

**Die Dezelerationskapazität -  
ein prognostischer Parameter zur Bestimmung der  
Rezidivgefahr von Vorhofflimmern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

vorgelegt von  
Ute Franken  
aus Waldbröl  
2009

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: Privatdozent Dr. med. Jörg O. Schwab  
2.Gutachter: Professor Dr. med. Armin Welz

Tag der Mündlichen Prüfung: 02.02.2009

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II der Universität Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn unter  
[http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss\\_online](http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online) elektronisch publiziert.

## **Inhaltsverzeichnis**

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Geschichte des Vorhofflimmerns	9
1.2 Klassifikation und Epidemiologie	10
1.3 Klinische Manifestation von Vorhofflimmern	11
1.4 Therapieprinzipien von Vorhofflimmern	12
1.4.1 Rhythmuskontrolle	12
1.4.2 Frequenzkontrolle	15
1.4.3 Die Therapieverfahren im Vergleich	15
1.4.4. Antikoagulation	16
1.5 Vorhersage der Rezidivgefahr	17
1.5.1 Das autonome Nervensystem	18
1.6 Zielsetzung	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Studiendesign	21
2.2 Externe elektrische Kardioversion	21
2.3 Langzeitelektrokardiographie (LZ-EKG)	22
2.4 Herzfrequenzvariabilität (HRV)	22
2.4.1 Definition	22
2.4.2 Physiologische Bedeutung der HRV	24
2.5 Phase Rectified Signal Averaging	25
2.5.1 Berechnung der Dezelerations-/ Akzelerationskapazität	26
2.6 Herzfrequenz-turbulenz	29
2.7 Nachverfolgezeitraum	31

3	Ergebnisse	32
3.1	Patientenkollektiv	32
3.2	Charakteristik und Zeitpunkt des Wiederauftretens von VHF	34
3.2.1	Rezidivrate und kardiotope Medikation	35
3.3	Postprocessing der LZ-EKG-Daten	36
3.3.1	Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenz­turbulenz	36
3.3.2	Der Rezidivzeitpunkt in Abhängigkeit des Alters	36
3.3.3	Auswertung der Akzelerations- bzw. Dezelerationskapazität	37
3.3.4	Die Dezelerationskapazität in Abhängigkeit des Alters	39
4	Diskussion	40
4.1	Die Dezelerationskapazität in Abhängigkeit vom Alter	47
4.2	Die Dezelerationskapazität in der Vorhersage des Rezidivs nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion	48
5	Zusammenfassung	49
	Literaturverzeichnis	51
	Danksagung	60

## Abkürzungsverzeichnis

AC	Akzelerationskapazität
ACE	Angiotensin-II-Converting-Enzym
CRP	C-Reaktive-Protein
DC	Dezelerationskapazität
EK	Elektrische Kardioversion
EKG	Elektrokardiographie
FFT	Fast-Fourier Transformation
HF	High Frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität
HRT	Herzfrequenz-turbulez
KHK	Koronare Herzerkrankung
LF	Low Frequency
PRSA	Phase Rectified Signal Averaging

RRI	RR-Intervall
SDNN	Standard Deviation of NN-Intervalls
SR	Sinusrhythmus
TO	Turbulence-Onset
TS	Turbulence-Slope
VES	Ventrikuläre Extrasystole
VHF	Vorhofflimmern

## **1 Einleitung**

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste und eine klinisch bedeutsame Herzrhythmusstörung (Fazekas et al. 2003). Allein in Deutschland existieren 800.000 Personen mit diesem Krankheitsbild (Höhler et al. 2005). Die Häufigkeit dieser Arrhythmie beträgt 0,5-1%, in der Population über 60 Jahre sogar 5-9% (Chugh et al. 2001). Im hohen Alter verzehnfacht sich die Inzidenz (Höhler et al.2005). Asymptomatische Anfälle sind dabei wahrscheinlich noch wesentlich häufiger: das Verhältnis von symptomatischen Episoden zu asymptomatischen liegt bei 1:12 (Chugh et al.2001). Die klinische Bedeutung von VHF liegt in einer Minderung der Lebensqualität, einem erhöhten Thrombembolierisiko mit konsekutiven Schlaganfall und einer gesteigerten Mortalität. Die Framingham-Studie belegt, dass VHF einen unabhängigen Risikofaktor für Tod darstellt: für Männer zwischen 55 und 74 Jahren mit VHF ergab sich ein medianes Überleben von ca. 13 Jahren gegenüber 18 Jahren in der Kontrollgruppe. Bei den Frauen fiel dieser Unterschied mit 12 Jahren gegenüber 21 Jahren noch deutlicher aus (Benjamin et al. 1998). Somit ist VHF eine die Morbidität und Mortalität steigernde „Epidemie“ unserer Zeit (Chugh et al. 2001), deren Inzidenz in den nächsten Jahrzehnten stetig steigt (Go et al., 2001, Abb. 1).

### Zunahme der Anzahl von Patienten mit VHF

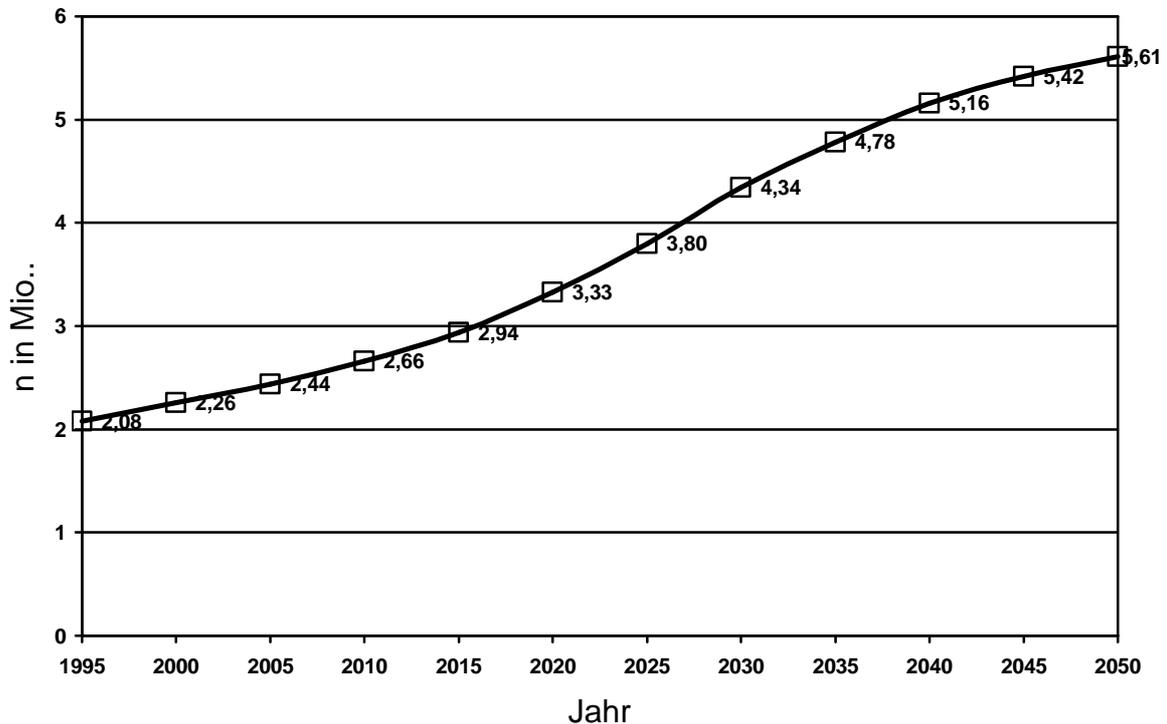


Abb.1: Vorrausgesagte Zunahme der Anzahl von Patienten mit VHF in den nächsten Jahrzehnten (modifiziert nach Go et al., 2001).

Aber nicht nur das Neuaufreten sondern auch deren Rezidivrate nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion (EK) liegt mit 38% innerhalb der ersten sieben Tage bedeutend hoch (Bertaglia et al. 2003). Aus diesem Grund ist nicht nur das Verhindern des Auftretens von VHF und seinen Komplikationen von enormer Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, sondern auch die Vorhersage der Rezidivgefahr. Die Einschätzung des Wiederauftretens nach EK mittels eines sicheren Parameters könnte daher eine entscheidende Rolle bei der Therapie dieser Herzrhythmusstörung und beim Umgang mit diesen Patienten spielen. Insbesondere könnte dadurch das Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalls mit konsekutiver mentaler und physischer Alteration durch eine entsprechende Optimierung der Therapie herabgesetzt werden.

## 1.1 Geschichte des Vorhofflimmerns

Frazekas et al. 2003 belegen, dass William Harvey (1578-1657) mutmaßlich der Erstbeschreiber des VHF war. Seine Untersuchungen an Herzmodellen verschiedener Tierarten ergaben, dass die Bewegung des Herzens im Vorhof beginnt und dass es dort zu obskuren Bewegungen, Undulationen oder Palpitationen kommen kann.

Der französische Arzt Jean Baptist de Senac (1693-1770) bestätigte diese Ausführungen im achzehnten Jahrhundert. Er stellte einen Zusammenhang zwischen dem unregelmäßigem Puls, dem Entstehen der kongestiven Herzinsuffizienz und der Mitralstenose her. Als erster benutzte er Chinin zur Terminierung der „rebellischen Palpitationen“ und kann daher als Begründer der antiarrhythmischen Therapie angesehen werden.

Der schottische Arzt Sir James Mackenzie (1853-1925) bemerkte in dem Phlebogramm bei Patienten mit unregelmäßigem Herzrhythmus, dass die „a“-Welle in der jugulären Pulswelle fehlt. Im Jahr 1918 veröffentlichte er, dass die Ursache für diesen Ausfall der „a“-Welle ein Fehlen der Vorhofkontraktion sei. Durch die Entwicklung der Elektrokardiographie durch den niederländischen Physiologen Willem Einthoven (1860-1927) konnten die Aktionen von Vorhof und Ventrikel detailliert abgeleitet werden. Die erste EKG-Aufzeichnung von VHF zeichnete Einthoven 1906 auf (Abb. 2).

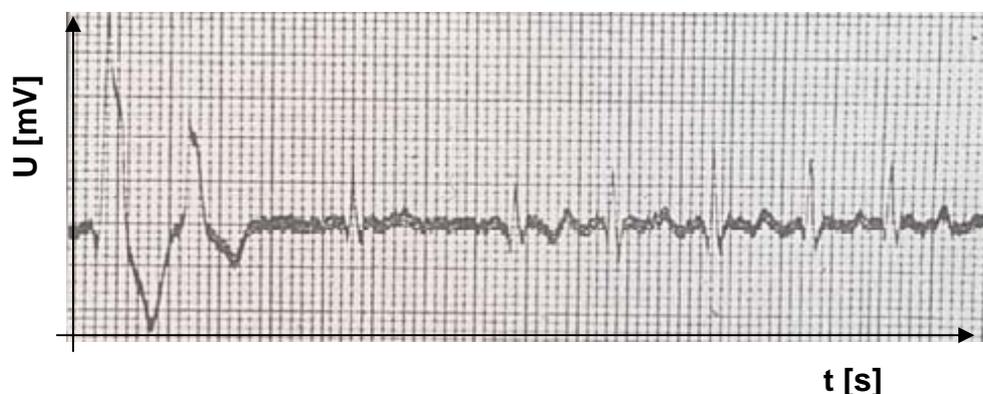


Abb. 2: Erste EKG-Dokumentation von VHF aus dem Jahr 1906 (modifiziert nach Einthoven et al., 1906). Durch die Entwicklung der Elektrokardiographie konnte Einthoven die Aktionspotentiale von Vorhof und Ventrikel detailliert ableiten.

Heinrich Ewald Hering (1866-1948) machte darauf aufmerksam, dass im EKG von Patienten mit unregelmäßigem Puls keine P-Wellen zu erkennen seien. Erst zwei Wiener Physiker namens Rothberger und Winterberg beschrieben 1909 den Zusammenhang zwischen VHF und absoluter Arrhythmie. Sie registrierten im EKG während VHF ein Flimmern der Grundlinie, das Fehlen der P-Wellen und die Unregelmäßigkeit der RR-Abstände.

Erst nach dem zweiten Weltkrieg erkannte der amerikanische Wissenschaftler Gordon Moe, dass multiple Mikroentrymechanismen Ursache von VHF sind (Fazekas et al., 2003).

## **1.2 Klassifikation und Epidemiologie**

VHF ist Folge einer heterotopen Erregungsbildungsstörung mit ungeordneten hochfrequenten Vorhofdepolarisationen (350-600/min) ohne hämodynamisch wirksamen atrialen Kontraktionen. Durch die Refraktärzeit im AV-Knoten wird die Herzfrequenz der Ventrikel gegenüber den Vorhöfen deutlich frequenzökonomisiert. Die Klassifikation von VHF wird anhand dessen Dauer und Inzidenz vorgenommen (Höhler et al., 2005):

Klassifikation von VHF gemäß dem zeitlichen Ablauf unterscheidet das akute VHF, welches definitionsgemäß innerhalb den letzten 48 Stunden begonnen hat, vom paroxysmalen VHF, das anfallsweise auftritt und spontan konvertiert. Im Gegensatz dazu hält das persistierende VHF länger als 48 Stunden an und konvertiert nicht spontan. Diese Form kann jedoch durch eine medikamentöse oder elektrische Kardioversion therapiert werden.

Eine Konversion in den Sinusrhythmus ist dagegen bei permanentem VHF nicht möglich.

Nach Peters et al. (2002) ist das paroxysmale VHF mit 35-65% aller Fälle die häufigste Form. Sie kann allerdings in bis zu 20% in permanentes VHF

übergehen.

Bei der Klassifikation relevanter Grunderkrankungen werden unterschieden: Koronare Herzkrankheit, arteriellen Hypertonie und Kardiomyopathien. Darüber hinaus noch Vitien, rheumatische Herzerkrankungen oder herzchirurgischen Eingriffe (Höhler et al., 2005). Relevante nicht-kardiale Erkrankungen stellen Alkoholabusus (Mukamal et al., 2005), Hyperthyreose (Parma et al., 2005) und, wenn auch mit einer geringeren Häufigkeit, Diabetes mellitus, Alter über 65 Jahre, männliches Geschlecht (Peters et al., 2002) sowie Schlafapnoesyndrom (Goldin et al., 2006) dar.

Idiopathisches VHF, d.h. nachdem die zuletzt genannten Erkrankungen und Faktoren ausgeschlossen wurden, trifft nur für 3% aller Fälle von VHF zu. Dabei unterscheidet man vagales VHF, welches typisch für paroxysmales VHF ist und v.a. nachts, in Ruhe oder nach dem Essen auftritt, vom adrenergen VHF, dass viel seltener als die vagale Form entsteht und v.a. unter Belastung oder emotionalem Stress auftritt (Höhler et al., 2005).

Eine weitere Form des idiopathischen VHF ist auf supraventrikuläre Extrasystolen zurückzuführen. Als Ursprungsort dieser Extrasystolen konnte man bei der Mehrzahl der Patienten erstmals eine fokale Ektopie in einer oder mehreren Pulmonalvenen nachweisen (Haissaguerre et al., 1998).

### **1.3 Klinische Manifestation von VHF**

Lüderitz und Jung (2000) belegen, dass die Ausprägung der Symptome je nach Kammerfrequenz, Herzfunktion und begleitenden medizinischen Problemen variiert. Auch die individuelle Wahrnehmung spielt dabei eine große Rolle. So werden Symptome wie Palpitationen, Präsynkopen, Schwindel, Müdigkeit oder Dyspnoe in unterschiedlicher Schwere und Häufigkeit angegeben. Dies zeigt die schlechte Korrelation zwischen dem Auftreten bzw. dem Bestehen dieser

Rhythmusstörung und den Symptomen. Eine Folge davon ist, dass 70% der Patienten die Rezidive nicht bemerken (Fetsch et al., 1999) und somit das möglicherweise folgenschwere Risiko für einen Schlaganfall enorm ansteigt.

## **1.4 Therapieprinzipien von VHF**

Grundsätzlich gibt es zwei Strategien bei der Behandlung des VHF: die Rhythmuskontrolle oder die Frequenzkontrolle.

### **1.4.1 Rhythmuskontrolle**

Die Therapievariante der Rhythmuskontrolle besteht darin, den Sinusrhythmus durch elektrische oder medikamentöse Kardioversion wiederherzustellen. Vor einer solchen Kardioversion sollten intrakardiale Thromben insbesondere im linken Vorhofohr mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden, um eine Thrombembolie zu vermeiden.

Eine elektrische Kardioversion kann im Rahmen einer Kurznarkose und unter Monitorkontrolle problemlos durchgeführt werden. Hierbei wird die elektrische Energie synchronisiert auf die R-Zacke des EKG zwischen zwei großen Elektroden appliziert, die entweder anterolateral oder anteroposterior am Oberkörper des Patienten angebracht werden. Mehrere Studien haben belegt, dass die effektivste Stromapplikation mittels der anteroposterioren Elektodenposition zu erzielen ist, die daher bevorzugt werden sollte (Kirchhof et al., 2002). Seit Einführung von Kardioverttern, die statt monophasische biphasische Stromimpulse abgeben, konnte die Effektivität der elektrischen externen Kardioversion weiter verbessert werden (Mittal et al., 2000). Aus diesem Grund ist die Notwendigkeit einer invasiven internen Kardioversion mittels eines speziellen Elektrodensystems praktisch überflüssig geworden.

Angewendet wird dieses Therapieverfahren noch bei stark adipösen Patienten mit VHF, da eine externe Kardioversion aufgrund des hohen elektrischen Widerstandes scheitern würde. Allerdings sind die Erfolgschancen generell bei schon lange anhaltendem, persistierendem Vorhofflimmern oder bei deutlich dilatiertem, linkem Vorhof gemindert.

Die Wahl der pharmakologischen Konversion ist abhängig von der zugrunde liegenden strukturellen Herzkrankheit. Bei herzgesunden Patienten wird die Gabe von Klasse-IC-Antiarrhythmika empfohlen. Diese Therapie kann durch die Gabe eines Betablockers ergänzt werden. Durch diese dauerhafte medikamentöse Therapie konvertiert das VHF bei etwa 10-15% der Patienten zu Vorhofflattern (Schumacher et al., 1999). Die elektrische Aktivierung der häufigsten Form des Vorhofflattern benutzt als integralen Bestandteil des Makro-Reentry den rechtsatrialen Isthmus. Der rechtsatriale Isthmus wird von der Vena cava inferior mit der Eustachischen Klappe, dem inferioren Trikuspidalklappenringes sowie dem Ostium des Koronarvenensinus begrenzt. Ein kavotrikuspidaler Leitungsblock mittels Katheterablation, also eine komplette Beseitigung der elektrischen Leitungseigenschaften dieses Areals, beseitigt nicht nur das Vorhofflattern akut, sondern vermag auch Rezidive von VHF zu verhindern.

Bei Patienten mit einer strukturellen Herzkrankheit oder mit einer fortgeschritten Herzinsuffizienz muss die Verabreichung von Klasse- I - Antiarrhythmika aufgrund des erhöhten Risikos proarrhythmischer Nebenwirkungen vermieden werden. Daher sollten diese Patienten mit Klasse-III-Substanzen behandelt werden. Zudem sollte eine gründliche diagnostische Abklärung und Therapie der Herzerkrankung durchgeführt werden. Nach erfolgreicher Kardioversion kommt es ohne die Gabe von membranwirksamen Antiarrhythmika bei etwa 70% der Patienten binnen 6-12 Monaten zu einem neuerlichen Auftreten von VHF (van Gelder et al., 1991). Der rekurrente Sinusrhythmus sollte daher langfristig durch eine Rezidivprophylaxe mit

Antiarrhythmika stabilisiert werden. Hierfür eignen sich Klass-IC-Antiarrhythmika bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung oder Klasse-III-Substanzen. Tab. 1 enthält eine Übersicht der Antiarrhythmika.

<u>Klasse</u>	<u>Pharmakon</u>
<b>Typ I</b>	
A	Disopyramid Ajmalin Quinidin
B	Lidocain Mexiletin
C	Flecainid Propafenon
<b>Typ II</b>	
Betablocker	Metoprolol Bisoprolol
<b>Typ III</b>	
	Amiodaron Dofetilid Ibutilid Dronedaron Sotalol
<b>Typ IV</b>	
Kalziumantagonisten	Verapamil Diltiazem

**Tabelle 1:** Einteilung der Antiarrhythmika (gemäß Vaughan Williams).

Sowohl bei elektrischer als auch bei medikamentöser Kardioversion besteht eine besonders hohe Gefahr für die Entstehung atrialer Thrombembolien. Die schwerwiegendste Folge von VHF sind cerebrale Insulte aufgrund einer Embolisierung atrialer Thromben. Durch das Wiedereinsetzen der mechanischen Vorhofaktivität nach Kardioversion besteht eine massive Gefahr der Thrombembolie. Um dieser Gefahr vorzubeugen sollte vor einer geplanten Kardioversion eine orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten über drei bis vier Wochen bei Patienten, bei denen die Dauer des VHF 48 Stunden übersteigt oder unklar ist erfolgen. Da atriale Kontraktionsstörungen aufgrund noch mangelnder elektro-mechanischer Kopplung auch noch einige Tage bis

Wochen nach erfolgreicher Kardioversion auftreten können, sogenanntes „atrial stunning“, ist eine Antikoagulation für mindestens vier bis sechs Wochen indiziert (Fuster et al., 2006).

#### **1.4.2 Frequenzkontrolle**

Bei dieser Therapiemodalität bleibt das VHF bestehen. Durch die negativ dromotrope Wirkung der Digitalisglycoside, Betablocker, Klasse-III-Antiarrythmika, Verapamil oder Diltiazem wird die Kammerfrequenz reguliert. Diese Ökonomisierung der Herzfrequenz bewirkt eine annähernd physiologische Hämodynamik.

#### **1.4.3 Die Therapieverfahren im Vergleich**

Es gibt keinen Hinweis, dass die Rhythmuskontrolle, also das Wiedererlangen des physiologischen Rhythmus, im Vergleich zur Frequenzkontrolle die Prognose der Patienten verbessert (Höhler et al., 2005). Zwei große, prospektive Studien untersuchten diese beiden Therapieoptionen: AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) und RACE (Rate Control vs. Electrical Cardioversion). Die AFFIRM-Studie mit über 4000 Patienten belegt, dass im Hinblick auf die Häufigkeit von Schlaganfällen kein signifikanter Unterschied bei den beiden Therapieoptionen festgestellt werden konnte. Das gleiche gilt für den primären Endpunkt Gesamtmortalität. Die RACE-Studie mit 522 Probanden weist zwar hinsichtlich der Dauer bis zum Eintreten des primären Endpunkts einen minimalen Vorteil für die Rhythmuskontrolle auf; dieser Unterschied ist jedoch nicht signifikant (Hagens et al. 2004). Beide Studien konnten nicht klären, welche Therapie individuell bei

einem Patienten mit Vorhofflimmern vorzuziehen ist.

Ziel jedweder Behandlung sollte immer sein: Eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, eine Verbesserung der Hämodynamik, Verhinderung des Risikos für das Auftreten eines apoplektischen Insults und, nach Konversion in Sinusrhythmus, eine Rezidivprophylaxe. Darüber hinaus sollte die Lebensqualität des Patienten gesteigert und die Hospitalisation vermindert werden (Schwab et al., 2005).

#### **1.4.4 Antikoagulation**

Auf Grund der chaotischen elektrischen Aktivierung beider Vorhöfe kann keine geordnete myokardiale Kontraktion stattfinden und somit auch kein laminarer Fluß in den Atrien. Daraus ergibt sich ein erhöhter intraatrialer Druck, eine vermehrte Vorhofdehnung sowie eine atriale Dilatation und somit ein erhöhtes Risiko für die Bildung von intracavitären Thromben mit Bevorzugung des linken Auriculums. Zudem kommt es häufig zu einer mit dem VHF assoziierten Plättchenaktivierung, die eine weitere Gefahr für eine Thrombembolie darstellt (Kamath et al., 2003).

Entscheidend hinsichtlich des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit VHF ist eine effektive Antikoagulation. Die Wahrscheinlichkeit dieser Komplikation kann durch Vitamin-K-Antagonisten um 70% reduziert werden (Laupacis et al., 1998). Die Gefahr eines Schlaganfalls bei VHF steht in Korrelation zum zunehmenden Alter der Patienten und wird außerdem von der Existenz anderer Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Hypertonie oder KHK beeinflusst. Vor allem für ältere Menschen mit VHF ist die Antikoagulation ein Balanceakt zwischen Prävention des Apoplexes und der Blutungskomplikationen, insbesondere der Gefahr der intrakraniellen Blutung. Der therapeutische Bereich einer optimalen

Antikoagulation liegt zwischen einer International Normalized Ratio (INR) von 2,0-3,0. Wird dieses Therapieziel erreicht, liegt die Inzidenzrate für ischämische Ereignisse um 80% niedriger, als mit einem INR von  $< 2$  (European Atrial Fibrillation Study Group 1995). Wird dieser INR-Wert eingehalten, ist auch das Risiko einer intrakraniellen Blutung minimal erhöht. Fang et al. (2004) zeigte in seiner Untersuchung zur Frage des Risikos für eine intracranielle Blutung bei Patienten, die wegen VHF antikoaguliert wurden, dass das Blutungsrisiko mit zunehmenden Alter ansteigt, dass der Risikozuwachs aber insbesondere bei einem Alter über 85 Jahre steigt. Die Studie belegt ein vergleichbares Blutungsrisiko bei INR-Werten unter 2,0 verglichen mit solchen zwischen 2,0 und 3,0. Bei INR-Werten über 3,5 stieg das Risiko dagegen unverhältnismäßig hoch an. Somit ist eine optimale Antikoagulation vor allem älterer Patienten mit VHF unter regelmäßiger Kontrolle des INR-Wertes das Mittel der Wahl zur Prävention eines Schlaganfalls und zur Verringerung des Risikos einer intracraniellen Blutung.

Junge Patienten (Alter  $< 60$  Jahre) mit VHF und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen (Hypertonie, Herzinsuffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion  $< 0,50$ ) müssen auf Grund des geringen thrombembolischen Risikos nicht antikoaguliert werden. Bei ihnen wird eine thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure empfohlen (Fuster et al., 2006).

### **1.5 Vorhersage der Rezidivgefahr**

Nach Frick et al. (2001) sind eine kurze Dauer des VHF, die Behandlung mit  $\beta$ -Rezeptorenblocker und normale Vorhofdimensionen sowie elektrische Aktivationen unabhängige Prädiktoren für das Bestehenbleiben des Sinusrhythmus nach EK. Dagegen erhöhen paroxysmales VHF in der

Vergangenheit, koronare Herzerkrankung, Herzklappenvitien und Lungenerkrankungen das Rezidivrisiko (Suttorp et al., 1993). Gleiches gilt für eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Larsen et al., 2005).

Die Suche nach einem sicheren prädiktiven Parameter erweist sich jedoch als äußerst schwierig: Bertaglia et al. (2003) untersuchten 16 klinische und echokardiographische Parameter an 200 Patienten in Zusammenhang mit dem Wiederauftreten von VHF ohne signifikantes Ergebnis. Auch Lin et al. (2002) belegen in ihrer Studie, dass es keine klinische oder echokardiographische Variable gibt. Jedoch konnten sie einen Zusammenhang zwischen verlängerter P-Wellendauer im EKG und der Rezidivgefahr aufweisen. Demnach kann die P-Wellendauer mit einer Genauigkeit von bis zu 70% das Wiederauftreten von VHF vorhersagen, wenn diese länger als 125 ms ist. Auch Boriani et al. (2005) und Perzanowski et al. (2005) sehen eine Korrelation zwischen verlängerter P-Welle und Rezidivgefahr. Gegen diesen Parameter sprechen jedoch die Tatsachen, dass die P-Wellendauer nur bei den Patienten signifikant erhöht ist, deren Rezidiv innerhalb des ersten Monats nach EK auftritt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen P-Welle und späterem Rezidiv gibt und dass die bisher eher geringe Anzahl der Studienteilnehmer (45 bei Perzanowski bzw. 37 bei Boriani) die Aussagekraft der Studie limitiert (Turhan et al., 2005).

### **1.5.1 Das autonome Nervensystem**

Ein bisher eher selten berücksichtigter Faktor in diesem Zusammenhang ist die Rolle des autonomen Nervensystems. Veränderungen der autonomen Modulation des Sinusknotens können durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschrieben werden.

Wie Lombardie et al. (2000) belegen, gibt es einen Zusammenhang zwischen der HRV und dem frühzeitigem Wiederauftreten von VHF nach EK. Verstärkte

sympathische und reduzierte vagale Modulationen des Sinusrhythmus nach EK charakterisieren demnach Patienten mit frühzeitiger Rezidivneigung. Dies zeigt sich dann in einem erhöhten LF/HF-Quotienten, der in der Spektralanalyse der HRV berechnet wird und das Verhältnis von RR-Intervallen niedriger Frequenz (LF,  $< 0,15$  Hz) zu denen mit hoher Frequenz (HF,  $< 0,4$  Hz) beschreibt. Dieses Verhältnis spiegelt die Modulationen von Sympatho- und Parasympathotonus wieder: Je größer das Verhältnis, desto mehr überwiegen die Modulationen des Sympathotonus.

Auch Bertaglia et al. (2003) weisen eine Verbindung zwischen HRV und Rezidivgefahr nach: Patienten, deren Rezidiv innerhalb 48 Stunden nach erfolgreicher EK auftritt, haben demnach einen deutlich reduzierte LF/HF-Quotienten, gemessen nach Konversion in den Sinusrhythmus. Dies bedeutet eine erhöhte vagale Modulation. Allerdings gilt dies nicht für Patienten, bei denen das VHF nach sieben bzw. dreißig Tagen erneut auftritt.

Diese Studien zeigen, dass sowohl der Sympathikus als auch der Parasympathikus proarrhythmische Effekte aufweisen. Beide sind in der Lage, die Refraktionszeit der Vorhöfe so zu verändern, dass das Auftreten von Reentrykreisläufen begünstigt wird (Lombardi et al., 2004).

Ein weiterer Parameter zur Quantifizierung des autonomen Nervensystems im Hinblick auf die kardiale Modulation stellt die Herzfrequenz-turbulenz (HRT) dar. Diese beschreibt Oszillationen der RR-Intervalle nach ventrikulären Extrasystolen und ist sehr mit der Baroreflexsensitivität verbunden.

Neben der klassischen HRV, der mittleren Herzfrequenz und der HRT gibt es neuere Parameter, die man ebenfalls durch Verrechnungen der RR-Intervalle eines LZ-EKG erhält: Die Dezelerations-(DC) und Akzelerationskapazität (AC). Diese Parameter wurden an einem Patientenkollektiv mit koronarer Herzerkrankung untersucht. Dabei konnte Bauer et al. (2006) die prädiktive Bedeutung dieser Parameter im Hinblick auf die Mortalität nach Myokardinfarkt belegen.

## **1.6 Zielsetzung**

Ziel dieser Studie ist die Prüfung, ob die durch das LZ-EKG gewonnenen Daten einen prädiktiven Wert in der Vorhersage der Rezidivgefahr für VHF nach erfolgreicher externen Kardioversion besitzen. Im Speziellen wurden hierzu die HRV, HRT sowie DC/AC evaluiert.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die Doktorarbeit umfasst eine prospektive Studie in der Patienten eingeschlossen wurden, welche persistierendes VHF aufwiesen und für eine externe elektrische Kardioversion vorgesehen waren. Die pharmakologische Behandlung wurde dem jeweiligen behandelnden Arzt überlassen. Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligung des Patienten, fehlende effektive Antikoagulation (INR-Wert: 2-3) für einen Zeitraum von drei Wochen, das Vorliegen einer Hyperthyreose sowie eine frustran verlaufende externe Kardioversion zu Beginn der Studie. Persönliche Daten, Krankheiten, laborchemische Werte, pharmakologische Therapie sowie echokardiographische Daten wurden dokumentiert. Das Ethik-Votum Bonn lag vor (Nr. 020/04).

### **2.2 Externe elektrische Kardioversion**

Am Vortag der EK wurden die Patienten über die Maßnahme aufgeklärt und die Einwilligung dazu schriftlich eingeholt. Die EK wurde unter intensivmedizinischen Bedingungen durchgeführt: Monitoring der Vitalparameter, EKG-Aufzeichnung und Reanimationsbereitschaft. Die nüchternen Patienten bekamen jeweils eine passagere Sedation mit Midazolam und Etomidat (je 0,1 mg/kg Körpergewicht).

Die beiden Elektroden zur elektrischen Kardioversion wurden in anterolateraler Konfiguration aufgebracht. Die Schockabgabe erfolgte R-Zacken-getriggert beginnend mit 100 Joule. Bei fehlender Konversion in Sinusrhythmus wurde schrittweise auf 200-360 Joule erhöht. Es wurden nur Patienten nachverfolgt bei denen der Sinusrhythmus in den darauffolgenden 24 h anhielt.

## **2.3 Langzeitelektrokardiographie**

Jeder Studienteilnehmer erhielt an zwei definierten Zeitpunkten jeweils ein LZ-EKG (Elamedical SyneTEC) über 24 h: Erster Zeitabschnitt ein bis drei Tage vor geplanter EK, also während des VHF, zweite Untersuchung ein bis zwei Tage nach Wiederherstellung des Sinusrhythmus.

Die durch das LZ-EKG gewonnenen RR-Intervalle aller teilnehmenden Patienten wurden für die Auswertung verschlüsselt und verblindet versandt. Weder Name noch klinische Daten der einzelnen Probanden waren dem Auswerter bekannt.

Anhand der RR-Intervalle wurden sowohl die mittlere Herzfrequenz (HF), die Herzfrequenzvariabilität (HRV) als auch die Dezelerationskapazität/Akzelerationskapazität berechnet werden. Darüber hinaus wurden die Anzahl der ventrikulären Extrasystolen (VES) und die Herzfrequenz-turbulenz berechnet.

## **2.4 Herzfrequenzvariabilität**

### **2.4.1 Definition**

Die HRV beschreibt Fluktuation der Herzfrequenz über einen gewissen Zeitraum (in der Regel 24 h). Die Aufzeichnung der Herzfrequenz geschieht digital durch ein 24 h LZ-EKG. Die im LZ-EKG aufgezeichneten Abstände der einzelnen QRS-Komplexe werden automatisch vermessen (sampling rate 1024 1/s). Diese Schlag-zu-Schlag Abstände werden RR- oder auch Normal-zu-Normal (NN)-Intervalle genannt. Die Verrechnung der RR-Intervalle kann dann durch zwei unterschiedliche Methoden erfolgen: zeitbezogene Messung (Time Domain Analysis) und Spektralanalyse (Frequency Domain Analysis).

In der Time Domain Methode lassen sich die Unterschiede der Herzfrequenz in einem Zeitbereich untersuchen. Dabei werden folgende Werte berechnet:

Die Standardabweichung der RR-Intervalle (SDNN = Standard Deviation of NN-Intervalls), die jedoch stark von der Aufzeichnungsdauer abhängig ist. Aus diesem Grund wurde eine standardisierte Aufzeichnungslänge von 5 Minuten bzw. 24 Stunden festgelegt. Die Standardabweichung aller gemittelten RR-Intervalle aus einem Zeitfenster von 5 Minuten wird durch den Parameter SDANN beschrieben. Er dient zur Abschätzung von Veränderungen der Herzfrequenz über einen längeren Zeitraum. Die Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der mittleren quadratischen Abweichung der RR-Intervalle (RMSSD = Root Mean Square of Successive Differences) dient zur Beschreibung der Kurzzeit-Variationen der Herzfrequenz und der Variationskoeffizient (CV = Coefficient of Variation) als Quotient aus der Standardabweichung und Mittelwert der RR-Intervalle.

Des Weiteren lässt sich die HRV auch durch Unterschiede im Frequenzbereich beschreiben (Frequenz Domain Analysis). Dabei werden Frequenzanalysen anhand einer „Fast-Fourier Transformation“ (FFT) durchgeführt. Die FFT ist ein mathematisches Verfahren zur Umwandlung zeitbezogener Herzfrequenzabstände in frequenzbezogene Daten. Aus den kontinuierlichen Veränderungen der Spektraldichteverteilung oder Energiedichteverteilung werden die Anzahl unterschiedlicher Frequenzen in vordefinierten Frequenzbändern berechnet: man unterscheidet dabei vier Frequenzbereiche:

1. High Frequency (HF,  $<0,4\text{Hz}$ ),
2. Low Frequency (LF,  $<0,15\text{Hz}$ ),
3. Very Low Frequency (VLF,  $<0,04\text{Hz}$ ),
4. Ultra Low Frequency (ULF,  $<0,003\text{Hz}$ ).

Dabei wird der Bereich der HF überwiegend von Modulation des Parasympathikus beeinflusst (Pomeranz et al., 1985; Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Der Quotient von LF und HF spiegelt die autonome Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus wieder (Malliani et al., 1997). Eine erhöhte vegetative Erregbarkeit würde sich demnach in einem niedrigem HF- und einem hohen LF-Anteil und damit in einem entsprechend erniedrigtem HF/LF-Quotienten zeigen.

Zur Verdeutlichung der FFT dient Abb. 3.

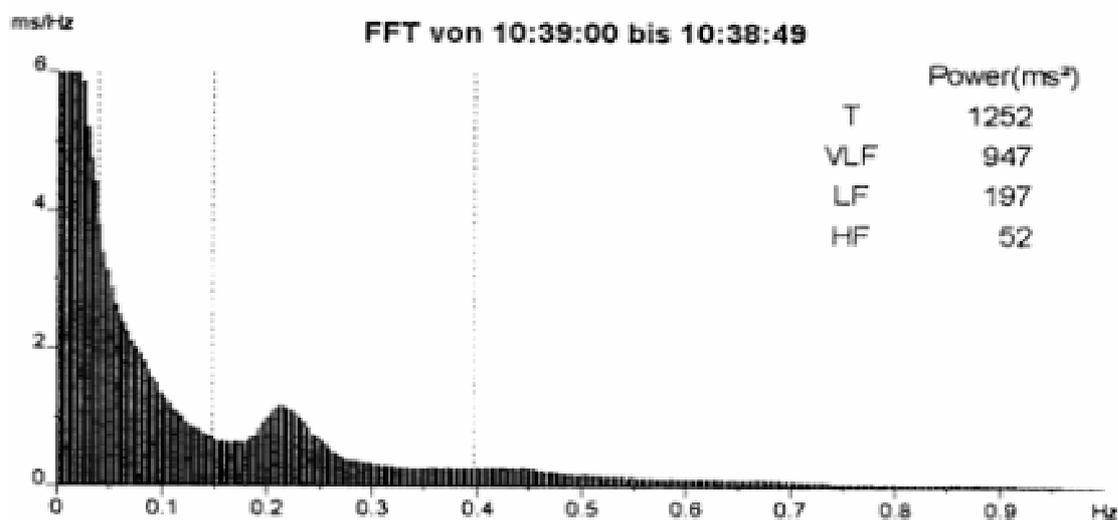


Abb. 3: Spektralanalyse der RR-Intervalle mittels Fast-Fourier Transformation (FFT) über einen Zeitraum von 24 Stunden. Auf der x-Achse sind die Frequenzen und deren Bänder dargestellt, auf der y-Achse die Dichte in ms/Hz. Die FFT ist ein mathematisches Verfahren zur Umwandlung zeitbezogener Herzfrequenzabstände in frequenzbezogene Daten. Die Frequenzbereiche: VLF: Very Low Frequency (< 0,04 Hz), LF: Low Frequency (< 0,15 Hz), HF: High Frequency (< 0,4 Hz).

## 2.4.2 Physiologische Bedeutung der HRV

Die HRV ist eine Messgröße der autonomen Funktion des Herzens: Der sympathomimetische Einfluss auf das Herz wird durch Adrenalin und

Noradrenalin vermittelt. Es kommt über die Aktivierung von beta-adrenergen Rezeptoren neben anderen Wirkungen zu einer Beschleunigung der diastolischen Depolarisation und damit zu einer Zunahme der Herzfrequenz. Der parasympathische Einfluss wird durch den Nervus Vagus über Acetylcholin vermittelt. Dieses wirkt über die muscarinergen Acetylcholinrezeptoren am Herzmuskel (Agelink et al., 2002). Da die Regelmäßigkeit des Herzschlags vom Wechselspiel von Sympathikus und Parasympathikus abhängt, lässt die Bestimmung der HRV und insbesondere ihre spektrale Analyse im Frequenzbereich eine Beurteilung der Balance innerhalb des autonomen Nervensystems zu.

## **2.5 Phase Rectified Signal Averaging (PRSA)**

Die PRSA stellt ein phasengleichgerichtetes Signalmittlungsverfahren dar. Die durch das LZ-EKG gewonnenen RR-Intervalle werden in Bezug auf ihre Muster analysiert und Intervallschwankungen, welche durch Extrasystolen erzeugt werden, entsprechend korrigiert.

Zunächst löscht PRSA alle nicht periodischen Bestandteile des 24-Stunden-EKG. Somit werden Artefakte oder Phasen ohne Sinusrhythmus herausgefiltert und sind nicht Bestandteil der weiteren Berechnung.

Durch diese Signalverarbeitung erhält man separate Dezelerations- und Akzelerationsphasen, die als Dezelerationskapazität bzw. Akzelerationskapazität (DC/AC-Kapazität) quantifiziert werden können. Diese Berechnung wird im folgenden erklärt.

## 2.5.1 Berechnung der DC/AC-Kapazität

Im Folgenden soll die Vorgehensweise der Berechnung der DC/AC-Kapazität genauer erläutert werden:

1) Die Definition der Ankerpunkte:

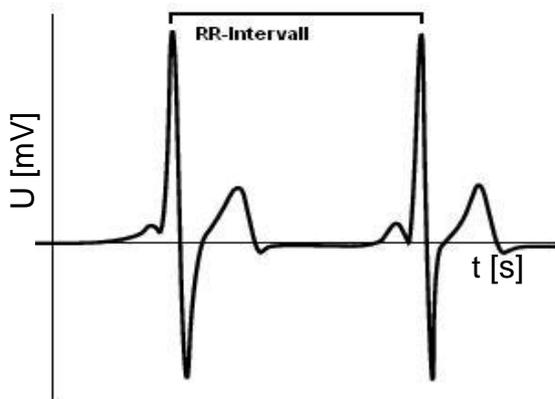


Abb. 4: Ausschnitt eines Ruhe-EKG: Die x-Achse beschreibt die Zeit der Aktionspotentiale in Sekunden, die y-Achse die Spannung in Millivolt. Die Abstände zwischen zwei QRS-Komplexen wird RR-Intervall genannt.

RR-Intervalle, die länger als die vorangegangenen Intervalle sind, stellen die Ankerpunkte dar, die zur Berechnung der DC verwendet werden. Für die Berechnung der AC werden die RR-Intervalle als Ankerpunkte identifiziert, die kürzer als die vorherigen sind. Ungefähr 45.000 von 100.000 RR-Intervallen werden in einem 24-Stunden-Langzeit-EKG zu Ankerpunkten.

2) Definition der Abschnitte:

Die Abschnitte um die Ankerpunkte herum sind genau definiert. Wie die Abb. 5 Schritt 2 zeigt, haben alle diese Segmente die gleiche Größe, die entsprechend der niedrigsten erkennbaren Frequenz festgelegt wurde. Abschnitte die an die Ankerpunkte grenzen, können sich überlappen.

### 3) Korrektur:

Alle Ankerpunkte der DC bzw. AC werden in Phase gebracht, d.h. sie werden übereinander gelegt. Somit werden die einzelnen Segmente nach den Ankerpunkten ausgerichtet.

### 4) Errechnung der Durchschnittssignale:

Ein PRSA-Signal  $X(i)$  wird erstellt, indem der Durchschnitt innerhalb der ausgerichteten Segmente berechnet wird.  $X(0)$  ist der Durchschnitt der RR-Intervalle aller Ankerpunkte.  $X(1)$  und  $X(-1)$  sind die Durchschnittswerte von den Intervallen, die sofort auf die Ankerpunkte folgen bzw. diesen vorausgegangen sind etc.. Dieses Vorgehen nennt man Phasengleichrichtung.

### 5) Quantifizierung der DC/AC:

Der Mittelpunkt der Kurvenabweichung charakterisiert die durchschnittliche Kapazität des Herzens, seinen Rhythmus von einem auf den anderen Schlag zu akzelerieren bzw. zu dezelerieren.

Schritt 2) bis 5) werden durch die Abb. 5 verdeutlicht:

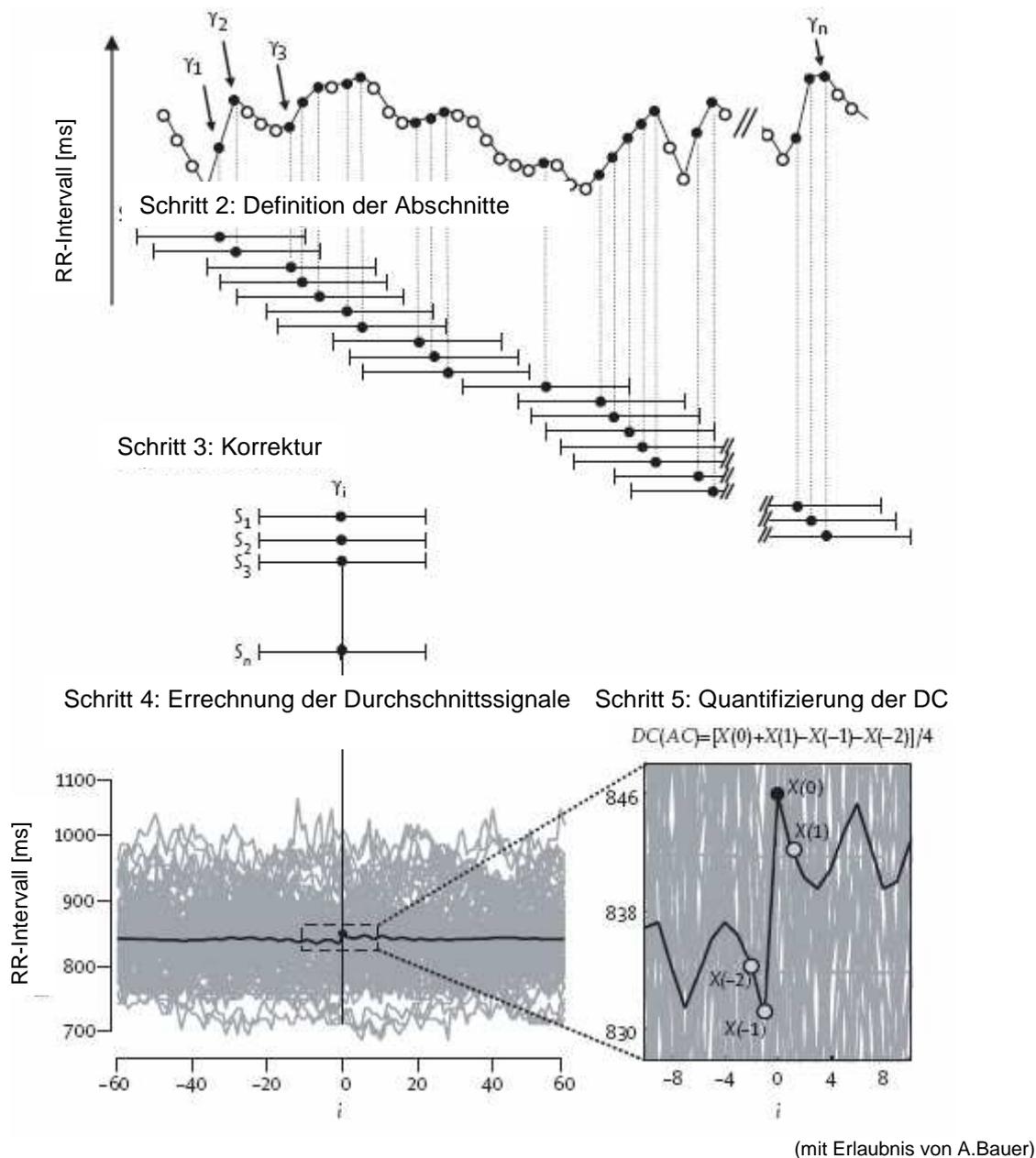


Abb. 5: Schritt 2): Die schwarzen Punkte stellen die Ankerpunkte zur Berechnung der DC dar, die weißen die Ankerpunkte zur Berechnung der AC. Die Abschnitte um die Ankerpunkte herum sind genau definiert. Alle Segmente haben die gleiche Größe, die entsprechend der niedrigsten erkennbaren Frequenz festgelegt wurde. Abschnitte die an die Ankerpunkte grenzen, können sich überlappen.

Schritt 3: Alle Ankerpunkte der DC bzw. AC werden in Phase gebracht.

Schritt 4 beschreibt die Phasengleichrichtung, d.h., dass ein PRSA-Signal  $X(i)$  erstellt wird, indem der Durchschnitt innerhalb der ausgerichteten Segmente berechnet wird.  $X(0)$  ist der Durchschnitt der RR-Intervalle aller Ankerpunkte.  $X(1)$  und  $X(-1)$  sind die Durchschnittswerte von den Intervallen, die sofort auf die Ankerpunkte folgen bzw. diesen vorausgegangen sind.

Schritt 5 verdeutlicht die Quantifizierung der DC bzw. AC. Dabei charakterisiert der Mittelpunkt der Kurvenabweichung die durchschnittliche Kapazität des Herzens, seinen Rhythmus von einem auf den anderen Schlag zu akzelerieren bzw. zu dezelerieren.

## 2.6 Herzfrequenz-turbulenz

Ein weiterer Parameter, den man durch die Auswertung des LZ-EKG erhält, ist die HRT. Sie beschreibt die Akzeleration und Dezeleration der Herzfrequenz nach dem Auftreten einer VES. Für eine genauere Quantifizierung dieser HRT werden zwei Werte berechnet: Turbulenz-Onset (TO) und Turbulenz-Slope (TS).

TO beschreibt das Verhältnis der akuten Veränderung der HF innerhalb der ersten beiden Zykluslängen nach der VES zu den beiden Zykluslängen vor der VES in %. Bei Gesunden sind die beiden RR-Intervalle nach der VES kürzer als die beiden vor der VES, d.h. TO wird negativ. Diese Beschleunigung reflektiert im Wesentlichen die Aktivität des Barorezeptors. Durch die Abnahme des Blutvolumens und des Blutdrucks während der kompensatorischen Pause wird dieser Dehnungsreflex aktiviert (Robert et al. 2005).

TS beschreibt das Ausmaß der Auslenkung, also die Schwingungsfähigkeit des vegetativen Nervensystems. TS wird aus der Steigung der Regressionsgeraden von fünf aufeinander folgenden Zykluslängen ermittelt. Die ersten 20 Zykluslängen nach der VES werden in 16 Blöcke mit je fünf konsekutiven Zykluslängen unterteilt. Blockweise wird nun eine Regressionsgerade inklusive der Steigung berechnet. Dabei wird die größte Steigung einer Regressionsgeraden als TS definiert. Die Einheit ist ms pro RR-Intervall.

In einer Studie bezüglich des plötzlichen Herztodes nach Myokardinfarkt konnte Schmidt nachweisen, dass ein Fehlen der Beschleunigung der Herzfrequenz nach dem Auftreten einer VES im Langzeit-EKG eine schlechte Prognose impliziert. Dabei wurden die Grenzen einer pathologischen Turbulenz mit folgenden Werten definiert: für den Onset  $> 0$  % und für den Slope  $< 2,5$  ms/RR-Intervall.

Der Nachweis eines pathologischen TS und TO ist bezüglich der Prädiktion der Gesamtmortalität signifikant (Schmidt et al. 1999). Bei kardial gesunden Patienten verkürzt sich nach einer einfallenden Extrasystole die Zykluslänge der

RR-Intervalle, d.h. die Herzfrequenz nimmt zu, bis sie nach 15-17 Schlägen wieder das Niveau vor der VES erreicht hat. Dagegen nimmt die Herzfrequenz bei Postinfarktpatienten sofort nach der VES wieder ihr voriges Niveau ein. Laut Schmidt (1999) ist der Vorhersagewert der HRT bezüglich des plötzlichen Herztod vergleichbar mit dem, der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Zur Veranschaulichung der HRT dient Abb. 6:

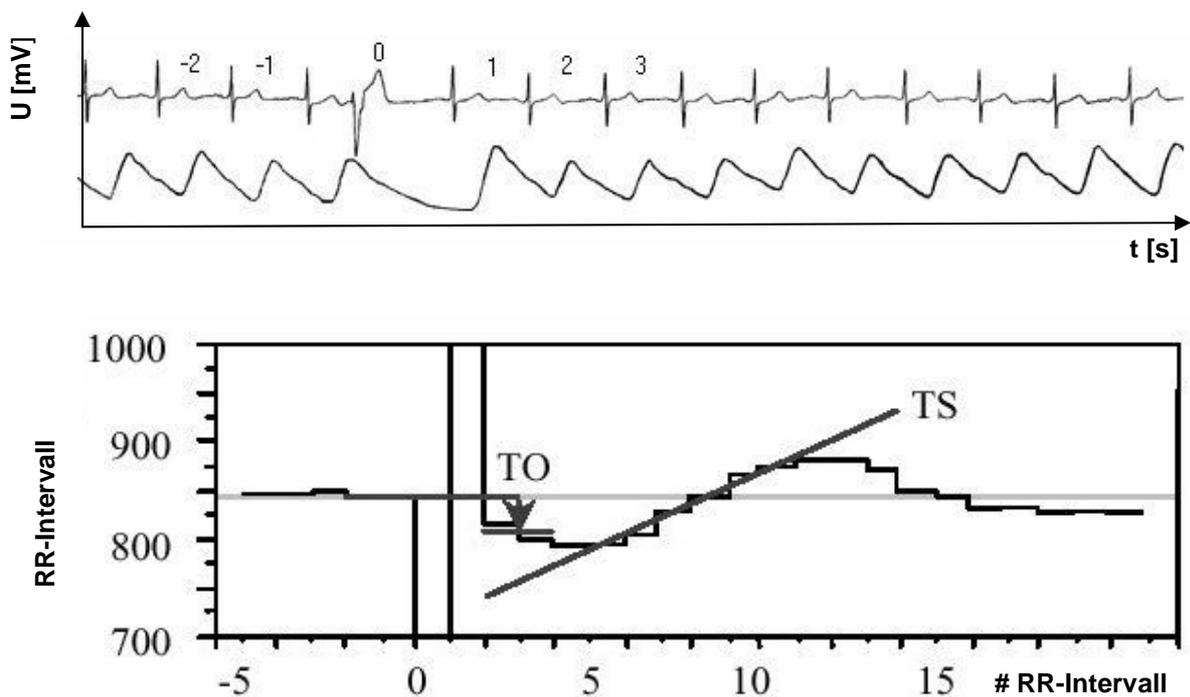


Abbildung 6: Darstellung Turbulence Onset (TO) und Turbulence Slope (TS) im RR Tachogramm. Im Anschluss an eine VES kommt es zu einer initialen Herzfrequenzbeschleunigung (Verkürzung der RR-Intervalle). Die prozentuale Änderung der ersten 2 Schläge nach der VES im Verhältnis zu den letzten 2 Normalschlägen vorher wird durch Turbulence Onset ausgedrückt. Turbulence Slope ist die steilste Regressionsgerade durch 5 RR-Intervalle nach der kompensatorischen Pause.

## **2.7 Nachverfolgezeitraum**

Nach der stationären Entlassung wurden die Patienten mittels wöchentlichen Telefongesprächen kontaktiert und nach Symptomen, die auf ein erneutes Auftreten von VHF hinweisen, befragt.

Die bei den ambulanten Kontrollterminen erstellten EKG wurden von den Hausärzten für diese Studie zur Verfügung gestellt. Somit konnte der Verlauf innerhalb des Untersuchungszeitraumes dokumentiert werden.

Der Zeitraum des Follow-up betrug bei allen Patienten sechs Monate.

### 3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Resultate der Studie dargestellt.

#### 3.1 Patientenkollektiv

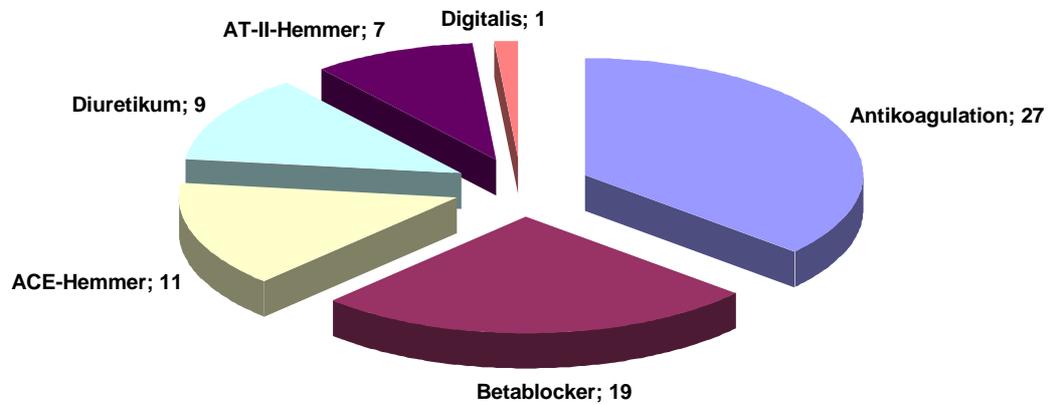
An der Studie nahmen 27 Patienten mit persistierendem VHF teil, 19 Männer und 8 Frauen. Die klinischen Daten sind in Tab. 2 aufgeführt.

Durchschnittsalter	57,8Jahre
Frau;Mann	8 ;19
Raucher	4 (15%)
Diabetiker	2 (7%)
Strukturelle Herzerkrankung	
Hypertension	14 (51%)
Klappenvitium	1 (4%)
Klappenersatz	2 (7%)
Z.n. Myokardinfarkt	1 (4%)
ACVB	2 (7%)
KHK	7(26%)

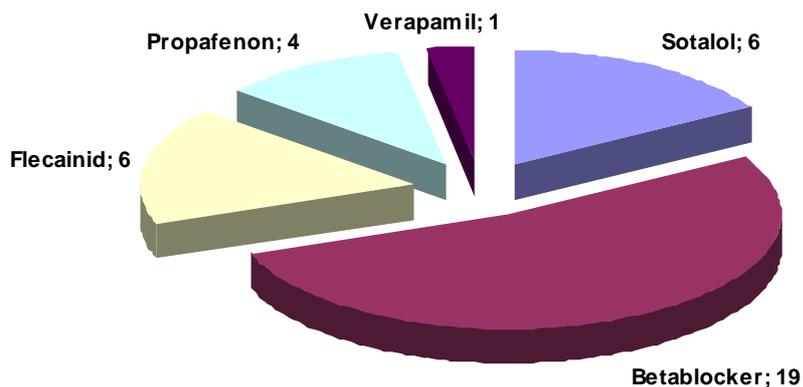
**Tab. 2:** Demographische Daten der an der Studie teilnehmenden Patienten.

Bei diesen 27 Patienten konnte durch eine elektrische externe Kardioversion eine Konversion in Sinusrhythmus erzielt werden. Die Pharmakotherapie bei Entlassung ist in Abb. 7 dargestellt. Bei allen Patienten wurde eine effektive orale Antikoagulation durchgeführt.

Zur besseren Beurteilung der begleitenden antiarrhythmischen Therapie dient Abb. 8.



**Abb. 7:** Pharmakotherapie der 27 Patienten bei Entlassung. Alle an der Studie teilnehmenden Patienten waren antikoaguliert. Die meisten (19 Patienten) hatten eine antiarrhythmische Therapie mit Betarezeptorenblockern.

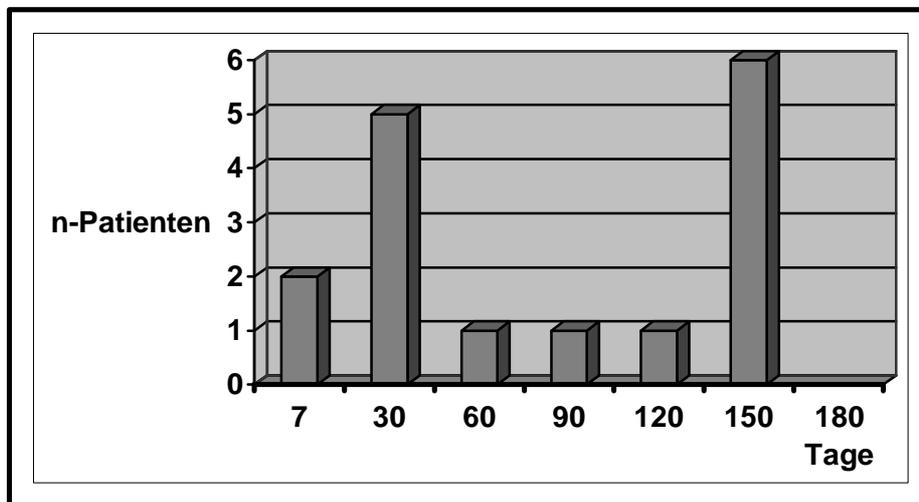


**Abb. 8:** Antiarrhythmische Therapie der 27 Patienten bei Entlassung

### 3.2 Charakteristik und Zeitpunkt des Wiederauftretens von VHF

Innerhalb des sechsmonatigen Beobachtungszeitraums trat bei 16 Patienten erneut VHF auf. Bei 11 Patienten konnte nach sechs Monaten Sinusrhythmus nachgewiesen werden. So lag die Rezidivrate in diesem Kollektiv bei 59%.

Wie die Abbildung 9 zeigt, kam es nach 30 Tagen bzw. nach 150 Tagen zu den meisten Rezidiven.



**Abb. 9:** Rezidivzeitpunkte von 16 Patienten nach n-Tagen. Die x-Achse beschreibt die Anzahl der Tage, die y-Achse die Anzahl der Patienten mit Rezidiv. Nach 30 bzw. 150 Tagen kam es zu den meisten Rezidiven mit 5 bzw. 6 Patienten.

### 3.2.1 Rezidivrate und kardiotope Medikation

Die kardiotope Pharmakotherapie bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv ist in Tabelle 3 dargestellt. Die Daten zeigen keine statistische Signifikanz bzgl. des Wiederauftretens von VHF und der medikamentösen Therapie.

	Rezidiv VHF n = 16	kein Rezidiv n = 11
Betablocker	11 (68%)	8 (72%)
Amiodaron	4 (25%)	2 (18%)
Flecainid	4 (25%)	2 (18%)
Propafenon	1 (6%)	3 (27%)
Digoxin	1 (6%)	0
Verapamil	0	1 (1%)

**Tabelle 3:** Kardiotope Medikation; die in den Klammern angeführten Prozentzahlen beziehen sich auf die entsprechende Rezidiv- bzw. Nicht-Rezidivgruppe. Die Daten zeigen keine statistische Signifikanz bzgl. des Wiederauftretens von VHF und der medikamentösen Therapie.

### 3.3 Postprocessing der LZ-EKG Daten

#### 3.3.1 Herzfrequenzvariabilität und Herzfrequenz­turbulenz

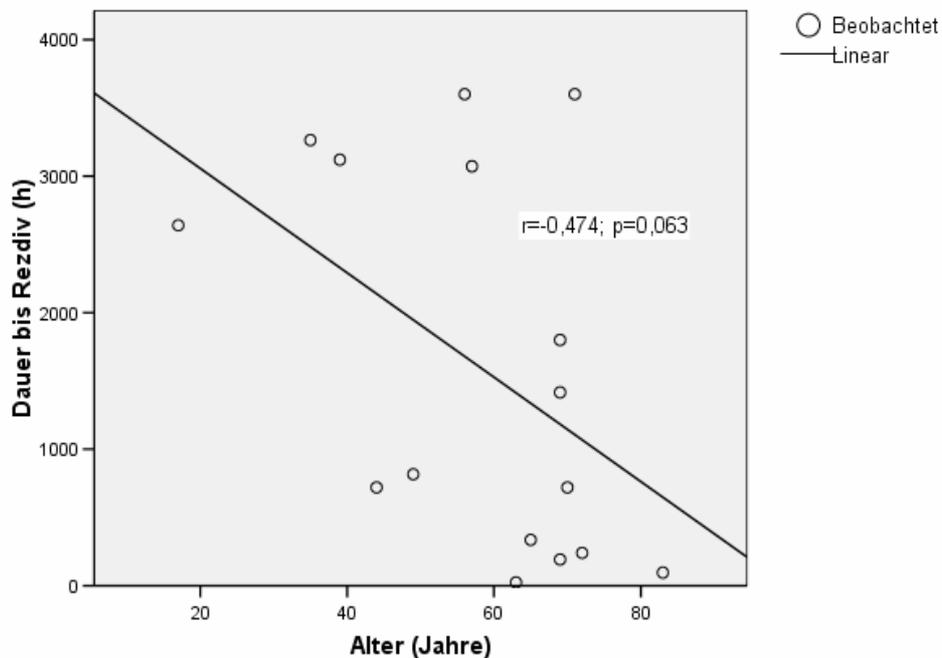
Wie aus Tabelle 4 ersichtlich, besteht ein signifikanter Unterschied bei Patienten ohne bzw. mit Rezidiv hinsichtlich der Parameter SDNN ( $p=0,03$ ) und SDANN ( $p=0,02$ ). Dagegen zeigen TS bzw. TO keinen statistisch relevanten Unterschied.

	<b>Rezidiv</b>	<b>kein Rezidiv</b>	<b>p=</b>
<b>SDNN (ms)</b>	132	99	0,03
<b>SDANN (ms)</b>	116	81	0,02
<b>TO</b>	0,8	-0,2	0,2
<b>TS (ms/RRI)</b>	4,4	4,4	0,5

**Tab. 4:** Mittelwerte der untersuchten Parameter. Die Werte der Parameter für die Herzfrequenz­­turbulenz (Turbulenz Onset (TO), Turbulence Slope (TS)) zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Rezidiv. Dagegen weisen die Werte der Herzfrequenzvariabilität einen statistisch relevanten Unterschied: Patienten mit Rezidiv zeigen höhere Werte für SDNN und SDANN.

#### 3.3.2 Der Rezidivzeitpunkt in Abhängigkeit des Alters

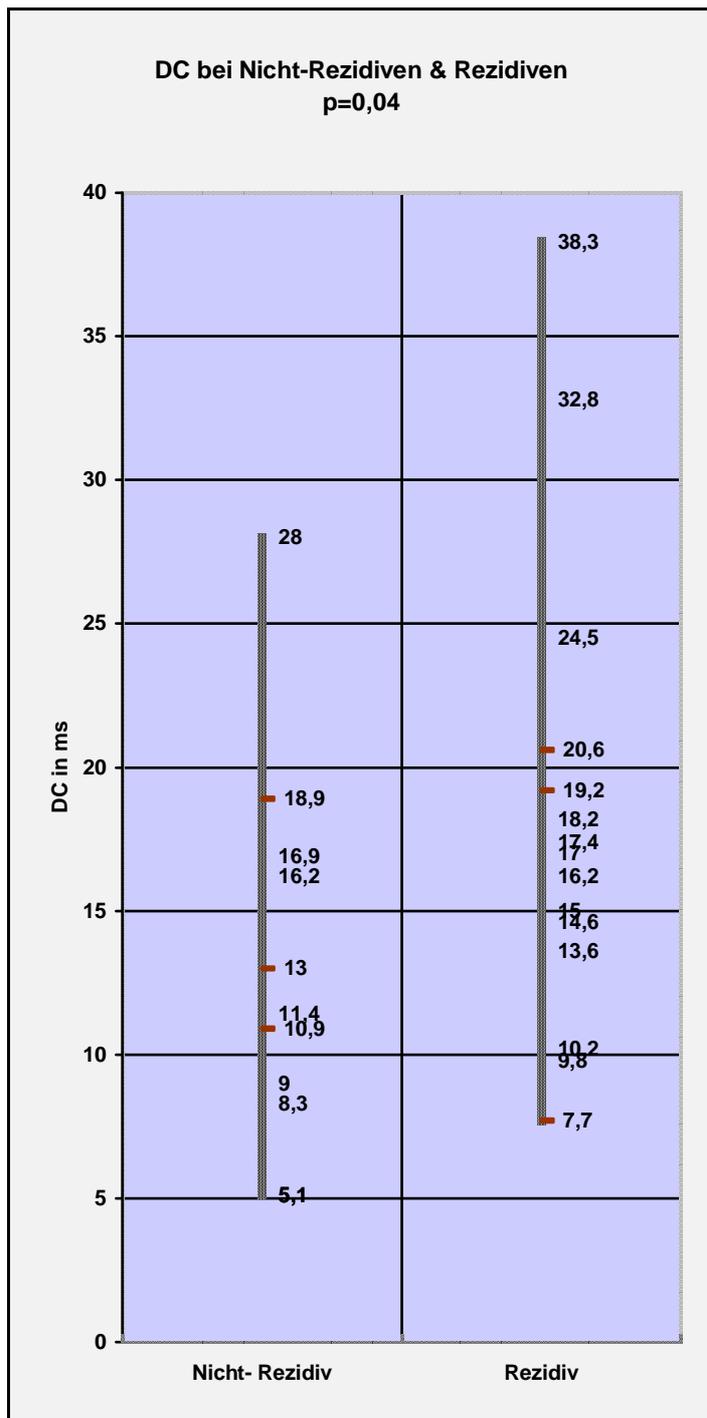
Wie die Abb. 10 zeigt, deutet sich eine Korrelation zwischen dem Rezidivzeitpunkt und dem Alter an: Je älter der Patient ist, umso früher tritt ein Rezidiv auf ( $p = 0,063$ )



**Abb. 10:** Die x-Achse beschreibt das Alter der Patienten in Jahren, die y-Achse die Dauer in Stunden bis das Vorhofflimmerrezidiv auftritt. Die 16 Punkte repräsentieren die Patienten mit VHF-Rezidiv. Die Abbildung zeigt eine lineare Regressionsgerade die eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Zeitpunkt des Wiederauftretens von Vorhofflimmern beschreibt: Je Älter der Patient ist, umso früher tritt ein Rezidiv auf ( $p=0,063$ ).

### 3.3.3 Auswertung der Akzelerationskapazität und Dezelerationskapazität

Die berechnete AC zeigt keine Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne Rezidiv. Jedoch legen die Werte für die DC eine Abhängigkeit hinsichtlich der Rezidivgefahr dar: Mit einem Median von 17 ms ist die DC bei Patienten mit einem Rezidiv deutlich höher als bei Patienten ohne ein erneutes Auftreten von VHF bei denen der Median 11,4 beträgt. Somit scheint die Höhe der DC mit der Rezidivgefahr zu korrelieren. Betrachtet man die Höhe der DC bei den Patienten mit Rezidiv, so findet man bei 47% dieser Gruppe Werte zwischen 15-20 ms. Zur genaueren Darstellung dient die Abb. 11:

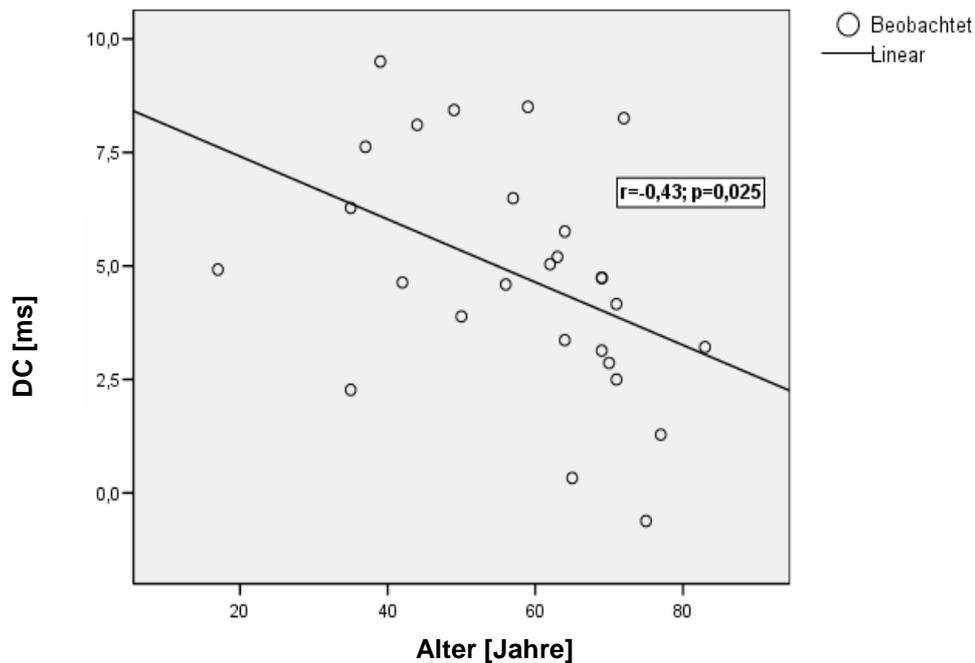


**Abb: 11:** Die Abbildung zeigt Werte für die Dezelerationskapazität (DC) in ms (y-Achse) von Patienten ohne bzw. mit Rezidiv (x-Achse). Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten mit seinem entsprechenden DC-Wert. Die Darstellung verdeutlicht, dass Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv gegenüber Patienten ohne Rezidiv einen erhöhten DC-Wert haben. Somit scheint die Höhe der DC mit der Rezidivgefahr zu korrelieren.

### 3.3.4 Die Dezelerationskapazität in Abhängigkeit des Alters

Die Abb. 12 legt dar, dass mit zunehmenden Alten die DC abfällt.

Diese Studie zeigt keinen signifikanten Unterschied bzgl. des Alters bei Patienten mit bzw. ohne Rezidiv. Der Altersmittelwert bei Rezidivpatienten beträgt  $58 \pm 17$ , bei Patienten ohne Rezidiv  $58 \pm 15$ .



**Abb. 12:** Die x-Achse gibt das Alter der Patienten in Jahren, die y-Achse die Werte für die Dezelerationskapazität (DC) in ms wieder. Jeder Punkt repräsentiert einen der 27 Patienten. Die Abbildung zeigt eine lineare Regressionsgerade, die eine Korrelation zwischen der Dezelerationskapazität und dem Alter der Patienten beschreibt: Je älter der Patient, umso geringer ist die DC ( $p=0,025$ ).

## **4 Diskussion**

Vorhofflimmern ist die am häufigsten diagnostizierte Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz von Vorhofflimmern in der adulten Bevölkerung wird zwischen 1-6% geschätzt. Diese Schätzungen variieren in Abhängigkeit des Lebensalters, da diese Herzrhythmusstörung überwiegend bei älteren Menschen auftritt. Wie die Framingham-Studie 1994 belegt, ist auch die Inzidenz von Vorhofflimmern stark altersabhängig. Je älter ein Mensch wird, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass er an dieser Herzrhythmusstörung erkrankt. Folglich ist aufgrund der ansteigenden Lebenserwartung in den Industrieländern auch mit einer Zunahme der Prävalenz zu rechnen. Jedoch wird nicht nur die Anzahl an Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern zunehmen, die Zahl der Patienten mit recurrentem Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion wird ebenfalls steigen.

Haupttrisikofaktoren für das Auftreten dieser Rhythmusstörung sind zunehmendes Lebensalter, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Hypertrophie, arterielle Hypertonie, Koronare Herzerkrankung, Herzklappenfehler und extrakardiale Ursachen, wie z.B. die Hyperthyreose.

Die klinisch und volkswirtschaftlich bedeutsamste Komplikation ist der embolisch bedingte Schlaganfall. Schon 1968 zeigten die Daten der Framingham-Studie eine 5,6-fach erhöhte Schlaganfallsrate bei Patienten mit Vorhofflimmern gegenüber Patienten mit Sinusrhythmus. Damit verbunden ist nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität dieser Patienten sondern vor allem eine Zunahme der Krankenhausaufenthalte, der Liegedauer und der Inanspruchnahme von Rehabilitationsmaßnahmen mit anschließender Eingliederung ins Berufsleben. Das Mortalitätsrisiko ist 1,5-1,9-fach gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Diese Entwicklung wird eine enorme ökonomische Belastung für das öffentliche Gesundheitswesen in den nächsten Jahrzehnten darstellen.

Hinzu kommt, dass Patienten mit einem abgelaufenem Schlaganfall gar nicht oder nur sehr schwer wieder in das Berufsleben einzugliedern sind. Folglich entsteht auch ein hoher volkswirtschaftlicher Schaden.

Ziel der Therapie des Vorhofflimmerns ist zum einen ein Abwägen zwischen einer rein pharmakologischen Therapie, einer interventionellen Behandlung oder einer elektrischen Kardioversion, zum anderen das frühzeitige Erkennen eines Rezidiv, dass überwiegend für den Patienten asymptomatisch verläuft. Die Prävention des Schlaganfalls sollte in diesem Zusammenhang oberste Priorität haben.

Die primäre Diagnosestellung, die Wahl des Therapieverfahrens aber vor allem die sich anschließende regelmäßige Nachsorge zur Früherkennung eines Rezidiv dieser Patienten sind entscheidend zur Minimierung der Komplikationsrate und der dadurch entstehenden Kosten. Parameter, die die Rezidivwahrscheinlichkeit von Vorhofflimmern vorhersagen, könnten dabei eine entscheidende Hilfestellung geben: bei Patienten mit einem sehr hohen Rezidivrisiko würde keine Rhythmuskontrolle durch Kardioversion angestrebt werden sondern eine Frequenzkontrolle mittels antiarrhythmischer Medikation sowie einer kontinuierlichen oralen Antikoagulation. Somit würden die aufgrund der Kardioversion bedingten Krankenhausaufenthalte entfallen. Die medikamentöse Therapie nach Kardioversion in Sinusrhythmus könnte auf ein erhöhtes Rezidivrisiko abgestimmt und die Nachsorgeintervalle zur Vermeidung von Komplikationen durch Wiederauftreten des Vorhofflimmerns entsprechend länger gewählt werden.

Zurzeit gibt es keinen in der Klinik praktikablen Parameter, der zum einen die Rezidivgefahr von Vorhofflimmern vorhersagen kann und zum anderen im klinischen Alltag unkompliziert zu bestimmen und gleichzeitig kostengünstig ist. Die Ursache liegt in der Komplexität dieser Herzrhythmusstörung, die sowohl elektrophysiologische, anatomische als auch strukturelle Veränderungen der Vorhöfe umfasst. Zahlreiche Studien untersuchten den Zusammenhang

zwischen VHF und Inflammation, die durch Messung des C-reaktiven-Protein (CRP) quantifiziert wurde. Diese Beziehung erklärt Psychari et al. (2005) mit einer Entzündungsreaktion, die während der Umstrukturierung (Remodelling) der Vorhöfe bei Vorhofflimmern abläuft. Conway et al. (2004) stellte fest, dass Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern ein erhöhtes CRP haben im Vergleich zu Patienten mit paroxysmalen. Er postuliert, dass ein erhöhter CRP-Wert ein prädiktiver Parameter für eine erfolglose Kardioversion ist.

Wazni et al. (2005) stellten in einer Studie mit 111 Patienten eine Erhöhung des CRP bei Patienten mit Vorhofflimmern fest, die nach EK innerhalb 76 Tage ein Rezidiv aufwiesen. Dabei lag der Median des CRP-Wertes mit 3,95mg/l bei Patienten mit Rezidiv signifikant höher als bei Patienten mit bestehendem Sinusrhythmus (CRP: 1,81 mg/l). Malouf et al. (2005) kam in seiner Studie, die das Rezidivrisiko innerhalb des ersten Monats nach elektrischer Kardioversion untersuchte, zu einem ähnlichen Ergebnis. Loricchio et al. (2007) zeigte in ihrer Studie mit 102 Patienten, dass auch das Langzeitrisiko für ein Rezidiv mit einem erhöhten CRP korreliert. Die CRP-Bestimmung erfolgte mittels Blutentnahme vor elektrischer Kardioversion. Nach einem Jahr wurden die Patienten hinsichtlich eines Rezidivs erneut untersucht. Patienten mit einem CRP <1,9mg/l hatten nach einem Jahr viel seltener ein Rezidiv als die Patienten mit einem höheren CRP-Wert (28% vs. 60% P=0,02). Auch Tviet et al. (2007) beschreibt ein geringeres Rezidivrisiko nach 6 Monaten bei Patienten mit niedrigem CRP (Median 2,36 mg/l vs. 3,44 mg/l) und niedrigem E-Selektin, ein weitere Entzündungsparameter (32 ng/ml vs. 37 ng/ml).

Verschiedene Studien belegten, dass Patienten mit einer medikamentös therapierten arteriellen Hypertonie ein geringeres Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern haben. Diesen Zusammenhang erklärt Dixen et al. (2007) mit der Einnahme von Angiotensin-II-Converting-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer). Angiotensin-II induziert vasculäre Entzündungsreaktionen (Cheng 2005). Die Hemmung dieses Enzyms bzw. die direkte Hemmung der Rezeptoren

für Angiotensin II führt zu einer Senkung der Entzündungsmediatoren und demnach zu einer Abschwächung der Inflammation. Dies hat einen positiven Einfluss auf das Fortbestehen des Sinusrhythmus nach elektrischer Kardioversion (Tviet 2007; Healey 2005).

Siu et al. (2003) konnte Statinen einen antiarrhythmischen Effekt nachweisen, der sich ebenfalls durch die antiinflammatorische Wirkung erklärt.

Diese Studien deuten alle auf einen positiven Effekt einer antiinflammatorischen Medikation bzgl. Vorhofflimmern hin. Um jedoch die Effektivität dieser Medikamente beurteilen zu können und einen CRP-Wert zu nennen, der mit hoher Sensitivität und Spezifität die Rezidivgefahr von Vorhofflimmern vorhersagt, müssen weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven folgen, damit Schwellen- bzw. Grenzwerte bestimmt werden können.

Ein weiterer häufig untersuchter Parameter zur Bestimmung des Rezidivrisikos ist die P-Wellendauer. Turhan et al. (2003, 2006) zeigte in verschiedenen Studien, dass ein Zusammenhang zwischen der Verbreiterung der P-Welle im EKG und dem Auftreten von VHF besteht. Als Ursache diskutiert er die diskontinuierliche Ausbreitung von Sinusimpulsen in den durch Remodelling veränderten Vorhöfen. Perzanowski et al. (2005) beschreibt eine Zunahme der P-Wellen-Dauer als Vorhersagewert von Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion. Er untersuchte 45 Patienten für eine Dauer von 6 Monaten und fand heraus, dass Patienten mit einer P-Wellen-Dauer von  $>80\text{ms}$  ein höheres Rezidivrisiko aufwiesen. Auch Boriani et al. (2005) beschreibt eine Verbreiterung der P-Welle  $>25\text{ ms}$  bei Patienten, die innerhalb des ersten Monats nach erfolgreicher EK erneut Vorhofflimmern aufwiesen. Untersucht wurden dabei die P-Wellen-Dauer bei 37 Patienten eine Minute nach Kardioversion. Trat das Rezidiv  $>1$  Monat auf, konnte dieser Zusammenhang nicht festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser beiden Studien müssen jedoch aufgrund der geringen Patientenzahlen kritisch hinterfragt werden.

Ein eher selten berücksichtigter Faktor im Hinblick auf das Wiederauftreten von

Vorhofflimmern ist das vegetative Nervensystem. Veränderungen der autonomen kardialen Modulation des Sinusknotens können durch die Analyse verschiedener durch Langzeit-EKG gewonnener Parameter beschrieben werden. Ziel dieser prospektiven Studie war es herauszufinden, ob die mittels Langzeit-EKG gewonnene Parameter Herzfrequenzvariabilität, Herzfrequenzvariabilität, und Dezeleration/Akzelerationskapazität das Wiederauftreten von Vorhofflimmern bei Patienten nach erfolgreicher elektischer Kardioversion vorhersagen können. Untersucht wurden 27 Patienten (8 Frauen/19 Männer) mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren und persistierendem Vorhofflimmern, die erfolgreich elektrisch kardiovertiert wurden. 24 Stunden nach Kardioversion erhielten diese Patienten ein Langzeit-EKG. Der Nachverfolgezeitraum zur Erfassung eines Vorhofflimmerrezidivs erstreckte sich über sechs Monate.

Die durch das Langzeit-EKG errechneten Parameter können auf eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems hinweisen, eine Imbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus. Verschiedene Studien konnten belegen, dass Veränderungen der autonomen Modulation des Herzens das Risiko des plötzlichen Herztodes signifikant erhöhen (Francis et al. 2005; Milanovic et al. 2006; Bauer et al. 2006). So stellt sich die Frage, ob nicht auch das Auftreten einer vermeintlich benignen Herzrhythmusstörung die Folge einer nachweisbar veränderten autonomen Modulation ist.

Veränderungen der autonomen Modulation des Sinusknotens können durch die Analyse der Herzfrequenzvariabilität beschrieben werden.

Diese Studie belegt, dass sowohl SDNN ( $P=0,03$ ) als auch SDANN ( $P=0,02$ ) eine Signifikanz hinsichtlich der Rezidivgefahr innerhalb 6 Monaten nach EK aufweisen. Patienten mit einem Vorhofflimmerrezidiv lagen mit einem SDNN-Wert von 99 ms bzw. einem SDANN-Wert von 81ms deutlich niedriger als Patienten ohne Rezidiv (SDNN:132 ms; SDANN: 116 ms). Somit deutet eine Verminderung dieser beiden Parameter auf ein erhöhtes Rezidivrisiko innerhalb der ersten 6 Monate nach elektrischer Kardioversion hin.

Lombardie et al. (2001) untersuchte ebenfalls die Herzfrequenzvariabilität an 93 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern im Alter von  $65 \pm 9$  Jahren nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion. Fünf Stunden nach Kardioversion erhielten alle untersuchten Patienten ein Langzeit-EKG. Der Nachverfolgzeitraum betrug 6 Monate. 25 Patienten (26%) wiesen ein Rezidiv innerhalb der ersten zwei Wochen nach Kardioversion auf. Es gab keinen klinischen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Rezidiv. Jedoch zeigte sich bei den Patienten mit wiederaufgetretenem Vorhofflimmern ein deutlich erhöhter LF/HF-Quotient, der für eine stark gesteigerte sympathogene und eine verminderte vagale kardiale Modulation steht. Lombardie belegt, dass bei einem LF/HF-Quotienten von  $>2$ , die Rezidivgefahr bei 73% liegt im Gegensatz zu 9% bei einem LF/HF-Quotienten von  $<2$ . Bei Patienten mit einem späteren Rezidivzeitpunkt konnte er keinen Zusammenhang zwischen Herzfrequenzvariabilität und Rezidivgefahr feststellen. Wie Lombardies Studie jedoch zeigt, wurden die meisten Rezidive, nämlich 68%, nach 30 bzw. 150 Tagen nachgewiesen, sodass der LF/HF-Quotient für die Mehrzahl der Patienten nichts über die Rezidivgefahr aussagt. Auch unsere Studie belegt, dass die meisten Rezidive (68 %) nach 30 bzw. 150 Tagen auftreten. Hinzu kommt, dass Bertaglia et al. (2003) eine gegensätzliche Aussage über den LF/HF-Quotienten macht. Er untersuchte 25 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern mittels Langzeit-EKG dreißig Minuten nach elektrischer Kardioversion. Die nachfolgenden Kontrolluntersuchungen waren 48 Stunden, 7 bzw. 30 Tage nach Kardioversion. In den ersten 48 Stunden konnte noch bei 22, nach 7 Tagen bei 16 und nach 30 Tagen bei 14 Patienten Sinusrhythmus nachgewiesen werden. Er stellte im Gegensatz zu Lombardie fest, dass ein sehr geringer LF/HF-Quotient ein Rezidiv in den ersten 48 Stunden nach Kardioversion vorhersagt ( $0,93 \pm 0,08$  vs.  $1,89 \pm 1,30$ ;  $p < 0,003$ ). Zu späteren Rezidivzeitpunkten konnte er keinen Zusammenhang feststellen. Somit basieren seine Ergebnisse nur auf 3 Patienten, die ein Rezidiv innerhalb 48 Stunden bekamen.

Diese Studien zeigen, dass die Herzfrequenzvariabilität Veränderungen hinsichtlich der Rezidivgefahr aufweist. Sowohl Sympathikus als auch Parasympathikus können proarrhythmisch wirken. Beide sind in der Lage, atriale Refraktärzeiten entsprechend negativ zu verändern. Die Schwierigkeit liegt jedoch in der Bestimmung eines Parameters bezüglich der Herzfrequenzvariabilität, der die Rezidivwahrscheinlichkeit mit hoher Sensitivität und Spezifität vorhersagen kann. Nach den vorliegenden Studien und den Ergebnissen dieser Untersuchung ist die Herzfrequenzvariabilität aktuell dazu nicht in der Lage.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die untersuchten Parameter Herzfrequenzvariabilität und die mittlere Herzfrequenz keine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Rezidivgefahr des VHF innerhalb der ersten 6 Monate nach EK besitzen. Die Dezelerationskapazität, ein bisher nicht berücksichtigter Parameter, der mittels einer neuentwickelten signalverarbeitenden Technik namens PRSA berechnet werden kann, weist signifikante Korrelationen zwischen der Intensität und dem Wiederauftreten des VHF auf. Bauer et al. (2006) untersuchte 2611 Patienten in München, London und Oulu (Finnland) nach abgelaufenem Myokardinfarkt in Bezug auf das Auftreten des plötzlichen Herztodes. Der Nachverfolgezeitraum betrug 24 Monate. 213 Patienten starben während dieser Zeit. Bauer fand heraus, dass die verminderte Dezelerationskapazität die Mortalität nach Myokardinfarkt vorhersagen kann. Dabei ist der Vorhersagewert der Dezelerationskapazität genauer als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die konventionell gemessene Herzfrequenzvariabilität. Eine von den Autoren diskutierte mögliche Ursache stellt die Abnahme der vagalen Aktivität nach Myokardinfarkt dar.

Genau wie beim plötzlichen Herztod, geht man auch beim Wiederauftreten des Vorhofflimmerns von einer Störung des vegetativen Nervensystems aus. So stellt sich die Frage, ob die Dezelerationskapazität auch eine prognostische

Bedeutung im Hinblick auf die Prädiktion eines Rezidivs von Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion besitzt.

#### **4.1 Die Dezelerationskapazität in Abhängigkeit des Alters**

Mit zunehmendem Alter nimmt die Dezelerationskapazität stetig ab. Dies ist ein Hinweis auf eine mögliche Abnahme der Schwingungsfähigkeit des vegetativen Nervensystems mit dem Alter aufgrund einer Reduktion des Vagotonus. Diese Abnahme der kardialen vagalen Modulation im Alter beschreibt auch Bonnemeier (2003). Er untersuchte die Herzfrequenzvariabilität bei 166 gesunden Probanden im Alter von 45-15 Jahren mittels Langzeit-EKG. Er erläutert den Zusammenhang zwischen dem zunehmenden Alter und der Abnahme des Vagotonus und weist darauf hin, dass man bei der Bewertung der Herzfrequenzvariabilität immer das Alter der Patienten miteinbeziehen muss.

Die vorliegende Studie zeigt einen Trend, dass bei Patienten höheren Alters frühzeitig ein Rezidiv des Vorhofflimmerns auftritt. Folglich sollte bei älteren Patienten eine Frequenzkontrolle als primäre dauerhafte Therapie erwogen werden. Generell sollte bei der Behandlung und Nachsorge vor allem von älteren Patienten sowohl eine regelmäßige elektrokardiographische Kontrolle als auch eine entsprechende medikamentöse Rezidivprophylaxe nach erfolgreicher Kardioversion erfolgen. Medikament der Wahl sind dabei Betarezeptorblocker, da diese den Sympathikotonus dämpfen und somit die Imbalance zwischen Sympathikus und Parasympathikus abschwächen. Zur Prevention des Schlaganfalls als Folge einer Thrombembolie und den sich anschließenden Komplikationen muss zudem eine effektive orale Antikoagulation ( $2 < \text{INR} < 3$ ) erfolgen.

## **4.2 Die Dezelerationskapazität in der Vorhersage des Rezidivs nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion**

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen auf, dass Patienten mit einem Rezidiv des Vorhofflimmerns eine deutlich erhöhte Dezelerationskapazität im Vergleich zu Patienten ohne Rezidiv haben. So liegt der Median der Dezelerationskapazität bei Patienten mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten mit einem Wert von 17 ms signifikant höher als bei Patienten mit Sinusrythmus (Median: 11,35 ms). Des Weiteren wird deutlich, dass 47% aller Rezidive in dieser Studie eine Dezelerationskapazität zwischen 15 und 20 ms besitzen. Somit könnte eine erhöhte Dezelerationskapazität, die nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion mittels eines Langzeit-EKG gemessen wird, ein Hinweis auf ein erhöhtes Rezidivrisiko geben und folglich die Nachsorge und die medikamentöse Therapie, insbesondere die Empfehlung zur oralen Antikoagulation, solcher Patienten entscheidend beeinflussen. Eine engmaschigere elektrokardiographische Kontrolle und eine ausreichend hohe medikamentöse Prophylaxe des VHF aufgrund dieses erhöhten Parameters könnten somit die Rezidivrate und die damit verbundenen Komplikationen, vor allem die Gefahr des Schlaganfalls, senken und folglich einen entscheidenden ökonomischen Nutzen für das Gesundheitssystem bedeuten. Dieser ökonomische Nutzen gewinnt vor allem an Bedeutung, wenn man die sehr hohe Rezidivrate der hier untersuchten Patienten von 59% innerhalb eines halben Jahres betrachtet. Wenn mehr als die Hälfte der erfolgreich kardiovertierten Patienten ein Rezidiv erleiden, so wird der Nutzen eines Vorhersagewertes erst deutlich: Risikopatienten könnten nach erfolgreicher Kardioversion erkannt und dementsprechend betreut, Krankenhausaufenthalte aufgrund von Vorhofflimmerrezidive bzw. Schlaganfällen reduziert werden. Folglich könnten die Kosten gesenkt und die Patientenzufriedenheit sowie deren Lebensqualität gesteigert werden.

## **5 Zusammenfassung**

Vorhofflimmern ist die häufigste, klinisch bedeutsame Herzrhythmusstörung. Im hohen Alter verzehnfacht sich die Inzidenz. Aber nicht nur das Neuauftreten dieser Rhythmusstörung, sondern auch deren Rezidivrate nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion ist mit 38 % in den ersten sieben Tagen deutlich hoch. Die klinische Bedeutung von Vorhofflimmern liegt vor allem in einem erhöhten Thrombembolierisiko mit konsekutiven Schlaganfall, und einer prägnant gesteigerten Mortalität. Aus diesem Grund ist nicht nur das Verhindern des Auftretens von Vorhofflimmern und seinen Komplikationen von enormer Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen, sondern auch die Vorhersage der Rezidivgefahr. Ein Parameter, der einen Hinweis auf ein erhöhtes Rezidivrisiko gibt, könnte folglich die Nachsorge von erfolgreich kardiovertierten Patienten entscheidend beeinflussen und die Gefahr der Hauptkomplikation, des Schlaganfalls, reduzieren.

Ziel dieser Studie war die Prüfung, ob die mittels Langzeit-EKG gewonnenen Parameter Herzfrequenzvariabilität, Herzfrequenz-turbulenz sowie Dezelerationskapazität/Akzelerationskapazität einen prädiktiven Wert in der Vorhersage der Rezidivgefahr von Vorhofflimmern nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion besitzen.

Es wurden 27 Patienten mit persistierendem VHF in die Studie eingeschlossen mit einem mittleren Alter von 57,8 Jahren, darunter 19 Männer. Nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion wurden die Patienten in einem Nachverfolgezeitraum von 6 Monaten mit wöchentlichen Telefongesprächen kontaktiert. Die von den Hausärzten erstellten EKGs wurden uns zur Rhythmuskontrolle zu Verfügung gestellt.

Unsere Daten zeigen erstmals, dass Patienten mit einem Vorhofflimmerrezidiv eine signifikant erhöhte Dezelerationskapazität aufweisen.

Die Aussagekraft dieser Studie ist aufgrund des kleinen Patientenkollektives eingeschränkt. Um eine genaue Aussage bezüglich der Höhe des DC-Wertes hinsichtlich der Vorhersagewahrscheinlichkeit eines Rezidives machen zu können, müssten Studien mit höheren Fallzahlen folgen.

Als Resumee der vorgestellten Studie bleibt festzuhalten, dass die Dezelerationskapazität einer der wenigen vielversprechenden Parametern ist, der als prädiktiver Wert für das Wiederauftreten von Vorhofflimmern in Frage kommt und somit eine sichere Nachsorge der Patienten ermöglichen kann.

## Literaturverzeichnis

AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J* 2002; 143: 991-1001

Agelink MW, Malessa R, Baumann B, Majewski T, Akila F, Zeit T, Ziegler D. Standardized tests of heart rate variability: normal ranges obtained from 309 healthy humans, and effects of age, gender, and heart rate. *Clin Auton Res* 2001; 11: 99-108

Arias MA, Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Sanchez A, Lopez JM, Pagola C. Obstructive sleep apnea in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 2005; 110: 426

Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Mäkikallio T, Ulm K, Hanatkova K, Schömig A, Huikuri H, Bunde A, Malik M, Schmidt G. Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 2006; 367: 1674-1681

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershak H, Kannel WB, Levey D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 306: 946-952

Bertaglia E, Zoppo F, Bonnano C, Pellizzari N, Frigato N, Pascotto P. Autonomic modulation of the sinus node following electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: relation with early recurrence. *Int J Cardiol* 2003; 102: 219-223

Bonnemeier H, Wiegand U, Brandes A, Kluge N, Katus H, Richardt G, Potratz J. Circadian Profile of Cardiac Autonomic Nervous Modulation in Healthy Subjects: Differing Effects of Aging and Gender on Heart Rate Variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 791-799

Boriani G, Diemberger I, Biffi M. P-wave dispersion and short-terms vs. late atrial fibrillation recurrence after cardioversion. *Int J Cardiol* 2005; 101: 355-361

Chalfoun N, Harnick D, Undavia M, Metha D, Gomes A. Reverse electrical Remodeling of the atria post cardioversion in patients who remain in sinus rhythm assessed by Signal Averaging of the P-Wave. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 502-509

Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 2005; 11: 194-205

Chugh SS, Blackshear JL, Shen WK, Hammill SC, Gersh BJ. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation: clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 371-378

Conway DS, Buggins P, Hughes P, Lip GY. Predictive value of indexes of inflammation and hypercoagulability on success of cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94: 508-510

Dixen U, Larsen MV, Ravn L, Parner J, Jensen GB. Signal-averaged P Wave duration and the long-term risk of permanent atrial fibrillation. *Scand Cardiovasc J* 2007; 15: 1-7

Einthoven W. Le Telecardiogramme. Arch Internat Physiol 1906; 4: 132-164

Fang MC, Chang J, Hylek E. Advanced age, anticoagulation intensity and risk for intracranial hemorrhage among patients taking Warfarin for atrial fibrillation. Ann Int Med 2004; 141: 745-752

Fazekas T, Liskai G, Bieliz H, Lüderitz B. Zur Geschichte des Vorhofflimmerns. Zeitschrift für Kardiologie 2003; 92: 122-127

Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Lukl J, Meinertz T. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. Eur Heart J 2004; 25: 1385-1394

Francis J, Watanabe MA, Schmidt G. Heart rate turbulence: a new predictor for risk of sudden cardiac death. Ann Noninvasive Electrocardiol 2005; 10: 102-109

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation 2006: full text. Europace 2006; 651-745

Van Gelder IC, Crijns HJ, van Gilst WH, Verwer R, Lie KI. Prediction of uneventful cardioversion and maintenance of sinus rhythm from direct-current electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation and flutter. Am J Cardiol 1991; 68: 41-46

Go AS, Hylek EM, Philips KA. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention; the Antikoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001; 285: 2370-2375

Goldin JM, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea induced atrial fibrillation. *Intern Med J* 2006; 26: 117-122

Hagens VE, Ranchor AV, Van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 241-247

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou S, Le Mouroux A, Le Matayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998; 339: 659-666

Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkel M, Yusuf S, Connolly SJ. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta analyse. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 889-890

Höhler H. Vorhofflimmern. Risikostratifizierung, Therapie und Prophylaxe. *Med Klein* 2005; 100: 636-649

Holmqvist F, Stridh M, Waktare J, Sörnmo L, Olsson B, Meurling CJ. Atrial fibrillation rate and sinus rhythm maintenance in patients undergoing cardioversion of persistent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2006; 27; 2201-2207

Kamath S, Blann AD, Chin BS, Lip GHY. Platelet activation, haemorheology and thrombogenesis in acute atrial fibrillation: a comparison with permanent atrial fibrillation. *Heart* 2003; 89: 1093-1095

Kirchhof P, Eckardt L, Loh P, Weber K, Fischer RJ, Seidl KH, Bocker D, Breithardt G, Haverkamp W, Borggrefe M. Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode position for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1275-1279

Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88-101

Larsen MT, Lyngborg K, Pedersen F, Corell P. Predictive factors of maintenance of sinus rhythm after direct current (DC) cardioversion of atrial fibrillation/atrial flutter. *Ugeskr Laeger* 2005; 167: 3408-3412

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

Lin JM, Lin JL, Lai LP, Tseng YZ, Shoei K, Huang S. Predictors of clinical recurrence after successful electrical cardioversion of chronic persistent atrial fibrillation: clinical and electrical observations. *Cardiology* 2002; 97: 133-137

Lombardie F, Tarricone D, Tundo F, Colombo F, Belletti S, Fiorentini C. Autonomic nervous system and paroxysmal atrial fibrillation: a study based on the analysis of RR interval changes before, during and after paroxysmal fibrillation. *Eur Heart J* 2004; 25: 1242-1248

Lombardie F, Colombo A, Basilico B, Ravaglia R, Fiorentini C. Heart rate variability and early recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 157-162

Loricchio ML, Cianfrocca C, Pasceri V, Bianconi L, Auriti A, Calo L, Lamberti F, Castro A, Pandozi C, Palamara A, Santini M. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1421-1424

Lüderitz B, Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2000; 21: 1186-1191

Malliani A, Pagani M, Furlan R, Guzzetti S, Lucini D, Montano N, Cerutti S, Mela GS. Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture. *Circulation* 1997; 96: 1751-1754

Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, Rosales AG, Davison DE, Murali NS, Tsang TSE, Friedman PA, Somers VK. High sensitive C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1284-1287

Manning WJ, Silverman DI, Katz SE, Riley MF, Come PC, Doherty RM, Munson JT. Impaired left atrial mechanical function after cardioversion: relation to the duration of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1535-1540

Milanovic B, Vukovic D, Mirjanic T, Nikolic S. Early risk predictors of sudden cardiac death after myocardial infarction: results of follow up of 881 patients. *Srp Arh Celok Lek.* 2006; 134: 482-487

Mittal S, Ayati S, Stein KM. Transthoracic cardioversion of atrial fibrillation. Comparison of rectilinear biphasic versus damped sine wave monophasic shocks. *Circulation* 2000; 101: 1282-1287

Mukamal KJ, Tolstrup JS, Friberg J, Jensen G, Gronbaek M. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation in men and women: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 1736-1742

Nergardh AK, Marten R, Mats F. Self-limited bursts of atrial fibrillation following successful cardioversion. *Int J Cardiol* 2007; 119: 95-100

Parma MS. Thyrotoxic atrial fibrillation. *Med Gen Med* 2005; 7: 74

Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. *J Electrocardiol* 2005; 38: 43-46

Peters NS, Schilling RJ, Kanagaratnam P, Markides V. Atrial fibrillation: strategies to control, combat, and cure. *Lancet* 2002; 359: 541-545

Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation* 1997; 96: 2455-2461

Psychari SN, Apostolou TS, Sinos L, Hamodraka E, Liakos G, Kremastinos DT. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2005; 95: 764-767

Schmidt G, Malik M, Barthel P. Heart-rate-turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390-1396

Schumacher B, Jung W, Lewalter T, Vahlhaus C, Wolpert C, Lüderitz B. Radiofrequency ablation of atrial flutter due to administration of class IC antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 710-713

Schumacher B, Neuser H, Schneider M, Nentwich K, Kerber S. Catheter ablation of atrial fibrillation: who is eligible? *Dtsch Med Wochenschr.* 2004; 129: 814-819

Schwab JO, Lüderitz B. Vorhofflimmern: Frequenz- oder Rhythmuskontrolle – Welche Strategie für welchen Patienten. *Zeitschrift für Kardiologie* 2005; 94: 49-52

Siu CW, Lau CP, Tse HF. Prevention of atrial fibrillation recurrence by statin therapy in patients with lone atrial fibrillation after successful cardioversion. *Am J Cardiol* 2003; 43: 1343-1345

Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, van't Hof A, Tijssen JG, Lie KI. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol* 1993; 71: 710-713

Turhan H, Kose S, Celik T, Aksoy Y, Yetkin E. Atrial fibrillation recurrence after cardioversion: Is there a simple electrocardiographic parameter to predict it? *Int J Cardiol* 2006; 119: 95-100

Turhan H, Yetkin E, Atak R, Altinok T, Senen K, Ileri M, Sasmaz H, Cehreli S, Kutuk E. Increased p-wave duration and p-wave dispersion in patients aged > or = 65 years with those aged < or =45 years. *J Electrocardiol* 2003; 36: 321-326

Turhan H, Yetkin E, Atak R, Altinok T, Ileri M, Sasmaz H, Cehreli S, Kutuk E. Increased p-wave duration and p-wave dispersion in patient with aortic stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8: 18-21

Tviet A, Seljeflot I, Grundvold I, Abdelnoor M, Smith P, Arnesen H. Effect of candesartan and various inflammatory markers on maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1544-1548

Wazni O, Martin DO, Marrouche NF, Shaaraoui M, Chung MK, Almahameed S, Schweikert RA, Saliba WI, Natale A. C-reactive protein concentration and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Heart* 2005; 91: 1303-1305

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg O. Schwab für die engagierte und kontinuierliche Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Dr. A. Bauer und Herrn Prof. Schmidt danke ich für die statistische Auswertung und die Überlassung der Grafik.

Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jörg O. Schwab danke ich für die Überlassung des Themas.