545-1547, A1548.
- Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105: 91-99.
- Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208-216.
- Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509-2513.
- Blackshear JL, Stambler BS, Strauss WE, et al. Control of heart rate during transition from intravenous to oral diltiazem in atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1246-50.

- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F, et al. Pathogenesis of anterior circulation stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Neurology* 1990; 40: 1046-1050.
- Borgeat A, Goy JJ, Maendly R, Kaufmann U, Grbic M, Sigwart U. Flecainide versus quinidine for conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1986; 58: 496-8.
- Bosch RF, Zeng X, Grammar JB, Popovic K, Mewis C, Kuhlcamp V. Ionic mechanisms of electrical remodeling in human atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 1999;44:121-31
- Botker HE, Toft P, Klitgaard NA, Simonsen EE. Influence of physical exercise on serum digoxin concentration and heart rate in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1991; 65: 337-41.
- Botto GL, Bonini W, Broffoni T. Modulation of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: randomized, crossover study of the effects of slow-release formulations of gallopamil, diltiazem, or verapamil. *Clin Cardiol* 1998; 21: 837-40.
- Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al. Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Circulation* 1998; 98: 953-60.
- Cappato R, Calkins H, Chen SA, et al. World-wide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circulation* 2005; 111: 1100-1105.
- Cappuci A, Villani GQ, Aschieri D, Rosi A, Piepoli MF. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 66-73.
- Carlsson J, Miketic S, Windeler J, et al. Randomized trial of rate control versus rhythm control in persistent atrial fibrillation. The Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1690-1696.
- Carmen Schremmer. Physiologie 6 – Herz und Kreislauf. WWW.MEDI-LEARN.DE.
- Cheng SA, Hsieh MH, Tai CT, Tsai CF, Prakash VS, Yu WC, Hsu TL, Ding YA, Chang MS. Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins. *Circulation* 1999; 100: 1879-6.
- Chun SH, Sager PT, Stevenson WG, Nademanee K, Middlekauff HR, Singh BN. Long-term efficacy of amiodarone for the maintenance of normal sinus rhythm in patients with refractory atrial fibrillation or flutter. *Am J Cardiol* 1995; 76: 47-50.
- Churchill-Livingstone. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery, 2004.
- Consensus Conference on Atrial Fibrillation in Hospital and General Practice. Final consensus statement. *Proc R Coll Physicians Edinb* 1999; suppl 6: 2-3.
- Coplen SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-16.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513.
- Cox JL, Ad N, Palazzo T, Fitzpatrick S, et al. Current status of the Maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 12: 15-19.
- Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ, Jr, et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569-83.
- Cox JL. Surgery for cardiac arrhythmias. *Curr Probl Cardiol* 1983; 8: 1-60.

- Crijns HJ, van Wijk LM, van Gilst WH, et al. Acute conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm: clinical efficacy of flecainide acetate. Comparison of two regimens. *Eur Heart J* 1988; 9: 634-8.
- D'Allonnes GR, Pavin D, Leclercq C, Ecke JE, Jauvert G, Mapo P, Daubert JC. Long-term effects of biatrial synchronous pacing to prevent drug-refractory atrial tachyarrhythmia: a nine year experience. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 1081-91.
- Dan GA, Gonta A, Adam C. The effect of verapamil on atrial remodeling in long-term atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2000; 21: 541.
- Daubert C, Gras D, Berder V, Leclercq C, Mabo P. Permanent atrial resynchronization by synchronous biatrial pacing in the preventive treatment of atrial flutter associated with high degree interatrial block. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1994; 87: 1535-46.
- De Simone A, Stabile G, Vitale DF, Turco P, Di Stasio M, Petrazzuoli F, Gasparini M, De Matteis C, Rotunno R, Di Napoli T. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 810-4.
- Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, Fisher S, Fletcher R, Singh SN for the Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodaron in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *Circulation* 1998; 98: 2574-79.
- Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the Veterans Affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT investigators. *Circulation* 1998; 98: 2574-9.
- Del Negro AA. Identifying the AF patient for the primary care physician: when should a patient be referred? *Medscape Cardiol* 2005; 9 (1).
- Dill T, Neumann T, Ekinici O, et al. Pulmonary vein diameter reduction after radiofrequency catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation evaluated by contrast-enhanced three-dimensional magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 845-850.
- Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, Arensberg D, Baker A, Friedman L, Greene HL. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide or placebo: the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 721-8.
- Ehrlich JR, Hohnloser SH. Medikamentöse Kardioversion von Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2005; 94: 14-22.
- Ellenbogen KA, Dias VC, Plumb VJ, Heywood JT, Mirvis DM. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 891-97.
- Ermis C, Zhu AX, Sinha S, et al. Efficacy of biphasic waveform cardioversion for atrial fibrillation and atrial flutter compared with conventional monophasic waveforms. *Am J Cardiol* 2002; 90: 891-2.
- European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
- Falk RH. Is rate control or rhythm control preferable in patients with atrial fibrillation? *Circulation* 2005; 111: 3141-3157.
- Fan K, Lee KL, Chiu CS, et al. Effects of biatrial pacing in prevention of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000; 102: 755-60.
- Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998;98:2202-9

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-73.

Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, 1998.

Friedman PA, Dijkman B, Warman EN, Xia A, Mehra R, Stanton MS, Hammil SC, World-wide Jewel AF Investigators: Atrial therapies reduce atrial arrhythmia burden in defibrillator patients. *Circulation* 2001; 104: 1023-8.

Fritsch H, Kühnel W. *Taschenatlas der Anatomie*, 2005.

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, Cannom DS, Crijns HJ, Frye RL, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 2001; 104: 2118-50.

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-923.

Fuster V, Ryden LE. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of outpatients with atrial fibrillation. *JACC* 2001; 38: 1231-1266.

Gallagher JJ, Svenson RH, Kasell JH, et al. Catheter technique for closed-chest ablation of the atrioventricular conduction system. *N Engl J Med* 1982; 306: 194-200.

Galve E, Rius T, Ballester R, Artaza MA, Arnau JM, Garcia-Dorado D, et al. Intravenous amiodaron in treatment of recent-onset atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1079-82.

Garrigue S, Barold SS, Cazeau S, et al. Prevention of atrial arrhythmias during DDD pacing by atrial overdrive. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1751-59.

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;285:2370

Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Neurology* 1999; 53: 1319-1327.

Gosselink AT, Crijns HJ, van den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* 1994; 72: 161-66.

Grimm R, Leung D, Black I, et al. Left atrial appendage "stunning" after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995; 130: 174-176.

Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted-dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1513-1521.

Hagens VE, Crijns H, Van Veldhuisen DJ, et al. Rate control versus Rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the rate control versus electrical cardioversion (RACE) study. *Am Heart J* 2005; 149(6): 1106-1111.

Haissaguerre M, Gencel L, Fischer B, et al. Successful catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5: 1045-1052.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Catheter ablation of chronic atrial fibrillation targeting the reinitiating triggers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11: 2-10.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Electrophysiological end point for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17.

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: 659-66.

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Garrigue S, Takahashi A, Lavergne T, Hocini M, Peng JT, Roudaut R, Clementy J. Electrophysiological endpoint for catheter ablation of atrial fibrillation initiated from multiple pulmonary venous foci. *Circulation* 2000; 101: 1409-17.

Hamer ME, Blumenthal JA, McCarthy EA, Phillips BG, Pritchett EL. Quality-of-life assessment in patients with paroxysmal atrial fibrillation or paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 826-29.

Hara M, Shivilkin A, Rosen MR, Danilo P, Boyden PA. Steady-state and non-steady state action potential in fibrillating canine atrium: abnormal rate adaptation and its possible mechanisms. *Cardiovasc Res* 1999; 42: 455-69.

Harenberg J, Weuster B, Pfitzer M, Dempfle CE, Stehle G, Kubler W, Schlierf G. Prophylaxis of embolic events in patients with atrial fibrillation using low molecular weight heparin. *Semin Thromb Hemost* 1993; 19(Suppl 1): 116-121.

Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492-501.

Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30: 1223-9.

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.

Hohnloser SH, Kuck KH, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – pharmacological intervention in atrial fibrillation (PIAF): a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 1789-94.

Hsu LF, Jais P, Sanders P, et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:2373-2383.

Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *New Engl J Med* 1996; 335: 540-546.

Ideker RE, Wolf PD, Tang ASL. Mechanisms of defibrillation. In: Tacker WA, ed. *Defibrillation of the heart*. St.Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, 1994: 15-45.

Iqbal MB, Taneja AK, Lip GYH, Flather M. Recent developments in atrial fibrillation. *BMJ* 2005; 330: 238-243.

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2N.

Kerin NZ, Fattel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation: amiodaron vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 49-53.

Kirchhof P, Eckhart L, Loh P, et al. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275-9.

Klabunde RE. Reentry. WWW.CVPHYSIOLOGY.COM.

Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344:1411-1420.

Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.

Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-20.

Klinke R, Silbernagel S. *Lehrbuch der Physiologie*,

Kober L, Bloch Thomsen PE, Moller M, et al., on behalf of the Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide (DIAMOND) Study Group. Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2052-58.

Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos MI, Tzerakis PG, et al. Long-term maintenance of normal sinus rhythm in patients with current symptomatic atrial fibrillation. *Chest* 2004; 125: 377-383.

Koh KK, Song JH, Kwon KS, et al. Comparative study of efficacy and safety of low-dose diltiazem or betaxolol in combination with digoxin to control ventricular rate in chronic atrial fibrillation: randomized crossover study. *Int J Cardiol* 1995; 52: 167-74.

Kuhlkamp V, Schirdewan A, Stangl K, Homberg M, Ploch M, Beck OA. Use of metoprolol CR/XL to maintain sinus rhythm after conversion from persistent atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 139-46.

Kwaku KF, Dillon SM. Shock-induced depolarization of refractory myocardium prevents wave-front propagation in defibrillation. *Circ Res* 1996; 79: 957-73.

Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144-52.

Lau CP, Lok NS. A comparison of transvenous atrial defibrillation of acute and chronic atrial fibrillation and the effect of intravenous sotalol on human atrial defibrillation threshold. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997; 20: 2442-52.

Lau CP, Tse HF, Ayers GM. Defibrillation-guided radiofrequency ablation of atrial fibrillation secondary to an atrial focus. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1217-26.

Lau CP. Pacing for atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 106-112.

Laupacis A, Albers G, Dalen J, Dunn MI, Jacobsen AK, Singer DE. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579S-589S.

Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119: 108S-121S.

Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998; 19: 1294-320.

Levy T, Walker S, Rochelle J, Paul V. Evaluation of biatrial pacing, right atrial pacing, and no pacing in patients with drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 84: 426-29.

Lip GYH, Li-Saw-Hee FL. Anticoagulation of older patients. *Age and Ageing*. 29:3-4.

Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1962; 29: 469-89.

Lundstrom T, Ryden L. Ventricular rate control and exercise performance in chronic atrial fibrillation: effects of diltiazem and verapamil. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 86-90.

- Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270: 2590-7.
- Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A, Fernandez-Gomez JM, Santos JM, Camacho C. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; 86: 950-3.
- Meijler FL, Jalife J. On the mechanism(s) of atrioventricular nodal transmission in atrial fibrillation. *Cardiologia* 1997; 42: 375-384.
- Mines GR. On circulating excitation in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans Roy Soc Can* 1914;8:43-52
- Moe GK, Mendez C. The physiologic basis of reciprocal rhythm. *Prog Cardiovasc Dis.* 1966, 8 461-482.
- Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulant cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995; 129: 71-75.
- Morgan JM. Importance of using biphasic shock waveforms for cardioversion from atrial fibrillation: an unresolved issue. *Heart* 2004; 90: 1105-06.
- Münch G, Reitz J. *Grundlagen der Krankheitslehre*, 1996.
- Murgatroyd FD, Nitzschè R, Slade AK, et al., for the Chorus Multicentre Study Group. A new pacing algorithm for overdrive suppression of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1966-73.
- Natale A, Breeding L, Tomassoni G, et al. Ablation of right and left ectopic atrial tachycardias using a three-dimensional nonfluoroscopic mapping system. *Am J Cardiol* 1998; 82: 989-92.
- Omran H, Jung W, Rabahieh R, et al. Left atrial chamber and appendage function after internal atrial fibrillation: a prospective and serial transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 131-138.
- Oral H, Knight BP, Ozaydin M, et al. Clinical significance of early recurrences of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 100-104.
- Oral H, Souza JJ, Michaud GF, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849-54.
- Oral H, Souza JJ, Michaud GF, Knight BP, Goyal R, Strickberger SA, et al. Facilitating transthoracic cardioversion of atrial fibrillation with ibutilide pretreatment. *N Engl J Med* 1999; 340: 1849-54.
- Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1043-51.
- Padanilam BJ, Prystowsky EN. *Atrial Fibrillation Ablation: Techniques and Results*. Medscape Cardiol 2005; 9 (2).
- Page RL, Kerber RE, Russell JK, et al. for the BiCard Investigators. Biphasic versus monophasic shock waveform for conversion of atrial fibrillation: the results of an international randomized, double-blind multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1956-63.
- Pappone C, Rosanio S, Augello G, et al. Mortality, morbidity and quality of life after circumferential pulmonary vein ablation for atrial fibrillation: outcomes from a controlled nonrandomized long-term study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 185-197.
- Pappone C, Rosanio S, Oreto G, et al. Circumferential radiofrequency ablation of pulmonary vein ostia: a new anatomical approach for curing atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 2619-28.

- Petersen P, Grind M, Adler J for the Sportif II Investigators. Ximelagatran versus Warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1445-1451.
- Polzer B. Effekte einer Rehabilitation auf kardiovaskuläre Risikofaktoren; 2008
- Pratt CM, Moye LA. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Circulation* 1995; 91: 245-247.
- Proclemer A, Della BP, Tondo C, et al. Radiofrequency ablation of atrioventricular junction and pacemaker implantation versus modulation of atrioventricular conduction in drug refractory atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1437-42.
- Reddy V. The Clinical Implications of Current Treatment Approaches, including Ablation for atrial fibrillation. *Medscape Cardiology* 9 (1), 2005.
- Reynolds MW, Fahrbach K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, Nalysnyk L. Warfarin Anticoagulation and Outcomes in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2004; 126: 1938-1945.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
- Roy D, Talajic M, Dorian P, et al. Amiodaron to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian trial of atrial fibrillation investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-20.
- Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extensions onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 888-894.
- Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel JD, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1140-50.
- Schmidt RF, Thews G, Lang F. *Physiologie des Menschen*, 2000.
- Schmitt C, Alt E, Plewan A, et al. Low energy intracardiac cardioversion after failed conventional external cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 994-99.
- Scholten M, Szili-Torok T, Klootwijk P, et al. Comparison of monophasic and biphasic shocks for transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 1032-4.
- Schotten U et al. Vorhofflimmern: Grundlagenforschung liefert neue Therapieansätze. *Dt Ärzteblatt* 2006; 103:B1491-B1497
- Schreck DM, Rivera AR, Tricarico VJ. Emergency management of atrial fibrillation and flutter: intravenous diltiazem versus intravenous digoxin. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 135-40.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Anticoagulants or antiplatelet therapy for non-rheumatic atrial fibrillation and flutter. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD001938.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 56-67.
- Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2000; 49: 47-59.
- Siemens AG, Medical Solutions. CT-Angiographie der Koronarien. WWW.MEDICALSIEMENS.COM.
- Sims JJ, Miller AW, Ujhelyi MR. Disparate effects of biphasic and monophasic shocks on postshock refractory period dispersion. *Am J Physiol* 1998; 274: H1943-9.

- Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation – the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 429S-456S.
- Singh BN. Sotalol: current status and expanding indications. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 1999; 4: 59-65.
- Singh BN. Current antiarrhythmic drugs: an overview of mechanisms of action and potential clinical utility. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 283-301.
- Singh S, Zoble RG, Yellen L, et al. Efficacy and safety of oral dofetilide in converting to and maintaining sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation or atrial flutter: the symptomatic atrial fibrillation investigative research on dofetilide (SAFIRE-D) study. *Circulation* 2000; 102: 2385-90.
- Snow V, Weiss K, LeFevre M, et al. Management of newly detected atrial fibrillation: a clinical practice guideline from the American Academy of Family Physicians and the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1009-1017.
- Stambler BS, Wood MA, Ellenbogen KA, et al. Efficacy and safety of repeated intravenous doses of ibutilide for rapid conversion of atrial flutter or fibrillation. Ibutilide repeat dose study investigators. *Circulation* 1996; 94: 1613-21.
- Steinberg JS, Sadaniantz A, Kron J et al. for the AFFIRM Investigators. Analysis of Cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1973.
- Stöllberger C, Finsterer J, Slany J. Antithrombotische Therapie bei Vorhofflimmern und zusätzlichen Schlaganfall-/Embolie-Risikofaktoren. *Z Kardiol* 1999; 88: 442-447.
- Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343:687-691.
- Suttorp MJ, Kingma JH, Lie AH, Mast EG. Intravenous flecainide versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation or flutter to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1989; 63: 693-96.
- Taraska V. Vorhofflimmern – Weitverbreitete Arrhythmie und wachsende Bürde. Bakkalaureatsarbeit 2007.
- The AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825-1833.
- The Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154: 1449-1457.
- The European Atrial Fibrillation Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
- Tieleman RG, DeLangen C, Van Gelder IC, de Kamp PJ, Grandjean J, Bel KJ, Wijffels MC, Allessie MA, Crijns HJ. Verapamil reduces tachycardia-induced electrical remodeling of the atria. *Circulation* 1997; 95: 1945-53.
- Tse HF, Lau CP, Yu CM, et al. Effect of the implantable atrial defibrillator on the natural history of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 1200-09.
- Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1557-1562.

Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, Brugemann J, De Kam PJ, Gosselink AT, et al. Chronic atrial fibrillation: success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-92.

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834-1840.

Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40.

Van Noord T, Van Gelder IC, Tieleman RG, Bosker HA, Crijns HJ. The role of intracellular calcium lowering for maintenance of sinus rhythm after cardioversion of persistent atrial fibrillation, a randomised study. *PACE* 2000; 23: 577.

Volgman AS, Soble JS, Neumann A, Mukhtar KN, Iftikhar F, Vallesteros A, et al. Effect of left atrial size on recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion: atrial dimension versus volume. *Am J Card Imaging* 1996; 10: 261-5.

Waldeyer A, Mayet A. *Anatomie des Menschen* 2, 1986.

Wazni OM, Marrouche NF, Martin DO, Verma A, Bhargava M, Saliba W, Bash D, Schweikert R, Brachmann J, et al. Radiofrequency Ablation vs. Antiarrhythmic Drugs as First-line Treatment of symptomatic atrial fibrillation. *JAMA* 2005; 293: 2634-2640.

Wei S, Sama JSM, Singh BN. Electrophysiological effects of dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart: comparison with amiodarone. *Circulation* 1999; 100: 2276-81.

Wellens HJ, Lau CP, Luderitz B, et al. Atrioverter: an implantable device for the treatment of atrial fibrillation. *Circulation* 1998; 98: 1651-6.

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Allesie MA. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats. *Circulation* 1995 ; 92 :1954-68.

Wijffels MC, Kirchhof CJ, Dorland R, Power J, Allesie MA. Electrical remodelling due to atrial fibrillation in chronically instrumented conscious goats: Roles of neurohumoral changes, ischemia, atrial stretch, and high rate of electrical activation. *Circulation* 1997; 96: 3710-20.

Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988.

Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenboen KA. Clinical outcomes after ablation and pacing therapy for atrial fibrillation: a meta-analysis. *Circulation* 2000; 101: 1138-1144.

Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. for the Atrial fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347:1834-40.

Yasaka M, Yamaguchi T. Secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: optimal intensity of anticoagulation. *CNS Drugs* 2001; 15: 623-31.

Yu WC, Chen SA, Tai CT, et al. Effects of different atrial pacing modes on atrial electrophysiology : implicating the mechanism of biatrial pacing in prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 1997; 96: 2992-6.

Zabel M. *Ablation bei Vorhofflimmern*, 2004.

Zipes DP, Fischer J, King RM, et al. Termination of ventricular fibrillation in dogs by depolarizing a critical amount of myocardium. *Am J Cardiol* 1975; 36: 37-44.

9 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

VHF	Vorhofflimmern
KHK	koronare Herzkrankheit
MCI	myokardialer Infarkt
CABG	coronary artery bypass graft, koronare Bypass-Operation
LDL	low-density lipoproteins, Lipide niedriger Dichte
HDL	high-density lipoproteins, Lipide hoher Dichte
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
FBG	Fibrinogen
TSH	Thyreotropin, Thyreoidea-stimulierendes Hormon
CRP	c-reaktives Protein
RZ	Rehabilitationszentrum
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
DM	Diabetes mellitus
LA	linkes Atrium
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TEE	transoesophagale Echokardiographie
EKG	Elektrokardiogramm
INR	international normalized ratio
SK	Sinusknoten
ATP	Adenosintriphosphat
Na	Natrium
K	Kalium
Ca	Calcium
RK	Rhythmuskontrolle
FK	Frequenzkontrolle

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

ABBILDUNG 1: CT-ANGIOGRAPHIE DER KORONARIEN; NACH SIEMENS AG, MEDICAL SOLUTIONS.....	7
ABBILDUNG 2: DARSTELLUNG VON LUNGEN- UND KÖRPERKREISLAUF	8
ABBILDUNG 3: LAGE DES HERZENS IM THORAX; NACH GRAY H.....	10
ABBILDUNG 4: VENTRALANSICHT DES HERZENS; NACH SOBOTTA, 1982	12
ABBILDUNG 5: HERZANSICHT VON DORSAL; NACH SOBOTTA 1982	13
ABBILDUNG 6: RECHTER UND LINKER VENTRIKEL; NACH RAUBER/KOPSCH, 1987	16
ABBILDUNG 7: HERZKLAPPENEBENE; NACH RAUBER/KOPSCH, 1987.....	17
ABBILDUNG 8: HERZMUSKELFASER; NACH ANDRES 2004.....	19
ABBILDUNG 9: BLUTVERSORGUNG DES HERZENS; NACH SOBOTTA, 1982.....	21
ABBILDUNG 10: MECHANIK DER HERZAKTION; NACH SCHMIDT/THEWS, 1997	23
ABBILDUNG 11: ERREGUNGSLEITUNGSSYSTEM; NACH SCHMIDT/THEWS, 1997	24
ABBILDUNG 12: IONALE GRUNDLAGE FÜR DAS ZUSTANDEKOMMEN DES AKTIONSPOTENTIALS EINER HERZMUSKELZELLE; NACH SILBERNAGEL / KLINKE 2001.....	27
ABBILDUNG 13: AKTIONSPOTENTIAL UND ZUGEHÖRIGE IONENSTRÖME EINER HERZMUSKELZELLE; NACH SCHMIDT RF ET AL.....	28
ABBILDUNG 14: AKTIONSPOTENTIAL DES SINUSKNOTENS; NACH SCHREMMER C.....	28
ABBILDUNG 15: DAS AKTIONSPOTENTIAL IM VERLAUF DER MYOKARDERREGUNG; NACH NETTER, 1990.....	29
ABBILDUNG 16: CALCIUM-TRANSPORTPROTEINE DER MYOKARDZELLE; NACH SCHREMMER C.....	31
ABBILDUNG 17: PRINZIP EINES REENTRY-MECHANISMUS; NACH KLABUNDE RE.....	37
ABBILDUNG 18: VORKOMMEN VON VHF MIT DEM ALTER, NACH GO AS ET AL. 2001	39
ABBILDUNG 19: EKG EINES VHF-PATIENTEN; BERENT 2008.....	40
ABBILDUNG 20: THERAPEUTISCHE ZIELE IN DER BEHANDLUNG VON VHF; NACH MARKIDES V., HEART 2003	45
ABBILDUNG 21: GRUNDSÄTZE FÜR DIE BEHANDLUNG VON VHF; NACH PETERS NS ET AL., LANCET 2002	47
ABBILDUNG 22: ALGORITHMUS ZUR BEHANDLUNG VON VHF; NACH PETERS NS ET AL., LANCET, 2002	48
ABBILDUNG 23: RICHTLINIEN FÜR EINE FREQUENZKONTROLLE BEI VHF; NACH IQBAL MB ET AL., BMJ 2005	54
ABBILDUNG 24: BEHANDLUNGSSTRATEGIE BEI KARDIOVERSION VON VHF; NACH BLAAUW Y ET AL., HEART 2002. <i>AK ANTIKOAGULATION; VHF VORHOFFLIMMERN; LV LINKER VENTRIKEL; TOE TRANSOESOPHAGALES ECHOKARDIOGRAMM.....</i>	56
ABBILDUNG 25: RICHTLINIEN FÜR EINE RHYTHMUSKONTROLLE BEI VHF; NACH IQBAL MB, BMJ 2005	57
ABBILDUNG 26: BEHANDLUNGSSTRATEGIE ZUR ERHALTUNG EINES SINUSRHYTHMUS; NACH BLAAUW Y ET AL., HEART 2002.....	64
ABBILDUNG 27: KAPLAN-MEIER KURVEN DIE DEN PROZENTSATZ ALLER PATIENTEN OHNE VHF-REZIDIV ZEIGEN, DIE ENTWEDER MIT AMIODARON, PROPAFENON ODER SOTALOL BEHANDELT WURDEN; NACH ROY ET AL., HEART 2002.....	65
ABBILDUNG 28: VORTEILE UND NACHTEILE EINER RHYTHMUS - BZW. FREQUENZKONTROLLE BEI VHF; NACH IQBAL MB, BMJ 2005.....	67

ABBILDUNG 29: RISIKO EINER ZEREBRALEN EMBOLIE IN ABHÄNGIGKEIT VON ALTER UND ANDEREN RISIKOFAKTOREN.; NACH DEN ATRIAL FIBRILLATION INVESTIGATORS, ARCH INTERN MED, 1994. <i>RF</i> , <i>RISIKOFAKTOR; VHF, VORHOFFLIMMERN</i>	71
ABBILDUNG 30: RISIKOERMITTLUNG SCHWERER BLUTUNGEN BEI BESTEHENDEN RISIKOFAKTOREN; NACH BEYTH RJ ET AL., AM J MED 1998.	75
ABBILDUNG 31: RICHTLINIEN ZUR BEHANDLUNG VON VHF - RISIKOFAKTOREN EINES SCHLAGANFALLES BZW. EINER SYSTEMISCHEN EMBOLIE BEI PATIENTEN MIT VHF; NACH FUSTER V ET AL., J AM COLL CARDIOL. 2006	76
ABBILDUNG 32: SCHLAGANFALLRISIKO BEI PATIENTEN MIT VHF, DEM CHADS ₂ INDEX ENTSPRECHEND, OHNE ANTIKOAGULATIVE THERAPIE; NACH FUSTER V ET AL., 2006.....	77
ABBILDUNG 33: ANTITHROMBOTISCHE THERAPIE BEI PATIENTEN MIT VHF; NACH FUSTER ET AL., 2006, J AM COLL CARDIOL.; 48:854-906.....	78
ABBILDUNG 34: RICHTLINIEN FÜR DIE TEE BEGLEITETE KARDIOVERSION; NACH LIP ET AL., BMJ 2002;325:1022–5 <i>TTE, TRANSTHORAKALE ECHOKARDIOGRAPHIE, TOE, TRANSOESOPHAGALE ECHOKARDIOGRAPHIE</i>	80
ABBILDUNG 35: PLAZIERTER OKKLUDER; NACH SCHRÄDER R.	81
ABBILDUNG 36: TYPISCHE RÖNTGENOLOGISCHE KATHETERPOSITION BEI DER ABLATION VON VHF, A.P.- POSITION. ÜBER DIE DOPPELTE TRANSSEPTALE PUNKTION WIRD DER MAPPING-KATHETER UND DER ABLATIONSKATHETER VOM RECHTEN IN DEN LINKEN VORHOF UND IN DIE LINKE OBERE PULMONALVENE VORGESCHOBEN; NACH ZABEL M.....	84
ABBILDUNG 37: EIN VOM JEWEL AF DEVICE (MEDTRONIC INC., USA) WÄHREND EINER PHASE DES VORHOFFLATTERNS GEMESSENES EKG UND EIN GESETZTER VORHOFSCOCK. NACH DEM SCHOCK ETABLIERT SICH EIN SINUSRHYTHMUS, ALLERDINGS SETZT NACH ETWA 9-10 HERZZYKLEN DAS VHF ERNEUT EIN; NACH PÜRERFELLNER H, J KARDIOL 2004.	91

11 TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1: KLASSIFIKATION VON VHF UND THERAPEUTISCHE STRATEGIEN; NACH BLAAUW Y ET AL., 2002	45
TABELLE 2: KLINISCHE PRÄSENTATION UND KONTRAINDIZIERTE ANTIARRHYTHMIKA-THERAPIE; NACH BLAAUW Y ET AL., HEART 2002	46
TABELLE 3: MANAGEMENT VON VHF MITTELS ANTIARRHYTHMIKA, ENTSPRECHEND DER JEWELIG VORHANDENEN ERKRANKUNG; NACH REDDY V., MEDSCAPE CARDIOLOGY, 2005.....	51
TABELLE 4: ERFOLGSRATEN MONOPHASISCHER UND BIPHASISCHER WELLENFORMEN BEI DER KARDIOVERSION VON VHF; NACH ADGEY A ET AL. HEART 2004.....	59
TABELLE 5: RESULTATE BEZÜGLICH WIRKSAMKEIT UND NEBENWIRKUNGEN VON MEDIKAMENTEN ZUR AKUTEN KONVERSION VON VHF; NACH McNAMARA RL ET AL., ANN INTERN MED. 2003.....	62
TABELLE 6: WIRKSAMKEIT DER MEDIKAMENTE BEZÜGLICH EINER ERHALTUNG DES SINUSRHYTHMUS NACH KARDIOVERSION; NACH McNAMARA RL ET AL., ANN INTERN MED. 2003	66
TABELLE 7: RESULTATE DER STUDIEN DIE FREQUENZ- UND RHYTHMUSKONTROLLE DIREKT MITEINANDER VERGLICHEN; NACH FALK RH, CIRCULATION 2005	69
TABELLE 8: SCHLAGANFALLVORKOMMEN IN DEN VIER STUDIEN, DIE DIE RHYTHMUS- MIT DER FREQUENZKONTROLLE DIREKT VERGLICHEN; NACH FALK RH, CIRCULATION 2005.....	71
TABELLE 9: ERGEBNISSE NACH EINJÄHRIGEM BEOBACHTUNGSZEITRAUM; NACH WAZNI OM, JAMA 2005 ...	87
TABELLE 10: VHF-EPISODEN NACH EINJÄHRIGEM BEOBACHTUNGSZEITRAUM; NACH WAZNI OM, JAMA 2005, 293/21.....	87

12 ANHANG

Abstract

Atrial fibrillation is the most commonly encountered arrhythmia in clinical practice. It is associated with substantial morbidity and mortality. Prevalence of this disorder increases with age, rising above 5% in people older than 65, affecting about 6 million worldwide. It therefore represents a growing clinical and economic burden.

Formerly considered a benign disorder, atrial fibrillation can have serious clinical consequences. The risk of thromboembolic stroke increases 5-fold, cardiac output decreases whereas the strain on the heart increases, and with it the risk of developing serious chronic heart conditions, including dilated cardiomyopathy and congestive heart failure.

This study included 6593 patients who underwent a rehabilitation program in the rehabilitation centre of Bad Schallerbach during the years 2000 – 2005. Of these patients, 302 represented themselves with atrial fibrillation.

In this study, a significant correlation between atrial fibrillation, the appearance of chronic heart disease and hypertonia can be reported.

The arrhythmia itself cannot be associated with the presence of diabetes mellitus. A relation to a shunt procedure can be excluded as well.

At the end of their rehabilitation program, patients with atrial fibrillation showed significant changes concerning their cholesterol-, LDL-, CRP- and FBG-parameters. The difference of change, compared to the parameters of those patients without the arrhythmia was also of significance.

Significant differences could be observed between patients with and without atrial fibrillation, as far as their maximum O₂ uptake is concerned. Interestingly patients with arrhythmia showed a lower absolute maximum O₂ uptake, whereas their relative O₂ uptake was higher.

This study showed no influence of left atrial size in regard to cholesterol-, LDL-, CRP-, and FBG-parameters or the levels of TSH and the glomerular filtration rate.

Statistik

Frage 1

Kreuztabellen

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
VHF 01 * KHK only	6594	100.0%	0	.0%	6594	100.0%
VHF 01 * DM only	6594	100.0%	0	.0%	6594	100.0%
VHF 01 * Hyp only	6594	100.0%	0	.0%	6594	100.0%

VHF 01 * DM only Kreuztabelle

			DM only		Gesamt
			0	1	
VHF 01	0	Anzahl	6251	41	6292
		Erwartete Anzahl	6251,0	41,0	6292,0
		% von VHF 01	99,3%	,7%	100,0%
		% von DM only	95,4%	95,3%	95,4%
	1	Anzahl	300	2	302
		Erwartete Anzahl	300,0	2,0	302,0
		% von VHF 01	99,3%	,7%	100,0%
		% von DM only	4,6%	4,7%	4,6%
Gesamt		Anzahl	6551	43	6594
		Erwartete Anzahl	6551,0	43,0	6594,0
		% von VHF 01	99,3%	,7%	100,0%
		% von DM only	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,001(b)	1	,982		
Kontinuitätskorrektur(a)	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,001	1	,982		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,593
Zusammenhang linear-mit-linear	,001	1	,982		
Anzahl der gültigen Fälle	6594				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 1 Zellen (25,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,97.

VHF 01 * KHK only Kreuztabelle

			KHK only		Gesamt
			0	1	
VHF 01	0	Anzahl	4819	1473	6292
		Erwartete Anzahl	4836,8	1455,2	6292,0
		% von VHF 01	76,6%	23,4%	100,0%
		% von KHK only	95,1%	96,6%	95,4%
	1	Anzahl	250	52	302
		Erwartete Anzahl	232,2	69,8	302,0
		% von VHF 01	82,8%	17,2%	100,0%
		% von KHK only	4,9%	3,4%	4,6%
Gesamt		Anzahl	5069	1525	6594
		Erwartete Anzahl	5069,0	1525,0	6594,0
		% von VHF 01	76,9%	23,1%	100,0%
		% von KHK only	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,215(b)	1	,013		
Kontinuitätskorrektur(a)	5,871	1	,015		
Likelihood-Quotient	6,627	1	,010		
Exakter Test nach Fisher				,012	,006
Zusammenhang linear-mit-linear	6,214	1	,013		
Anzahl der gültigen Fälle	6594				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 69,84.

Symmetrische Maße

	Wert	Asymptotischer Standardfehler(a)	Näherungsweise T(b)	Näherungsweise Signifikanz
Intervall- bzgl. Pearson-R Intervallmaß	-,031	,011	-2,494	,013(c)
Ordinal- bzgl. Korrelation nach Ordinalmaß Spearman	-,031	,011	-2,494	,013(c)
Anzahl der gültigen Fälle	6594			

a Die Null-Hypothese wird nicht angenommen.

b Unter Annahme der Null-Hypothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

c Basierend auf normaler Näherung

VHF 01 * Hyp only Kreuztabelle

			Hyp only		Gesamt
			0	1	
VHF 01	0	Anzahl	5868	424	6292
		Erwartete Anzahl	5855,9	436,1	6292,0
		% von VHF 01	93,3%	6,7%	100,0%
		% von Hyp only	95,6%	92,8%	95,4%
	1	Anzahl	269	33	302
		Erwartete Anzahl	281,1	20,9	302,0
		% von VHF 01	89,1%	10,9%	100,0%
		% von Hyp only	4,4%	7,2%	4,6%
Gesamt	Anzahl		6137	457	6594
	Erwartete Anzahl		6137,0	457,0	6594,0
	% von VHF 01		93,1%	6,9%	100,0%
	% von Hyp only		100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,837(b)	1	,005		
Kontinuitätskorrektur(a)	7,202	1	,007		
Likelihood-Quotient	6,799	1	,009		
Exakter Test nach Fisher				,008	,006
Zusammenhang linear-mit-linear	7,836	1	,005		
Anzahl der gültigen Fälle	6594				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 20,93.

Symmetrische Maße

	Wert	Asymptotischer Standardfehler(a)	Näherungsweise T(b)	Näherungsweise Signifikanz
Intervall- bzgl. Pearson-R Intervallmaß	,034	,015	2,801	,005(c)
Ordinal- bzgl. Korrelation nach Ordinalmaß Spearman	,034	,015	2,801	,005(c)
Anzahl der gültigen Fälle	6594			

a Die Null-Hyphothese wird nicht angenommen.

b Unter Annahme der Null-Hyphothese wird der asymptotische Standardfehler verwendet.

c Basierend auf normaler Näherung

Frage 2

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
VHF 01 * CABG	6594	100.0%	0	.0%	6594	100.0%

VHF 01 * CABG Crosstabulation

			CABG		Total
			0	1	
VHF 01	0	Count	3998	2294	6292
		% within VHF 01	63.5%	36.5%	100.0%
		% within CABG	95.5%	95.3%	95.4%
1	Count	188	114	302	
	% within VHF 01	62.3%	37.7%	100.0%	
	% within CABG	4.5%	4.7%	4.6%	
Total	Count	4186	2408	6594	
	% within VHF 01	63.5%	36.5%	100.0%	
	% within CABG	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.207(b)	1	.649		
Continuity Correction(a)	.155	1	.694		
Likelihood Ratio	.206	1	.650		
Fisher's Exact Test				.669	.345
Linear-by-Linear Association	.207	1	.649		
N of Valid Cases	6594				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 110.28.

Frage 3

Gruppenstatistiken

	VHF 01	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Chol	0	4227	-24,9522	45,23208	,69571
	1	191	-9,1937	43,08021	3,11717
LDL	0	4203	-20,6581	38,07271	,58727
	1	190	-9,1579	36,79611	2,66947
CRP	0	3648	-,107	2,1050	,0349
	1	170	,981	3,7450	,2872
FBG	0	842	-41,6477	121,00981	4,17027
	1	47	-84,2340	109,67565	15,99784

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
Chol	,052	,820	-4,719	4416	,000	-15,75849	3,33931	-	-9,21177
			-4,934	209,377	,000	-15,75849	3,19387	-	-9,46223
LDL	,148	,701	-4,078	4391	,000	-11,50021	2,81982	-	-5,97194
			-4,207	207,715	,000	-11,50021	2,73330	-	-6,11163
CRP	45,842	,000	-6,295	3816	,000	-1,0884	,1729	-1,4274	-,7495
			-3,762	174,011	,000	-1,0884	,2893	-1,6595	-,5174
FBG	,059	,809	2,359	887	,019	42,58636	18,05288	7,15503	78,01769
			2,576	52,451	,013	42,58636	16,53245	9,41835	75,75437

Nichtparametrische Tests

Mann-Whitney-Test

Ränge

	VHF 01	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
CRP	0	3648	1870,75	6824501,50
	1	170	2741,00	465969,50
	Gesamt	3818		

Statistik für Test(a)

	CRP
Mann-Whitney-U	168725,50
	0
Wilcoxon-W	6824501,500
Z	-10,088
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a Gruppenvariable: VHF 01

T-Test

Statistik bei gepaarten Stichproben

	Mittelwert	N	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Paaren 1 Cholesterin Beginn	181,2251	191	40,19147	2,90815
Cholesterin Ende	172,0314	191	39,96392	2,89169
Paaren 2 LDLBeg	113,7632	190	36,01325	2,61268
LDLEnd	104,6053	190	34,89450	2,53151
Paaren 3 CRPBeg	2,7435	170	3,31066	,25392
CRPEnd	1,7624	170	3,04709	,23370
Paaren 4 FBGBeg	531,4043	47	97,44511	14,21383
FBGEnd	447,1702	47	106,36061	15,51429
Paaren 5 TSHBeg	1,7905	28	3,24780	,61378
TSHEnd	1,720786	28	2,3137768	,4372627
Paaren 6 GFRBeg	67,9583	213	19,72074	1,35124
GFREnd	70,1373	213	20,57716	1,40992

Korrelationen bei gepaarten Stichproben

	N	Korrelation	Signifikanz
Paaren 1 Cholesterin Beginn & Cholesterin Ende	191	,422	,000
Paaren 2 LDLBeg & LDLEnd	190	,462	,000
Paaren 3 CRPBeg & CRPEnd	170	,308	,000
Paaren 4 FBGBeg & FBGEnd	47	,424	,003
Paaren 5 TSHBeg & TSHEnd	28	,679	,000
Paaren 6 GFRBeg & GFREnd	213	,662	,000

Test bei gepaarten Stichproben

		Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere	Obere			
Paaren 1	Cholesterin Beginn Cholesterin Ende	9,19372	43,08021	3,11717	3,04500	15,34243	2,949	190	,004
Paaren 2	LDLBeg - LDLEnd	9,15789	36,79611	2,66947	3,89211	14,42368	3,431	189	,001
Paaren 3	CRPBeg - CRPEnd	,98118	3,74498	,28723	,41416	1,54819	3,416	169	,001
Paaren 4	FBGBeg - FBGEnd	84,23404	109,67565	15,99784	52,03207	116,4360 2	5,265	46	,000
Paaren 5	TSHBeg - TSHEnd	,0697143	2,3854390	,4508056	-,8552624	,9946910	,155	27	,878
Paaren 6	GFRBeg - GFREnd	-2,17909	16,57902	1,13598	-4,41834	,06017	-1,918	212	,056

Frage 4

Gruppenstatistiken

VHF 01	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
rel. VO2 peak (Anfang)	0	22,391153 21453289	13,42203861 5298110	,16927653231233 8
	1	252 46,361637 16472340	20,24062529 8268020	1,2750395457061 85
rel. VO2 peak (Ende)	0	6287 24,406432 92762261	18,23409928 1001840	,22996544597993 1
	1	137 40,893594 09726844	14,71822354 0715430	1,2574626989997 34
abs VO2 peak (Anfang)	0	6287 1794,8321 1	559,143193	7,051822
	1	252 1104,7862 7	348,391964	21,946631
abs VO2 peak (Ende)	0	6287 1925,8102 0	585,980580	7,390290
	1	137 1201,9832 8	419,457188	35,836646
Delta rel VO2 peak	0	6287 2,02	21,082	,266
	1	137 -5,51	9,778	,835
Delta abs. VO2 peak	0	6287 130,98	194,644	2,455
	1	137 74,90	154,783	13,224

Test bei unabhängigen Stichproben

	Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
								Untere	Obere
rel. VO2 peak (Anfang)	209,660	,000	-27,143	6537	,000	23,970483950190590	,88312804624839	-	-
								701703659260890	22,239264241120300
				259,923	,000	23,970483950190590	1,2862271912482	26,503236019021330	21,437731881359850
rel. VO2 peak (Ende)	18,458	,000	-10,509	6422	,000	16,487161169645830	1,5689052458381	-	-
								19,562738603822170	13,411583735469480
				145,246	,000	16,487161169645830	1,2783178578586	19,013668755458300	13,960653583833360
abs. VO2 peak (Anfang)	122,075	,000	19,439	6537	,000	690,045838	35,497279	620,459566	759,632110
								644,685480	735,406196
				305,374	,000	690,045838	23,051742		

abs peak (Ende)	VO2	Varianzen sind gleich	42,852	,000	14,378	6422	,000	723,826919	50,344271	625,135 361	822,518 477
		Varianzen sind nicht gleich			19,782	147,8 08	,000	723,826919	36,590731	651,518 377	796,135 462
Delta VO2 peak	rel	Varianzen sind gleich	7,343	,007	4,166	6422	,000	7,521	1,805	3,982	11,061
		Varianzen sind nicht gleich			8,579	164,9 11	,000	7,521	,877	5,790	9,252
Delta VO2 peak	abs.	Varianzen sind gleich	21,606	,000	3,349	6422	,001	56,074	16,744	23,250	88,898
		Varianzen sind nicht gleich			4,169	145,5 31	,000	56,074	13,450	29,492	82,656

Nichtparametrische Tests

Mann-Whitney-Test

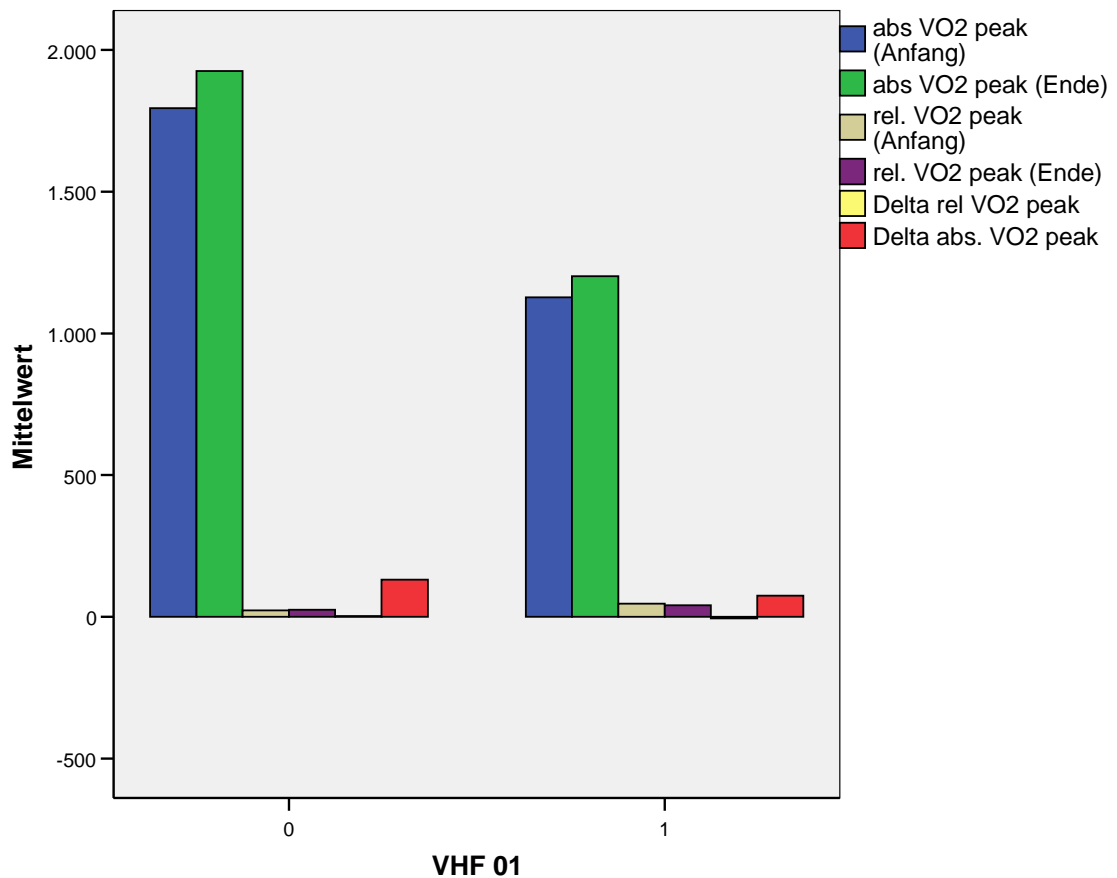
Ränge

	VHF 01	N	Mittlerer Rang	Rangsumme
abs VO2 peak (Anfang)	0	6287	3363,14	21144050,50
	1	252	946,35	238479,50
	Gesamt	6539		
abs VO2 peak (Ende)	0	6287	3261,44	20504645,00
	1	137	966,82	132455,00
	Gesamt	6424		
rel. VO2 peak (Anfang)	0	6287	3189,85	20054579,50
	1	252	5269,64	1327950,50
	Gesamt	6539		
rel. VO2 peak (Ende)	0	6287	3165,98	19904544,00
	1	137	5347,12	732556,00
	Gesamt	6424		
Delta rel VO2 peak	0	6287	3251,36	20441307,50
	1	137	1429,14	195792,50
	Gesamt	6424		
Delta abs. VO2 peak	0	6287	3220,89	20249736,00
	1	137	2827,47	387364,00
	Gesamt	6424		

Statistik für Test(a)

	abs VO2 peak (Anfang)	abs VO2 peak (Ende)	rel. VO2 peak (Anfang)	rel. VO2 peak (Ende)	Delta rel VO2 peak	Delta abs. VO2 peak
Mann-Whitney- U	206601,500	123002,000	288251,500	138216,000	186339,5 00	377911,00 0
Wilcoxon-W	238479,500	132455,000	20054579,50 0	19904544,0 00	195792,5 00	387364,00 0
Z	-19,927	-14,326	-17,149	-13,618	-11,663	-2,518
Asymptotische Signifikanz (2- seitig)	,000	,000	,000	,000	,000	,012

a Gruppenvariable: VHF 01



Frage 5

Gruppenstatistiken

	LA Split	N	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Chol	<44	57	-12,5088	42,07057	5,57238
	>=44	95	-4,7474	44,70327	4,58646
LDL	<44	57	-12,3509	34,95532	4,62995
	>=44	95	-4,4737	37,74715	3,87278
CRPdif	<44	44	1,1114	3,15766	,47603
	>=44	85	,8918	3,86795	,41954
FBG	<44	18	-115,6111	94,58276	22,29337
	>=44	18	-62,9444	124,20262	29,27484
TSHdif	<44	13	,1542	2,61613	,72558
	>=44	5	-,4264	,77660	,34731
GFR	<44	59	2,36	13,960	1,817
	>=44	105	1,30	16,693	1,629

Test bei unabhängigen Stichproben

		Levene-Test der Varianzgleichheit		T-Test für die Mittelwertgleichheit						
		F	Signifikanz	T	df	Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
									Untere	Obere
Chol	Varianzen sind gleich	,009	,923	-1,059	150	,291	-7,76140	7,32809	-22,24102	6,71821
	Varianzen sind nicht gleich			-1,075	123,742	,284	-7,76140	7,21714	-22,04643	6,52362
LDL	Varianzen sind gleich	,033	,856	-1,280	150	,202	-7,87719	6,15375	-20,03642	4,28204
	Varianzen sind nicht gleich			-1,305	125,249	,194	-7,87719	6,03612	-19,82320	4,06881
CRPdif	Varianzen sind gleich	,000	,999	,325	127	,746	,21960	,67658	-1,11923	1,55842
	Varianzen sind nicht gleich			,346	103,711	,730	,21960	,63452	-1,03873	1,47793

FBG	Varianzen sind gleich	,253	,619	-1,431	34	,161	-	36,79688	127,4469	22,11359
							52,66667		3	
	Varianzen sind nicht gleich			-1,431	31,755	,162	-	36,79688	127,6421	22,30882
							52,66667		5	
TSHdif	Varianzen sind gleich	1,600	,224	,480	16	,638	,58055	1,20964	-1,98377	3,14487
	Varianzen sind nicht gleich			,722	15,662	,481	,58055	,80442	-1,12774	2,28885
GFR	Varianzen sind gleich	1,353	,246	,413	162	,680	1,060	2,566	-4,006	6,126
	Varianzen sind nicht gleich			,434	138,704	,665	1,060	2,441	-3,766	5,886

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Verena Taraska
Geburtsdatum: 25.03.1983
Geburtsort: Wien
Familienstand: ledig
Eltern: Hannelore Taraska, Bankangestellte
Gerhard Taraska, technischer Angestellter
Geschwister: Marlene Taraska

Schulbildung:

1989 - 1993: Volksschule Wien, Leopoldau
1993 - 2001: Gymnasium - Grg Franklinstraße 21, 1210 Wien

Studium:

2002 - 2007: Bakkalaureatsstudium Gesundheitssport
2007 – 2009: Magisterstudium Sportwissenschaft
Seit 2008: FH-Bachelor-Studiengang „Physiotherapie“

Berufspraxis:

2005: Berufspraktikum im Rehabilitations- und Kurzentrum Austria,
Bad Schallerbach
2008: Berufspraktikum im Gang- und Bewegungsanalyselabor
des Orthopädischen Spitals Speising