

**Einfluss von Vorhofflimmern auf die Herzinsuffizienz von  
Schrittmacherpatienten mit komplettem AV Block und erhaltener  
linksventrikulärer Funktion**

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

Brigitte Barbara Marie Lampe geb. Lennartz  
aus Bederkesa

2012

Angefertigt mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Georg Nickenig
2. Gutachter: Privatdozent Dr. med. Friedrich Mellert

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.10.2012

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II,  
Universitätsklinikum Bonn  
Direktor: Professor Dr. med. Georg Nickenig

Für Walter



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
1.1 Epidemiologie und Prognose von Vorhofflimmern.....	8
1.2 Definition und Klassifikation.....	10
1.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	11
1.4 Symptome.....	16
1.5 Therapieoptionen.....	17
1.6 Antibradykarde Schrittmachertherapie.....	20
1.7 „Abladieren und Stimulieren“ Konzept.....	22
1.7.1 Prinzip und Methodik.....	22
1.7.2 Auswirkungen auf Lebensqualität und Herzinsuffizienz.....	23
1.8 Fragestellung der Arbeit.....	27
<b>2 Patienten und Methodik.....</b>	<b>28</b>
2.1 Studienaufbau.....	28
2.2 Patientenbezogene Variablen.....	30
2.2.1 Ablation des AV Knotens und Schrittmacherimplantation.....	30
2.2.2 Laboruntersuchungen.....	31
2.2.3 Echokardiographie.....	34
2.2.4 Sechs-Minuten Gehtest.....	35
2.3 Statistische Auswertung .....	37
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.1 Patientencharakteristika.....	38
3.2 Änderungen der körperlichen Belastbarkeit.....	40
3.3 Echokardiographische Veränderungen .....	42
3.4 Laborchemische Ergebnisse.....	45
3.5 Einfluss von Vorhofflimmern auf Parameter der Herzinsuffizienz.....	46

<b>4 Diskussion</b> .....	<b>49</b>
4.1 Mechanismen der Herzinsuffizienz bei permanenter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation.....	49
4.2 Vergleich mit früheren Studien.....	50
4.3 Klinische Bedeutung der Ergebnisse.....	52
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>57</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>58</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AF	Atrial Fibrillation (Vorhofflimmern)
AV Knoten	Atrioventrikularknoten
BNP	Brain Natriuretic Peptide
bpm	beats per minute (Schläge pro Minute)
ESC	European Society of Cardiology
iAVB	intrinsischer AV Block
KI	Konfidenzintervall
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
6MWT	Six-Minute Walk Test (Sechs-Minuten Gehstest)
NT-proBNP	N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
RVP	Right Ventricular Pacing (rechtsventrikuläre Schrittmacherstimulation)

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Prognose von Vorhofflimmern

Bei der vor 400 Jahren von Harvey dokumentierten tierexperimentellen Beobachtung undulierender Aktivität der Vorhöfe dürfte es sich wohl um die früheste Beschreibung von Vorhofflimmern (AF) handeln. Elektrokardiographische Befunde mit erstmals objektiver Diagnose „Vorhofflimmern“ gibt es seit den 20er Jahren des letzten Jahrhunderts (Schuchert und Meinertz, 2007). Nach ventrikulären und supraventrikulären Extrasystolen ist AF die häufigste Herzrhythmusstörung im Erwachsenenalter, von der wahrscheinlich 1–2 % der Bevölkerung betroffen sind, Männer nahezu zweimal häufiger als Frauen (Go et al., 2001). Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz von AF sind altersabhängig und haben in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen (Krahn et al., 1995). Die Framingham Studie zeigte, dass die Prävalenz von AF bei über 65 Jahre alten Männern von 3,2 % im Zeitraum 1968 bis 1979 bereits 20 Jahre später auf 9,1 % zugenommen hat (Kannel et al., 1998). Eine stetige jährliche Steigerung der Inzidenz um ca. 3–4 % wird angenommen, sodass, ausgehend vom derzeitigen Krankheitsstand, von einer Verdoppelung der an AF Erkrankten im Jahr 2050 ausgegangen wird (Go et al., 2001). Die Ergebnisse der Rotterdam Studie legen nahe, dass dies ebenso auf Europa zutrifft. Bei 6808 Studienteilnehmern mit einem Lebensalter  $\geq 55$  Jahren wurden über im Mittel 6,9 Jahre Inzidenz und Prävalenz von AF dokumentiert. Korrelierend zu den bekannten epidemiologischen nordamerikanischen Daten nehmen Inzidenz und Prävalenz alters- und geschlechtsspezifisch, bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen, kontinuierlich bis zu ihrem Gipfel um das 80. Lebensjahr zu (Heeringa et al., 2006). Als Ursachen sind sowohl die höhere Lebenserwartung der Gesamtbevölkerung als auch die Fortschritte in der Behandlung kardioaskulärer Grund-/Begleiterkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz anzusehen. Wahrscheinlich werden Häufigkeit und Bedeutung von AF sogar noch unterschätzt, da in den meisten epidemiologischen Studien überwiegend Patienten mit symptomatischem AF erfasst wurden (Page et al., 1994). Durch kontinuierlich verbesserte technische Möglichkeiten zur Registrierung und Auswertung von Rhythmusstörungen zeigte sich, dass AF bei einem erheblichen Anteil der Patienten auch klinisch völlig asymptomatisch auftreten kann (Kaufman und Waldo, 2004; Page et al., 2003). In einer



weiteren Beobachtung waren 50 von 110 schrittmacherbedürftigen Patienten mit AF unter optimierter antiarrhythmischer Therapie klinisch vollkommen asymptomatisch. Nach Implantation eines Schrittmachers mit weiter entwickelten diagnostischen Speichermöglichkeiten zeigten jedoch 19 (38 %) dieser asymptomatischen Patienten Vorhofflimmerrezidive (Israel et al. 2004). In der „PAFAC“ Studie (Prevention of atrial fibrillation after cardioversion), die 1182 AF Patienten einschloss, konnten 848 erfolgreich kardiovertiert werden. Während einer Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten nach Kardioversion wiesen 70 % klinisch vollkommen asymptomatische Vorhofflimmerrezidive auf (Fetsch et al., 2004). Die ursprünglich für eine Beobachtungsdauer von 10 Jahren konzipierte „CARAF“ Studie (Canadian Registry of Atrial Fibrillation) schloss 674 Patienten mit elektrokardiographisch bestätigter Erstdiagnose von AF ein. Nach fünf Jahren gaben etwa ein Fünftel der Patienten keinerlei Symptome von AF an (Kerr et al., 1998). Die Olmsted County Studie, nach der zwischen 1980 und 2000 in den USA 7,4 Millionen bzw. in der EU 11,4 Millionen Patienten an AF erkrankt waren, dokumentierte einen Anteil von 25 % asymptomatischer Patienten mit AF (Miyasaka et al., 2006b). Entsprechende Befunde ergaben sich auch bei Schlaganfallpatienten mit rhythmologisch unauffälligen Ruhe- und Langzeit-EKG Aufzeichnungen. Mittels Implantation eines automatisierten Ereignisrekorders konnte bei 15 % dieser Patienten ein zu Grunde liegendes AF diagnostiziert werden (Barthélémy et al., 2003).

Epidemiologie, Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit AF stellen ein bedeutendes Gesundheitsproblem mit auch erheblichen sozioökonomischen Folgen dar. Patienten mit AF werden häufiger ambulant und stationär behandelt als Patienten mit jeder anderen Herzrhythmusstörung. Vorhoffrhythmusstörungen stehen an sechster Stelle der häufigsten Hauptdiagnosen für stationäre Krankenhausbehandlungen in Deutschland 2009 (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2011) und an achter Stelle der häufigsten Nebendiagnosen 2010 (Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 2011). Während ihres Krankenhausaufenthaltes sind für diese Patienten höhere Aufwendungen erforderlich als für Patienten gleichen Alters ohne AF. In der französischen „COCAF“ Studie (Cost of care distribution in atrial fibrillation patients) wurden die jährlichen Kosten in Europa mit 3200 € pro Patient pro Jahr kalkuliert. Dabei entfielen 52 % der Kosten auf die notwendige Hospitalisierung, 23 % auf Medikamente, 9 % auf ärztliche Konsultationen, 8 % auf

weiterführende Untersuchungen, 6 % auf Arbeitsplatzverlust und 2 % auf paramedizinische Maßnahmen (Le Heuzey et al., 2004).

## 1.2 Definition und Klassifikation

Die Leitlinien 2006 der amerikanischen („American Heart Association“) und europäischen („European Society of Cardiology“ [ESC]) kardiologischen Gesellschaften definieren AF als „supraventrikuläre Tachyarrhythmie, die durch eine unkoordinierte atriale Aktivierung mit dadurch bedingter Verschlechterung der mechanischen Vorhoffunktion gekennzeichnet ist“ (Fuster et al., 2006). Die aktuellen ESC Leitlinien 2010 ergänzen diese hämodynamisch basierte Definition durch EKG-orientierte Merkmale:

1. Das Oberflächen EKG zeigt „absolut“ irreguläre RR Intervalle; d.h. die RR Intervalle folgen keinem repetitiven Muster.
2. Es gibt keine deutlichen P-Wellen im Oberflächen EKG. Einzelne, augenscheinlich reguläre, elektrische Vorhofaktivitäten können in einzelnen Ableitungen, meistens V1, zu sehen sein.
3. Die atriale Zykluslänge (falls sichtbar), d.h. das Intervall zwischen zwei atrialen Aktivitäten, variiert üblicherweise und beträgt  $<200$  ms entsprechend  $>300$  bpm (Camm et al., 2010).

Im klinischen Alltag wurde AF lange Zeit eher willkürlich als „chronisch, permanent, konstant, etabliert, intermittierend, rekurrend, paroxysmal und persistierend“ klassifiziert. Zu einer ersten Vereinheitlichung trug die in Tabelle 1 dargestellte, auf zeitlichem Verlauf, Kardiovertierbarkeit und ärztlicher Therapieentscheidung beruhende Einteilung bei.

	Paroxysmales Vorhofflimmern	Persistierendes Vorhofflimmern	Permanentes Vorhofflimmern
Termination	Spontane Konversion	Keine spontane Konversion	Nicht kardiovertierbar
Akute Therapie	Frequenzkontrolle Antikoagulation	Antikoagulation Kardioversion	Antikoagulation Frequenzkontrolle
Chronische Therapie	Antikoagulation Rezidivprophylaxe Invasive Therapie	Rhythmus- oder Frequenzkontrolle	Antikoagulation Frequenzkontrolle

**Tab. 1:** Nomenklatur und Klassifikation von Vorhofflimmern ( nach Gallagher und Camm, 1997)

Die derzeitige Klassifikation von AF, die sich auf Flimmerepisoden bezieht, die länger als 30 s dauern und nicht auf reversible Ursachen (s.u.) zurückzuführen sind, differenziert vier Typen von erstmalig diagnostiziertem AF:

*Typ 1 – Paroxysmales AF:* Die Rhythmusstörung ist selbstterminierend, im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden bis 7 Tagen.

*Typ 2 – Persistierendes AF:* Die Episode hält entweder länger als 7 Tage an oder erfordert eine Elektrokonversion.

*Typ 3 – Langdauerndes persistierendes AF:* Die Arrhythmie hat länger als 1 Jahr bestanden, wenn eine Rhythmus kontrollierende Strategie aufgestellt wird.

*Typ 4 – Permanentes AF:* Das Vorhandensein der Arrhythmie wird vom Patienten (und Arzt) akzeptiert, z.B. nach fehlgeschlagener oder nur kurzzeitig erfolgreicher Kardioversion oder, wenn primär keine Rhythmus kontrollierenden Interventionen verfolgt werden sollen. Sollte eine rhythmuskontrollierende Strategie aufgestellt werden, wird der Arrhythmietyp rückklassifiziert als „Langdauerndes persistierendes AF“ (Camm et al., 2010).

### 1.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Der mit Abstand bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung von AF ist die Herzinsuffizienz, die das Risiko an AF zu erkranken für Männer um das 4,5fache und für Frauen um das 5,9fache erhöht (Benjamin et al., 1994; Wang et al., 2003). Mit abnehmender linksventrikulärer Auswurfleistung resp. Zunahme der klinisch erfassbaren Herzinsuffizienz gemäß der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) steigt die Häufigkeit von AF deutlich an. So konnten Maisel und Stevenson (2003) bei einer NYHA Klasse I in 4,2 %, bei NYHA Klasse II–III in 14,4 bis 15,4 % und bei NYHA Klasse IV in 49,8 % AF dokumentieren. Ein nicht im selben Maße schwerwiegender, aber aufgrund seiner Häufigkeit epidemiologisch noch bedeutenderer Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie, insbesondere bei echokardiographischem Nachweis einer hypertensiven Herzerkrankung mit linksventrikulärer Hypertrophie und/oder linksatrialer Dilatation (Gerds et al., 2002; Healey und Connolly, 2003). Herzklappenfehler rheumatischer Genese sind ebenfalls mit einem stark erhöhten Risiko für AF assoziiert. Sie fallen jedoch durch die konsequente Umsetzung ihrer therapeutischen Möglichkeiten in den Industrieländern heute weniger ins Gewicht. Auch die koronare Herzerkrankung, der akute Myokardinfarkt und herzchirurgische Eingriffe bedeuten ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von AF. Insgesamt stellt AF die häufigste postoperative Rhythmusstörung dar (Kannel et al., 1983; Mathew et al., 2004; Pedersen et al., 1999). Die epidemio-

logisch bedeutsamsten kardiovaskulären Grund-/Begleiterkrankungen von AF sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Herzinsuffizienz	29,2 %
Arterielle Hypertonie	49,3 %
Koronare Herzkrankheit	34,6 %
Zustand nach Myokardinfarkt	9,4 %
Herzklappenfehler	4,9 %

**Tab. 2:** Kardiovaskuläre Grund-/Begleiterkrankungen von 17974 Erwachsenen mit Vorhofflimmern

(nach der „ATRIA“ Studie; Go et al., 2001)

Zahlreiche extrakardiale Erkrankungen gehen ebenfalls mit erhöhtem Risiko für AF einher. Zu ihnen gehören Diabetes mellitus, Adipositas, chronischer und/oder akuter Alkoholkonsum (Holiday-Heart-Syndrom), Hyperthyreose und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (Benjamin et al., 1994; Djoussé et al., 2004; EAFT Study Group, 1993; Frost et al., 2004; Mokdad et al., 2003; Reardon und Camm, 1996; Shibata et al., 2011; Wang et al., 2004b). Als weitere mögliche Ursachen kommen auch genetische Faktoren in Betracht, wobei AF aufgrund der zumeist engen Korrelation mit dem Lebensalter und einer zu Grunde liegenden strukturellen Herzerkrankung nicht als Erbkrankheit gewertet wird. Untersuchungen über die seltene Form des erstmals von Wolff (1943) beschriebenen familiären AF haben zur Identifizierung von inzwischen 16 Genen und mehreren Genmutationen beigetragen, die mit AF vergesellschaftet sind. In einer 18-monatigen Studie der Mayo Klinik, die 914 Patienten mit AF einschloss, wurde aufgrund der Familienanamnese bei fünf Prozent der Patienten familiäres AF angenommen. Mittels molekulargenetischer Untersuchungen jeweils aller Familienmitglieder gelang in einigen Fällen die Genlokalisierung für autosomal dominantes AF. Besonders bemerkenswert bei den familiären Formen des Phänotyps FAF-1 bis FAF-4 ist dabei der frühzeitige Beginn der Erkrankung in einem mittleren Alter von  $38 \pm 6$ ,  $51 \pm 10$ ,  $43 \pm 13$  und  $37 \pm 9$  Jahren (Darbar et al., 2003). Eine post hoc-Analyse der Framingham Daten sowie eine Analyse der Daten der isländischen Bevölkerung zeigten, dass elterliches AF, sofern die Eltern vor dem 60. Lebensjahr erkrankt waren, mit einem relativen Risiko von 4,7 % assoziiert

ist, an AF zu erkranken (Arnar et al., 2006; Fox et al., 2004). Genetische Alterationen bei familiärem AF mit z.T. extrem früher Manifestation der Rhythmusstörung (Alter 0–45 Jahre) konnten auch von anderen Autoren bei bis zu 50 % der Erkrankten nachgewiesen werden (Campuzano und Brugada, 2009). Im Allgemeinen ist AF vergesellschaftet mit einer strukturellen Herzerkrankung bzw. auf einen oder mehrere der vorgenannten Risikofaktoren zurück zu führen. In neueren Arbeiten werden noch weitere begünstigende Faktoren wie systemische Inflammation, oxidativer Stress, Ausdauer- sowie Spitzensportleistungen und Drogenkonsum berichtet. Bei einem Teil der Patienten, vorrangig in einer Subgruppe jüngerer Patienten (d.h.  $\leq 60$  Jahre), kann AF allerdings ursächlich auf keine eindeutig zu Grunde liegende Erkrankung zurückgeführt werden. Dieses sogenannte „idiopathische Vorhofflimmern“ („lone atrial fibrillation“) hat eine bessere Prognose. Kopecky et al. (1987) berichteten über ein niedriges Schlaganfallrisiko dieser Patienten und eine Mortalität, die vergleichbar war zu der in der Kontrollpopulation ohne AF. Verlässliche Zahlen zur Prävalenz des idiopathischen AF existieren jedoch nicht. Abhängig von unterschiedlichen Einschlusskriterien der Kohorten wird die Häufigkeit mit einer Schwankungsbreite zwischen 1,6 und 30 % angegeben (Potpara und Lip, 2011). So berichteten Kopecky et al. (1987) über 2,7 % Patienten mit der Diagnose „lone atrial fibrillation“ bei 3623 zwischen 1950 und 1980 in die Olmsted County Studie einbezogenen Patienten. Einen aktuell deutlich höheren Anteil von 12 % nennt das deutsche „Kompetenznetz Vorhofflimmern“. Die Angabe beruht auf den Daten des bundesweiten Patientenregisters, in das von Februar 2004 bis März 2006 insgesamt 9582 Patienten mit AF eingeschlossen werden konnten (Leute, 2009).

Die pathophysiologischen Abläufe, die ursächlich für Beginn und Aufrechterhaltung von atrialen Tachyarrhythmien notwendig sind, erfordern spezifische Trigger-Mechanismen für ihre Auslösung sowie ein morphologisches bzw. elektrophysiologisches Vorhofsubstrat. In den vergangenen Jahrzehnten wurden Entstehung und Aufrechterhaltung von AF mit dem Konzept der „Multiple Wavelet Hypothesis“ erklärt. Es beruht auf der Vorstellung ungeordneter elektrischer Vorhofaktivierung an Stelle eines einzelnen, sich zentrifugal vom Sinusknoten ausbreitenden, elektrischen Impulses. Hierbei wird das Vorhofmyokard ständig über zahlreiche, elektrisch völlig ungeordnete Mikro-Kreiserregungen („Re-entries“) erregt (Moe et al., 1964; Schoels et al., 2002; Zipes, 1997). Ursächlich wurden histologische, zelluläre und elektrophysiologische Verände-

rungen identifiziert, die unter dem Oberbegriff eines pathologisch veränderten Vorhofsubstrats zusammengefasst in Tabelle 3 dargestellt sind.

Anatomische Faktoren	Elektrophysiologische Faktoren
Ionenkanalexpression	Verkürzte atriale Refraktärphase
Veränderte Gap-Junction-Verteilung	Calciumüberlastung atrialer Muskelzellen
Veränderte sympathische Nervenversorgung	Von atrialen Muskelzellen getriggerte Aktivität oder Automatie
Vorhofdehnung	Verlangsamte atriale Reizleitung
Dilatation der Pulmonalvenen	Nichthomogenität der atrialen Unempfindlichkeit
Atriale Muskelzellapoptose	Streuung der Reizleitung
Interstitielle Fibrose	Überempfindlichkeit gegenüber Katecholaminen und Acetylcholin

**Tab. 3:** Anatomische und elektrophysiologische Faktoren, die mit der Initiierung und Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern assoziiert sind (nach Fuster et al., 2006)

Einen komplementären, für das Verständnis der Entstehung von AF wesentlichen, Ansatz stellt Michel Haïssaguerres Entdeckung fokaler elektrischer Trigger als auslösende Ursache der Arrhythmie dar. Dabei werden vorzeitige atriale elektrische Impulse aus dem herznahen Anteil der Lungenvenen auf den linken Vorhof übergeleitet, die bei Aktivierung des Vorhofmyokards in einer elektrisch vulnerablen Phase zur Induktion von AF führen. Das anatomische Korrelat dieser supraventrikulären Extrasystolen stellen ärmelförmige myokardiale Ausläufer aus dem linken Vorhof dar (Haïssaguerre et al., 1998). Nach Beginn von AF kommt es rasch zu histologischen Veränderungen im Vorhofmyokard („Remodeling“), die zur weiteren Aufrechterhaltung von AF im Sinne eines *circulus vitiosus* („AF erzeugt AF“) beitragen. Tierexperimentelle Studien konnten bereits innerhalb von fünf Wochen nach Beginn der Rhythmusstörung eine mit der bei chronischer

Herzinsuffizienz vergleichbaren Fibrosierung des Vorhofmyokards nachweisen, die mit der Dauer des AF weiter zunahm (Cha et al., 2003; Shinagawa et al., 2002). Hier liegt die progrediente Natur von AF begründet, das in der Regel zunächst paroxysmal auftritt, später oft in die persistierende Form übergeht und schließlich permanent verbleibt. Während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 14 Jahren ging bei 132 von 171 behandelten Patienten die Rhythmusstörung trotz antiarrhythmischer Therapie in die chronische Form über (Kato et al., 2004). Daten der o.g. „CARAF“ Studie zeigten, dass bei Patienten mit erstmals diagnostiziertem AF die Rhythmusstörung im Laufe eines Jahres mit einer Häufigkeit von 8–9 %, im Laufe von 5 Jahren mit einer Häufigkeit von 24,7 %, zu permanentem AF fortschritt (Kerr et al., 1998).

Pathophysiologische Folgen eines länger bestehenden AF sind Verminderung des diastolischen Maximalflusses, Abnahme der systolischen linksventrikulären Auswurfraction, ein dysfunktionaler AV-Klappenschluss sowie atriale Größenzunahme und ventrikuläre Dilatation. Die vorbeschriebenen Veränderungen führen auf hämodynamischer Ebene zur Abnahme des Herzminutenvolumens, Anstieg des Pulmonalarteriendrucks und Zunahme des peripher-systemischen Widerstands durch die unregelmäßige Zykluslänge bei irregulärer Ventrikelaktion (Clark et al., 1997; Daoud et al., 1996). Miyasaka et al. (2006a) zeigten, dass innerhalb von  $6,1 \pm 5,2$  Jahren nach Diagnosestellung bei 24 % der Patienten mit AF eine Herzinsuffizienz entstand. Entsprechend zeigten auch zahlreiche große Studien zur Herzinsuffizienz eine hohe Prävalenz von AF (Maisel und Stevenson, 2003). Ebenso konnte AF als eine wesentliche Ursache für eine linksventrikuläre Funktionsminderung und Herzinsuffizienz belegt werden, was allerdings auch umgekehrt zutrifft: „AF erzeugt Herzinsuffizienz, Herzinsuffizienz erzeugt AF“ (Cha et al., 2004). Pathophysiologisch wird hier neben neurohumoralen Faktoren, wie erhöhten Katecholaminkonzentrationen und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Cha et al., 2004), die fehlende atriale Kontraktion genannt (Brockmann, 1963; Fananapazir et al., 1983; Pozzoli et al., 1998). Auch bei völligem Fehlen einer zu Grunde liegenden strukturellen Herzerkrankung kann tachyarrhythmisches AF – oft bereits kurzfristig nach Beginn – zu einer Verschlechterung der kardialen Auswurfleistung und einer gravierenden linksventrikulären Dysfunktion führen. Diese als Tachykardiomyopathie beschriebene linksventrikuläre Funktionsstörung wird vermutlich durch eine anhaltend hohe Ventrikelfrequenz verursacht und ist prinzipiell nach Rhythmisie-

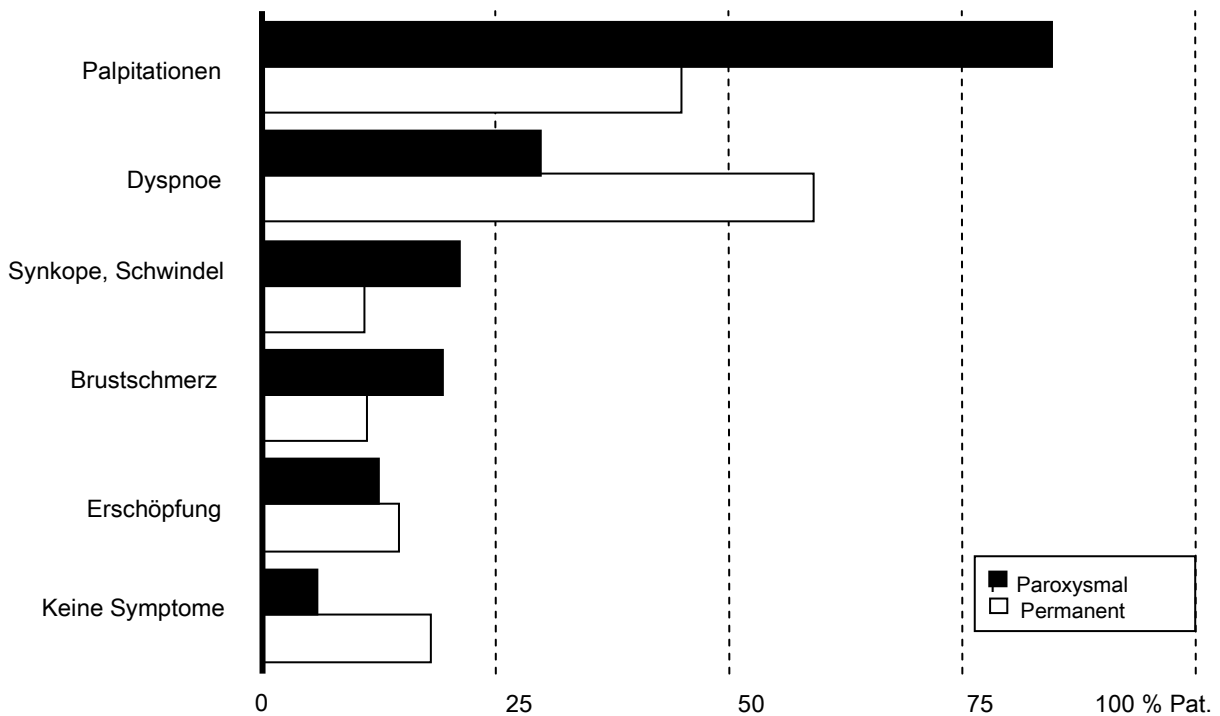
rung oder Pseudoregularisierung reversibel (Cha et al., 2004; Grogan et al., 1992; Shinbane et al., 1997). Des Weiteren kann die aufgrund der irregulären Kontraktionsintervalle teilweise stark variierende diastolische Ventrikelfüllung Ursache für eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion sein (Clark et al., 1997; Daoud et al., 1996).

Über das AF assoziiert erhöhte Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz hinaus kommt der Ausbildung atrialer Thromben vorrangige Bedeutung zu. Die jährliche Inzidenz von Thromboembolien aufgrund von AF beträgt ca. 4,5 %, und bis zu 20 % aller Schlaganfälle sind kardioembolischer Genese. Zudem ist AF mit einer fünffachen Zunahme ischämischer Schlaganfälle assoziiert (Friberg et al., 2004; Go et al., 2001; Wolf et al., 1991; Wolf et al., 1998). Ursächlich hierfür sind die linksatriale Stase durch die AF bedingt verminderte bis nahezu aufgehobene Vorhofkontraktilität und wahrscheinlich auch eine Hyperkoagulabilität. In Bezug auf die Mortalität geht die Prävalenz von AF mit einem im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen zweifach erhöhten Mortalitätsrisiko einher (Benjamin et al., 1998; Wang et al., 2003).

#### **1.4 Symptome**

Die betroffenen Patienten klagen vor allem über Unregelmäßigkeit und Beschleunigung des Pulsschlages (Tachyarrhythmia absoluta), Luftnot, Schwindel und Synkopen, Brustschmerzen sowie Erschöpfung bzw. allgemeine Leistungsminderung. Die Häufigkeit dieser Symptome ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Symptomatik von AF weist eine erhebliche interindividuelle Varianz auf. Ein Teil der Patienten ist nahezu symptomfrei, wie z.B. in den oben genannten „CARAF“ und „Olmsted County“ Studien sowie der französischen „ALFA“ Studie (Etude en Activité Libérale de la Fibrillation Auriculaire) dokumentiert; andere wiederum spüren jeden einzelnen irregulären Schlag (Levy et al., 1999). Ein Teil der symptomatischen Patienten fühlt sich durch AF in der Lebensqualität extrem beeinträchtigt. Neben dem oft ausgeprägten Angstgefühl korreliert die Schwere der Symptomatik wesentlich mit der maximal erreichten Kammerfrequenz sowie der linksventrikulären Auswurfraction. Der fehlende atriale Beitrag zum Herzminutenvolumen (beim Herzgesunden ca. 15–20 %) und die akuten negativen Effekte von AF auf die linksventrikuläre Füllung und Auswurfleistung sind hier pathophysiologisch ursächlich (Brockmann, 1963; Fananapazir et al., 1983; Kieny et al., 1992; Mitchell und Shapiro, 1969; Pozzoli et al., 1998).





**Abb. 1:** *Klinische Symptome bei Vorhofflimmern:*

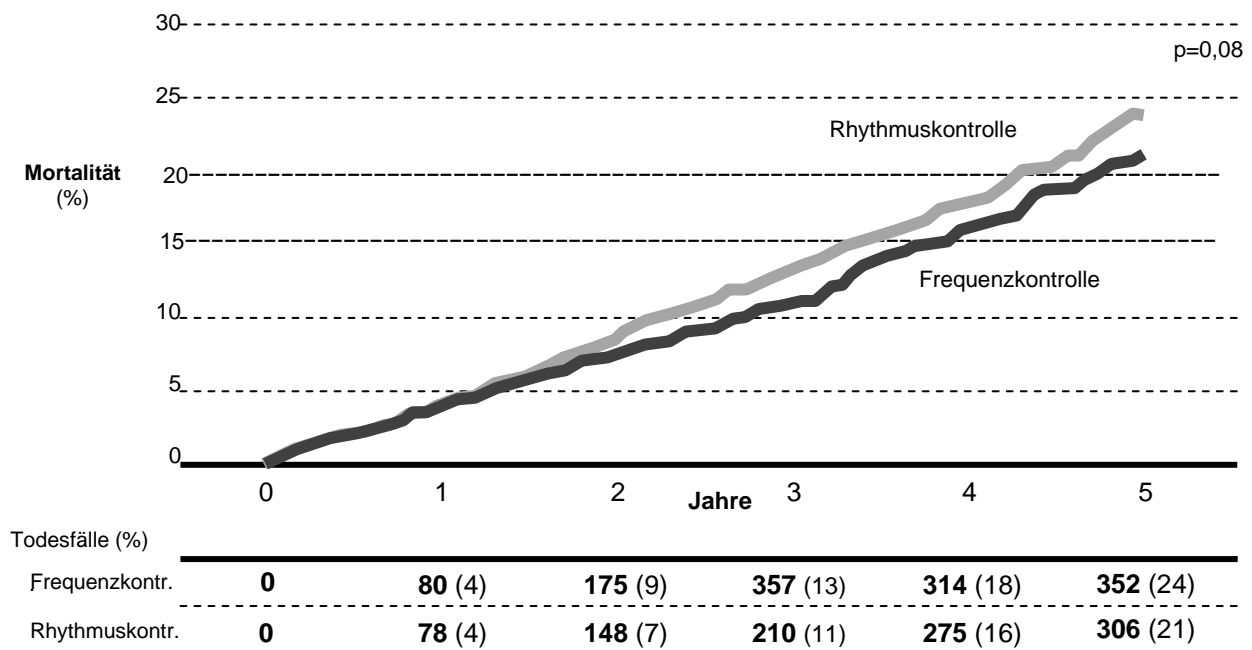
Die Angaben basieren auf 167 Patienten mit paroxysmalem und 389 Patienten mit permanentem Vorhofflimmern (nach Levy et al., 1999)

Verminderte Lebensqualität wird sowohl von Patienten mit paroxysmalem wie permanentem AF angegeben. AF hat Auswirkungen auf alle Aspekte von Lebensqualität wie allgemeine und geistige Gesundheit, physische und soziale Funktionalität, Vitalität und körperlichen Schmerz. Besonders erwähnenswert ist das Ergebnis einer Untersuchung aus dem Jahr 2000, in der Patienten mit symptomatischem AF die Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutsamer einschätzten als Patienten einer Kontrollgruppe mit koronarer Herzerkrankung (Dorian et al., 2000).

### 1.5 Therapieoptionen

Abgesehen von der Symptomlinderung verfolgt die Therapie von AF drei wesentliche Ziele: Reduktion der Ventrikelfrequenz in einen normofrequenten Bereich bei Belassung des AF („Frequenzkontrolle“), Wiederherstellung und Beibehaltung des Sinusrhythmus („Rhythmuskontrolle“) sowie Prävention von Thromboembolien. Die pharmakologische

Therapie stellt sowohl für die Rhythmus- als auch Frequenzkontrolle noch immer die Basistherapie von AF dar. Antiarrhythmika können durch Erhalt des Sinusrhythmus – mit oder ohne vorherige elektrische Kardioversion – zu einer symptomatischen Besserung des Beschwerdebildes beitragen. Mit der Frage einer hierdurch möglicherweise besseren Prognose beschäftigte sich die prospektive, multizentrische „AFFIRM“ Studie (Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management), bei der 4060 Patienten mit einer hohen kardiovaskulären Morbidität in zwei Therapiearme (Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle) randomisiert wurden (Wyse et al., 2002). Nach fünf Jahren zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunktes Gesamtmortalität kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen, wobei tendenziell mehr Rhythmus kontrollierte Patienten verstarben (Abbildung 2).



**Abb. 2:** Vergleich der Mortalität bei Patienten, die in der AFFIRM Studie entweder in den Therapiearm Rhythmuskontrolle oder Frequenzkontrolle randomisiert waren (nach Wyse et al., 2002)

Die Zahlen sprechen für die Nichtunterlegenheit der Frequenzkontrolltherapie, die durch Betablocker, Kalziumantagonisten und/oder Digitalis erreicht werden kann. Allerdings lassen die Ergebnisse einer post hoc-Analyse der „AFFIRM“ Studie aus dem Jahr 2004 annehmen, dass der positive Effekt mit Erhalt des Sinusrhythmus aufgrund der Nebenwirkungen der aktuell zur Rhythmuskontrolle zur Verfügung stehenden Antiarrhythmika aufgehoben werden könnte (Corley et al., 2004). Ein weiterer Nachteil der medikamentösen Rhythmuskontrolle ist die relativ geringe Langzeiteffektivität. So wurden selbst bei Amiodaron, dem z.Z. wirksamsten Antiarrhythmikum, AF Rezidivraten von bis zu 50 % nach einem Jahr festgestellt. Weiterhin führen die oft beträchtlichen unerwünschten Wirkungen zu einer relativ hohen Absetzrate (Roy et al., 2000). In der vorgenannten post hoc-Analyse der „AFFIRM“ Studie konnte für Patienten unter Antikoagulation mit dem Vitamin-K-Antagonisten Warfarin eine signifikante Verbesserung der Überlebensrate nachgewiesen werden. Den Leitlinien der ESC entsprechend richtet sich die Entscheidung bezüglich des antithrombotischen Managements nach dem jeweiligen individuellen thromboembolischen Risiko. Eindeutig indiziert ist die dauerhafte therapeutische Antikoagulation bei valvulärem AF. Für nicht valvuläres AF haben die Ergebnisse größerer Studien zur Aufstellung von Richtlinien für die Ermittlung und Behandlung gefährdeter Patienten geführt (Camm et al., 2010). Evidenzbasierte Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse sind: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter, Herzinsuffizienz, vaskuläre Erkrankungen, weibliches Geschlecht.

Als etablierte nicht pharmakologische Therapieoptionen von AF stehen zur Verfügung:

1. Elektrophysiologische Rhythmuskontrolle (linksatriale Ablation)
2. Herzschrittmachersystem, ggf. in Kombination mit einer Ablation des AV Knotens, zur Frequenzkontrolle
3. Rhythmuskontrolle durch einen herzchirurgischen Eingriff (MAZE Operation)

Elektrophysiologische Therapie der Wahl ist heute die Katheter gesteuerte Isolierung der Mündungsstellen der Pulmonalvenen im linken Vorhof („Pulmonalvenenablation“). Hierbei werden die notwendigen Katheter über die Vena femoralis und eine nachfolgende transseptale Punktion zur Ausschaltung der arrhythmogenen Areale in den linken Vorhof vorgebracht (Haïssaguerre et al., 1998). Die Bedeutung der Pulmonalvenenisolation nimmt angesichts der eingeschränkten Langzeitwirksamkeit und der relativ hohen Nebenwirkungsrate der pharmakologischen Rhythmuskontrolle derzeit stetig zu. Bei

Therapierefraktärität gegen Antiarrhythmika und/oder eine Pulmonalvenenisolation kann bei symptomatischen Patienten Beschwerdelinderung erreicht werden durch Frequenzkontrolle mittels Ablation des AV Knotens mit nachfolgender Schrittmacherimplantation („Abladieren und Stimulieren“ Konzept). Da die langfristige Auswirkung dieses Konzepts für einen Grosteil der in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten von wesentlicher Bedeutung ist, wird diese Therapieoption in Kapitel 1.7 gesondert behandelt. Die rhythmuskontrollierende Schrittmacherstimulation über spezifische AF-präventive Algorithmen konnte sich aufgrund kontroverser Studienergebnisse bei Patienten ohne antibradykarde Schrittmacherindikation nicht durchsetzen (Carlson et al., 2003; Israel et al., 2001; Lewalter et al., 2006; Yang et al., 2005b). Gleiches gilt für die biatriale Schrittmacherstimulation oder die atriale Stimulation bei septaler Elektrodenpositionierung (Bailin et al., 2001; D’Allones et al., 2000; Padeletti et al., 2001; Padeletti et al., 2003; Prakash et al., 1998; Saksena et al., 2002). Allerdings war in einigen Studien ein positiver Effekt der präventiven Schrittmacherstimulation nachweisbar, sodass ihr Einsatz bei Patienten mit ohnehin schrittmacherpflichtigen Bradykardien und zusätzlich symptomatischem AF individuell geprüft werden kann (Lee et al., 2003; Yang et al., 2005a).

### **1.6 Antibradykarde Schrittmachertherapie**

Symptomatische Bradykardien stellen eine klare Indikation zur Schrittmachertherapie dar. Ätiologisch zu Grunde liegen Störungen der Reizbildung, Reizleitung und/oder Reflexbradykardien, z.B. bei hypersensitivem Carotissinus. Die am wahrscheinlichsten durch degenerative Prozesse verursachte Dysfunktion des taktgebenden Sinusknotens, das Sinusknoten-Syndrom (Sick-Sinus-Syndrom) tritt in der Regel bei Patienten mittleren und höheren Alters auf. Als Ausdruck des Sinusarrests fehlen im EKG typischerweise die P-Wellen völlig oder periodisch. Alternative Zeichen sind eine Sinusbradykardie mit Frequenzen unter 50 bpm und fehlendem Frequenzanstieg unter Belastung sowie sino-atriale Leitungsstörungen, d.h. Leitungsblockierung vom Sinusknoten in das umliegende Vorhofmyokard. Trotz dieser eindeutigen Merkmale kann es gelegentlich schwierig sein, ein Sinusknotensyndrom zu diagnostizieren, da zwischen Phasen mit multiplen Attacken innerhalb kurzer Zeit auch lange normale Intervalle liegen können. Das Sinusknotensyndrom kann auch in Form des Bradykardie-Tachykardie-Syndroms auftreten, welches durch das wechselnde Auftreten von atrialen Tachyarrhythmien und

Sinusbradykardien in einem engen Zeitfenster gekennzeichnet ist. Die schrittmacherpflichtigen Störungen des Reizleitungssystems betreffen vor allem den Atrioventrikularknoten (AV Knoten), der eine subendokardiale Struktur von ca. 1x3x5 mm am Boden des dorsalen Vorhofseptums ist. Er leitet die Impulse aus dem umliegenden Vorhofmyokard über das His Bündel in die Tawara Schenkel bis in das Netzwerk der Purkinje Fasern und anschließend in das ventrikuläre Myokard fort. Von den Leitungsstörungen in diesem Bereich (AV Block I° bis III°) stellen in der Regel nur der AV Block II°, Typ Mobitz, und der AV Block III° (s. u.) eine Indikation zur antibradykarden Schrittmachertherapie dar:

*AV Block II°, Typ Mobitz:* intermittierende und plötzliche komplette Blockierung eines oder mehrerer Vorhofimpulse – häufig ohne Ersatzschlag oder -rhythmus – mit hierdurch bedingt ventrikulären Pausen, oft über mehrere Sekunden.

*AV Block III°, kompletter AV Block:* gekennzeichnet durch vollständige Blockierung der Reizleitung zwischen Vorhöfen und Ventrikeln, wobei die Vorhöfe meistens einem Sinusrhythmus folgen, während die Ventrikel sich vollkommen unabhängig nach einem langsamen AV Knoten- oder ventrikulären Ersatzrhythmus richten.

Die möglichen, z.T. reversiblen, Ursachen für einen kompletten AV Block sind vielfältig. Die bedeutendsten sind: Koronare Herzkrankheit, Medikamentennebenwirkungen (insbesondere Digitalis, Betablocker, Kalziumantagonisten, Antiarrhythmika), Infektionen (Endokarditis, Borreliose, Diphtherie), metabolische/endokrine Störungen (Hyperkaliämie, Hypermagnesiämie, Hypothyreose, Nebenniereninsuffizienz), autonome Regulationsstörungen (vasovagale Reaktionen, hypersensitiver Karotissinus), kongenitale Herzerkrankungen und Kardiomyopathien inflammatorischer oder infiltrativer (Amyloidose, Sarkoidose, Hämochromatose) Genese und degenerative Erkrankungen des Reizleitungssystems. Die klinische Symptomatik bei allen Bradykardien zeigt sich als Palpitationen, verminderte Leistungsfähigkeit, Schwindel, Präsynkopen oder Synkopen. Bei totalem AV Block, der – ablationsbedingt oder spontan – bei den im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten vorliegt, ist die elektrische Stimulation des Herzens mittels Schrittmachertherapie weltweit seit Jahrzehnten Goldstandard. Systemwahl und Stimulationsmodus erfolgen stets unter Berücksichtigung von Art und Häufigkeit der zu Grunde liegenden Rhythmusstörung, kardialer und anderer Begleiterkrankungen, Hämodynamik, Medikation, Alter und Prognose des Patienten. Bei vorhandenem Sinusrhythmus werden in der Regel Zweikammersysteme, bei permanentem AF Einkammersysteme implan-

tiert. In den meisten Zentren werden die Vorhofelektrode im rechten Vorhofohr und die Ventrikelsonde im rechtsventrikulären Apex implantiert.

### **1.7 „Abladieren und Stimulieren“ Konzept**

Das Konzept der AV Knoten Ablation beruht auf der Zerstörung des reizleitenden Gewebes in dieser Region. Durch den entstehenden AV Block III° ist dieser Eingriff nur in Kombination mit der Implantation eines Herzschrittmachers möglich. Als Folge der AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation kommt es zu einer Regularisierung des Pulses bei fortbestehendem AF. Trotz der Fortschritte auf dem Gebiet der pharmakologischen und insbesondere der katheterinterventionellen Rhythmuskontrolle hat die „Abladieren und Stimulieren“ Strategie auch heute noch ihren Platz in der Therapie des symptomatischen Vorhofflimmerns. Aufgrund der Irreversibilität des Eingriffs mit Induktion einer permanenten Schrittmacherpflichtigkeit und möglicher Herzinsuffizienz wird sie derzeit nur bei ansonsten therapierefraktärem und symptomatischem AF empfohlen (Camm et al., 2010).

#### **1.7.1 Prinzip und Methodik**

Die erste Katheterablation des menschlichen AV Knotens erfolgte 1982 durch Scheinman bei fünf Patienten zur Kontrolle von therapierefraktärem AF. Bei allen Patienten wurde die komplette AV Blockierung mit einer nachfolgenden Herzfrequenz von  $38 \pm 10$  Schlägen pro Minute erreicht. Ein Patient verstarb sechs Wochen nach der Ablationsbehandlung plötzlich, autopsisch wurden eine biventrikuläre Hypertrophie und Dilatation festgestellt. Die übrigen Patienten zeigten, auch bei Folgekontrollen bis zu 12 Monaten postinterventionell, eine regelrechte Schrittmacherfunktion bei komplettem AV Block (Scheinman et al., 1982). Die frühen Katheterablationen wurden unter Pheno-barbitalnarkose mittels einer Serie von R-Zacken synchronen Gleichstromapplikationen über einen mit einem externen Standard-Defibrillator verbundenen Katheter durchgeführt. Ende der 80er Jahre wurde die Gleichstromablation zu Gunsten eines thermischen Verfahrens, der Radiofrequenzablation mit Hochfrequenzstromapplikation, verlassen. Die dabei verwendeten Frequenzen zwischen 300 und 30000 kHz bilden mit leichter Zeitverzögerung Widerstandswärme im Gewebe; bei Temperaturen  $>55^\circ \text{C}$  entstehen Gewebsnekrosen. Mit dem verbesserten neuen Verfahren waren Narkosen nicht mehr erforderlich und vor allem ergab sich eine deutlich bessere Steuerbarkeit mit hocheffek-

tiver Durchtrennung des spezifischen Erregungsleitungsgewebes. Diese Verbesserung führte zu einer Erweiterung der Indikation auch auf Patienten ohne lebensbedrohliche, aber mit klinisch hoch symptomatischen, medikamentös therapierefraktären atrialen Tachykardien (Hindricks et al., 1993; Langberg et al., 1989; Morady et al., 1993; Morady et al., 1997; Olgin et al., 1993). Die Ablation erfolgt als Kombinationseingriff unter passagerem Schrittmacherschutz und – bei Erreichen einer anhaltenden AV Blockierung – unmittelbarer Implantation des permanenten Schrittmachers (Betts, 2008; Olgin et al., 1993). Gravierende unerwünschte Wirkungen waren in der Anfangsphase der Katheterablationen nicht bekannt. Das Risiko anfänglich beschriebener letal verlaufener Bradykardie induzierter Torsades-de-pointes-Tachykardien konnte durch eine passagere Erhöhung der Schrittmacherfrequenz für vier bis 12 Wochen nach Eingriff erfolgreich ausgeschaltet werden (Geelen et al., 1997). Ebenfalls unbekannt und erst in der Langzeitbeobachtung evident, waren die potentiellen im Kapitel 1.7.2 näher beschriebenen Probleme einer vermehrten Manifestation von AF und der linksventrikulären Funktionsminderung unter permanenter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (RVP).

### **1.7.2 Auswirkungen auf Lebensqualität und Herzinsuffizienz**

Verschiedene Studien zum Einfluss des „Abladieren und Stimulieren“ Verfahrens auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten dokumentierten übereinstimmend positive Ergebnisse, insbesondere eine Verbesserung des klinisch-funktionellen Status, am ehesten durch die erreichte Frequenzsenkung und Regularisierung der Ventrikelaktionen. Beispielsweise wurden in einer kleineren, zunächst nur für einen kurzen Beobachtungszeitraum angelegten, später erweiterten, Studie initial 23 hoch symptomatische Patienten mit medikamentös refraktärem AF für eine „Abladieren und Stimulieren“- vs. alleinige Schrittmachertherapie randomisiert. Der Therapieerfolg wurde 15 Tage postinterventionell – wie in Tabelle 4 dargestellt – in Form einer Punkteskala von 0 (keine Beschwerden) bis 10 (Maximalscore) angegeben.

	Palpitationen	Ruhe- dyspnoe	Belastungs- dyspnoe	Belastungs- intoleranz	Allgemeine Schwäche
Ablationsgruppe vor Ablation	6,6 ± 3,0	3,2 ± 3,6	6,5 ± 2,8	6,3 ± 2,1	5,7 ± 3,0
Ablationsgruppe nach Ablation	0,5 ± 0,8 (-92 %)*	0,7 ± 1,2 (-79 %) <sup>n.s.</sup>	2,3 ± 1,9 (-65 %)**	2,9 ± 1,5 (-54 %) <sup>#</sup>	1,9 ± 1,7 (-67 %) <sup>##</sup>
Schrittmachergruppe vor Implantation	7,1 ± 2,0	3,5 ± 3,5	6,5 ± 2,6	5,2 ± 2,1	5,2 ± 2,9
Schrittmachergruppe nach Implantation	4,5 ± 2,4 (-37 %) <sup>n.s.</sup>	2,1 ± 2,7 (-40 %) <sup>n.s.</sup>	(4,6 ± 2,4 (-30 %) <sup>n.s.</sup>	4,3 ± 2,5 (-17 %) <sup>n.s.</sup>	3,6 ± 2,9 (-31 %) <sup>n.s.</sup>

\*p=0,004; <sup>n.s.</sup>=nicht signifikant; \*\*p=0,03; <sup>#</sup>p=0,005; <sup>##</sup>p=0,02

**Tab. 4:** Symptomänderung bei Patienten mit Vorhofflimmern 15 Tage nach „Abladieren und Stimulieren“ (n=22) vs. alleinige Schrittmachertherapie (n=11) (nach Brignole et al., 1994)

Von weiteren 22, später in diese Studie integrierten und nach dem „Abladieren und Stimulieren“ Konzept therapierten, Patienten waren 14 (64 %) vor Ablation und nur noch drei (14 %) nach Ablation in NYHA Klasse ≥3 (Brignole et al., 1994). Vergleichbar günstige klinisch-funktionelle Ergebnisse berichteten Fitzpatrick et al. (1996) und Brignole et al. (1997). Eine weitere Studie, in der alleinige Pharmakotherapie mit dem „Abladieren und Stimulieren“ Konzept mit VVIR Schrittmachern verglichen wurde, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz und chronischem AF die AV Knoten Ablation zur Symptomkontrolle effektiver und besser ist als eine Pharmakotherapie mit Antiarrhythmika, einschließlich Amiodaron, Digitalis, β-Blocker und/oder Calciumantagonisten (Brignole et al., 1998).

Über eine mögliche Assoziation zwischen chronischer RVP und dem Neuauftreten/Progression von AF wurde in mehreren Studien übereinstimmend berichtet. Brignole et al. (1997) dokumentierten bei AF Patienten mit AV Knoten Ablation und DDDR Schrittmacherimplantation im Vergleich zu Patienten mit pharmakologischer Behandlung häufigere AF Episoden. Auch war die Anzahl der Patienten mit permanentem AF in der Ablationsgruppe höher als in der Gruppe mit pharmakologischer Therapie. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Arbeitsgruppen (Gillis et al., 2000; Willems et al., 2003). In einer post hoc-Analyse der „MOST“ Studie (Mode Selection Trial), die Schrittmacherpatienten mit einem Sinusknotensyndrom untersuchte, wurde über einen Anstieg



der AF Häufigkeit um etwa 1 % pro 1 % kumulierter Kammerstimulation berichtet (Sweeney et al., 2003). Die Auswirkungen des „Abladieren und Stimulieren“ Konzepts auf die linksventrikuläre Funktion und Zeichen einer neu auftretenden und/oder zunehmenden Herzinsuffizienz werden in der Literatur nach wie vor unterschiedlich beurteilt. In der „APT“ Studie (Ablate and Pace Trial) mit Einschluss von 156 Patienten aus 16 amerikanischen Zentren wurden 12 Monate nach Ablation sowohl eine verbesserte Lebensqualität als auch eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), insbesondere bei Patienten mit initial reduzierter linksventrikulärer Funktion dokumentiert (Kay et al., 1998). Weitere frühe Arbeiten berichteten sämtlich über positive Ergebnisse des „Abladieren und Stimulieren“ Therapiekonzepts mit u. a. abnehmender Häufigkeit kardialer Dekompensationen, gebesserten echokardiographischen Parametern der linksventrikulären Funktion und besseren Belastungstests (Fitzpatrick et al., 1996; Rodriguez et al., 1993; Scheinman, 1998; Takahashi et al., 2003; Twidale et al., 1993; Twidale et al., 1998b). Die meisten Studien beobachteten allerdings kleinere Kollektive bei kurzer Nachbeobachtungsdauer und fehlender Randomisierung. In der Folgezeit berichteten verschiedene Autoren über den negativen Einfluss der permanenten RVP auf die LVEF durch das Neuauftreten einer schrittmacherinduzierten ventrikulären Desynchronisation mit Verlust der koordinierten Kontraktion zwischen linksventrikulären Segmenten und postsystolischer Kontraktion ausgehnter Myokardareale. Die langfristigen Auswirkungen dieser Kontraktionsstörung wurden in einer Studie über die Effekte einer langjährigen permanenten Schrittmacherbehandlung bei 23 erwachsenen Patienten mit kongenitalem totalen AV Block und DDD Schrittmacherimplantation untersucht. Diese wurden echokardiographisch und mit symptomlimitierter Fahrradergometrie vor und wenigstens fünf Jahre nach Schrittmacherimplantation untersucht und ihre Ergebnisse mit denen von 30 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Nach  $10 \pm 3$  Jahren RVP zeigten die Patienten mit AV Block ein signifikant größeres Ausmaß linksventrikulärer Asynchronie mit verzögerter longitudinaler Kontraktion und Kontraktionsverzögerung zwischen septaler und posteriorer Wand. Bei diesen Patienten fand sich eine signifikante Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung im Vergleich zu den gesunden Studienteilnehmern (Thambo et al., 2004). Hierzu korrelierende Daten finden sich in einer weitgehend echokardiographisch geprägten Studie, in der Tops et al. (2006) 55 für das „Abladieren und Stimu-

lieren“ Konzept evaluierte Patienten mit initial erhaltener LVEF und ungestörter linksventrikulärer Funktion im Mittel  $3,8 \pm 1,7$  Jahre nachbeobachteten. Alle Patienten hatten eine rechtsapikale Ventrikelsonde erhalten. Die initial niedrig-normale septal-posteriore Wandbewegungsverzögerung von im Mittel  $63 \pm 31$  ms hatte bei der Nachuntersuchung bei 27 Patienten (49 %) auf im Mittel  $121 \pm 64$  ms zugenommen und wurde als Ausdruck einer neu aufgetretenen linksventrikulären Desynchronisation gewertet. Tabelle 5 zeigt die zu dem Vorhandensein einer Desynchronisation korrelierende Verschlechterung der NYHA Klassifikation, Tabelle 6 die durch den gestörten Kontraktionsablauf bedingten ungünstigen Auswirkungen auf linksventrikuläre Diameter und Funktionsparameter.

	NYHA Klasse vor Ablation	NYHA Klasse bei Kontrolle
Desynchronisation vorhanden	$1,8 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,7^*$
Keine Desynchronisation	$1,7 \pm 0,7$	$1,4 \pm 0,5^*$

\*p <0,05

**Tab. 5:** NYHA Funktionsklasse bei Patienten mit und ohne ventrikuläre Desynchronisation (nach Tops et al., 2006) NYHA=New York Heart Association

Linksventrikuläre Parameter	Desynchronisation vorhanden (n = 27)	Keine Desynchronisation (n = 28)
LVEF (%)		
Studienbeginn	$48 \pm 7$	$49 \pm 6$
Kontrolluntersuchung	$43 \pm 7$ p <0,05	$49 \pm 8$ p=n.s.
LVEDV (ml)		
Studienbeginn	$116 \pm 39$	$119 \pm 46$
Kontrolluntersuchung	$130 \pm 52$ p <0,05	$121 \pm 31$ p=n.s.
LVESV (ml)		
Studienbeginn	$62 \pm 26$	$61 \pm 25$
Kontrolluntersuchung	$75 \pm 35$ p <0,05	$62 \pm 19$ p=n.s.
LVEDD (cm)		
Studienbeginn	$5,3 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,6$
Kontrolluntersuchung	$5,6 \pm 0,7$ p <0,05	$5,3 \pm 0,4$ p=n.s.

**Tab. 6:** Linksventrikuläre Parameter vor und nach permanenter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (nach Tops et al., 2006)

LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDV=linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV=linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; n.s.=nicht signifikant

## 1.8 Fragestellung der Arbeit

Das Konzept der AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation stellt noch immer eine leitliniengerechte Methode zur effektiven Frequenzkontrolle bei Patienten mit symptomatischem und darüber hinaus therapierefraktärem AF dar. Limitiert wird dieses Procedere durch die mögliche Ausbildung einer Herzinsuffizienz in Folge der dauerhaften rechtsventrikulär-apikalen Schrittmacherstimulation. Darüber hinaus entwickelt sich permanentes AF in der Mehrzahl der Fälle nach AV Knoten Ablation. Der Einfluss von AF auf die Herzinsuffizienz bei Patienten mit kontinuierlicher RVP wurde bisher nicht untersucht. Da chronisches AF die Morbidität und Mortalität insbesondere bei herzinsuffizienten Patienten steigert, ist ein negativer Effekt auf die Herzinsuffizienz auch bei Patienten mit permanenter Schrittmacherstimulation und erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion denkbar. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden klinische Zeichen der Herzinsuffizienz von Patienten, die sich einer AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation aufgrund von therapierefraktärem, hoch symptomatischem AF unterzogen hatten, im langfristigen Verlauf untersucht. Als Kontrollgruppe dienten Patienten, die einen Herzschrittmacher aufgrund eines spontanen AV Blocks dritten Grades erhalten hatten. Im Einzelnen lauteten die Fragestellungen der Arbeit:

- 1. Wie wirkt sich die AV Knoten Ablation mit konsekutiver Schrittmacherimplantation im langfristigen Verlauf auf die Herzinsuffizienz aus?*
- 2. Welchen Einfluss hat Vorhofflimmern auf klinische, echokardiographische und biochemische Herzinsuffizienzparameter bei Patienten mit permanenter rechts-apikaler Schrittmacherstimulation?*

## 2 Patienten und Methodik

### 2.1 Studienaufbau

Zur Patientenrekrutierung wurden im Sommer 2009 die Datensätze der Datenbank für Elektrophysiologische Untersuchungen der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Bonn durchgesehen. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 100 konsekutiven Patienten (51 Frauen; mittleres Alter bei Ablation  $64 \pm 11$  Jahre) mit therapierefraktärem AF, die sich im Zeitraum Januar 1990 bis Oktober 2006 einer erfolgreichen AV Knoten Ablation nach dem „Abladieren und Stimulieren“ Konzept in der Universitätsklinik unterzogen hatten. Spätere Eingriffe wurden nicht berücksichtigt, da ab diesem Zeitpunkt bei zunehmender Zahl von Pulmonalvenenablationen nur noch sehr vereinzelt die AV Knoten Ablation erfolgte und zudem eine Nachbeobachtungszeit von weniger als drei Jahren als zu kurz für eine Beurteilung angesehen wurde. Alle Patienten wurden telefonisch und/oder brieflich kontaktiert und über Art und Umfang der Nachuntersuchung informiert. Bei 10 von 22 zwischenzeitlich verstorbenen Patienten waren auch bei Rücksprache mit Angehörigen und/oder behandelnden Ärzten sowie Rückfragen bei Standesämtern keinerlei nähere Angaben zu den Todesursachen zu eruieren, insbesondere konnte nicht geklärt werden, ob eine kardiale Ursache vorlag. Lediglich acht der verbliebenen 78 Patienten lehnten eine Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen ab. Alle übrigen Patienten waren prinzipiell zur Teilnahme bereit, konnten dies aber nicht immer umsetzen. Der häufigste Grund für die Nichtteilnahme waren die bei fortgeschrittenem Lebensalter zum Teil als sehr gravierend geschilderten degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparats, u.a. mit Rollstuhlpflichtigkeit. Als unüberwindbares Hindernis angegeben wurde auch die große Entfernung zwischen dem jeweils aktuellen Patientenwohnort und Bonn, u.a. an der dänischen Grenze oder Domizile im Süden Deutschlands. Insgesamt konnten, wie in Abbildung 3 dargestellt, 42 Patienten dieser Gruppe nachuntersucht werden.

100 Patienten nach „Abladieren und Stimulieren“
---

22 verstorben

- Herzinsuffizienz (n=5)
- Schlaganfall/cerebrale Blutung (n=3)
- Krebserkrankung (n=2)
- Altersschwäche (n=2)
- keine näheren Angaben zur Todesursache (n=10)

5 unauffindbar

18 keine Teilnahme möglich

- schwere extrakardiale Erkrankung (n=15)
- Wohnortwechsel (n=3)

5 Aufrüstung auf ein biventrikuläres Schrittmachersystem

8 Teilnahme ohne Begründung abgelehnt

42 Studienteilnehmer
----------------------

**Abb. 3:** Studienausfälle in der Ablationsgruppe

Die Vergleichsgruppe rekrutiert sich aus Patienten, die bei klassischer Indikation eines „spontanen“ bzw. „intrinsischen“ AV Blocks III° ein Schrittmachersystem erhalten haben. Anlässlich ihres routinemäßigen Nachuntersuchungstermins in der Schrittmacher Ambulanz der Medizinischen Klinik II der Universität Bonn wurden 33 Patienten (15 Frauen, mittleres Alter bei Schrittmacherimplantation  $51 \pm 18$  Jahre) telefonisch und/oder brieflich kontaktiert und analog zu den Patienten der Ablationsgruppe über die vorgesehenen ergänzenden Untersuchungen (s.u.) informiert. Alle 33 angesprochenen Patienten gaben ihre Einwilligung zur Studienteilnahme. Die Untersuchungen erfolgten im Zeitraum Oktober 2009 bis Mai 2010.

## **2.2 Patientenbezogene Variablen**

Die Basisdaten wurden sämtlich den Krankenakten entnommen. Bei allen Patienten waren Angaben über die funktionelle Leistungsfähigkeit entsprechend der NYHA Klassifikation, die individuelle Rhythmusanamnese, die Parameter der transthorakalen Echokardiographie vor Ablation ebenso wie das Ablationsprotokoll und Informationen zur Schrittmacherimplantation verfügbar. Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden durchgeführt: Blutdruckmessung in Ruhe, 12-Kanal Ruhe EKG, Schrittmacherabfrage einschließlich – soweit vorhanden – Analyse des Arrhythmiespeichers, transthorakale Echokardiographie, Sechs-Minuten Gehstest (6MWT), Laboruntersuchungen (s. Kapitel 2.2.2). In einem individuell konzipierten Fragebogen erfolgten Angaben bezüglich der aktuellen Anamnese, Anzahl der stationären Krankenhausbehandlungen wegen Herzinsuffizienz, aktueller NYHA Funktionsklasse und gegenwärtiger Pharmakotherapie. Die Patienten mit AV Knoten Ablation wurden ergänzend gebeten, mittels einer dreiteiligen Skala (positiv/negativ/unverändert) den individuellen Langzeiterfolg dieser Therapieform zu bewerten.

### **2.2.1 Ablation des AV Knotens und Schrittmacherimplantation**

Die Radiofrequenzablationen des AV Knotens waren transvenös in Standardtechnik (Betts, 2008; Olgin et al., 1993) durchgeführt worden unter Verwendung eines quadripolaren Ablationskatheters unterschiedlicher Hersteller, jeweils mit 4 mm Spitze, Temperatur gesteuert mit einem Grenzwert von in der Regel 60° C und 50 Watt. Abweichend von der Standardtechnik war lediglich bei drei Patienten ein transaortaler linksseitiger Zugang erforderlich, um die komplette AV Blockierung zu erreichen. Patienten mit permanentem AF erhielten ein frequenzadaptives Einkammerschrittmachersystem (VVIR), Patienten mit intermittierendem Sinusrhythmus erhielten einen frequenzadaptiven Zweikammerschrittmacher (DDDR). Die ventrikuläre Stimulationssonde wurde hierbei jeweils in den Apex des rechten Ventrikels, die atriale Sonde in das rechte Herzohr implantiert. Für einen Zeitraum von vier bis sechs Wochen nach Ablation wurde die untere Stimulationsfrequenz auf 80–90 Schläge pro Minute programmiert, um Bradykardie induzierte maligne ventrikuläre Arrhythmien zu verhindern (Geelen et al., 1997).

### 2.2.2 Laboruntersuchungen

Bei allen Patienten erfolgte die venöse Abnahme von Nüchternblut mit unmittelbarer Verarbeitung der Proben, wobei im Institut für Klinische Chemie und Pharmakologie der Universität Bonn folgende Parameter bestimmt wurden: Elektrolyte, Blutbild, Cystatin C, Kreatinin, Leberenzyme, Prothrombin Zeit/INR, Glukose, hs-CRP, NT-proBNP, 25-Hydroxy-Vitamin D.

Wegen des prädiktiven Wertes einer Albuminurie für eine – künftige – Herzinsuffizienz erfolgte ergänzend die Bestimmung des Mikroalbumins im Urin aus einer Spontanurinprobe (Gerstein et al., 2001). Ein Wert  $<30$  mg/l entsprach einem Normalbefund. Die nephelometrische Bestimmung erfolgte mit dem BN ProSpec Gerät der Firma Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn.

Zur Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos steht in der klinischen Praxis aktuell eine Vielzahl von Biomarkern mit potentiell prädiktivem Wert zur Verfügung. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Quantität unselektiert eingesetzter korrelierender Marker nicht zur Verbesserung der individuellen Risikoeinschätzung beiträgt. Anlässlich einer Routineuntersuchung von 3209 Patienten der Framingham Heart Studie wurden die folgenden 10 Biomarker bestimmt: CRP, BNP, NT-proBNP, Aldosteron, Renin, Fibrinogen, D-Dimer, Plasminogenaktivator Inhibitor Typ1, Homocystein und Albumin-Kreatinin Quotient im Urin. Während der Nachbeobachtungszeit über im Mittel 7,4 Jahre verstarben 207 Studienteilnehmer, wobei 169 von ihnen ein erstmaliges kardiovaskuläres Ereignis erlitten. Den höchsten prädiktiven Wert für das Sterberisiko zeigte der Serumspiegel der natriuretischen Peptide, gefolgt vom Albumin-Kreatinin Quotienten im Urin. Der additive Einsatz weiterer Biomarker zur individuellen Risikoeinschätzung erbrachte keinen zusätzlichen Nutzen (Wang et al., 2004a; Wang et al., 2006). Dagegen kann – bei gleichzeitig größerem Vorhersagewert – die Anzahl der Parameter deutlich limitiert werden, wenn nicht korrelierende Biomarker unterschiedlicher Entstehungswege verwendet werden. Als verlässliche Parameter haben sich hier gezeigt: NT-proBNP als Indikator erhöhter myokardialer Wandspannung, Troponin als Ausdruck myokardialer Schädigung, Cystatin C als repräsentative Größe renaler Funktion und CRP als Marker inflammatorischen Geschehens (Wang, 2010). Mit Ausnahme von Troponin wurden diese Marker in der vorliegenden Studie bei allen Patienten untersucht.

Zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden sowohl Kreatinin als auch Cystatin C bestimmt. Die häufigste aber insbesondere von Muskelmasse und Lebensalter abhängige Methode zur Beurteilung der Nierenfunktion ist die Bestimmung des Serumkreatinins. Bei Cystatin C entfällt diese Abhängigkeit ebenso wie die Beeinflussbarkeit durch Lebererkrankungen und Nahrungsgewohnheiten. Cystatin C wird von fast allen kernhaltigen Zellen synthetisiert und zählt zu den Cysteinprotease Inhibitoren. Als kleines Protein wird Cystatin C vollständig glomerulär filtriert, tubulär reabsorbiert und katabolisiert. Mit der Einschränkung, dass Cystatin C vermehrt bei Rauchern, Hyperthyreose (vermindert bei Hypothyreose) und Glukokortikoidtherapie gebildet wird, ist es somit ein äußerst zuverlässiger Marker der Nierenfunktion.

Hochsensitives CRP (hs-CRP) wurde untersucht, da systemische inflammatorische Aktivität und erhöhter oxydativer Stress mit manifestem AF vergesellschaftet sind und eine Rolle bei der Entstehung und Perpetuierung von AF spielen können (Asselbergs et al., 2005; Engelmann und Svendsen, 2005; Issac et al., 2007; Schnabel et al., 2010). Die Bestimmung erfolgte mit einem hochsensitiven, vollautomatischen nephelometrischen Immunoassay (hs-CRP Flex reagent cartridge, Firma Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn).

Als potenter Biomarker neurohumoraler Aktivierung mit hohem prädiktiven Wert im Rahmen einer Herzinsuffizienz wurde NT-proBNP (N-terminales Fragment des pro B-Typ natriuretischen Peptids) bestimmt. In der „GUSTO-IV“ Studie (The Global Utilization of Strategies To Open Occluded arteries), die 7800 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) einschloss, konnte bei 6809 Patienten eine NT-proBNP Bestimmung durchgeführt werden. Dabei zeigte sich eine unabhängige Relation von NT-proBNP mit klinischen Faktoren, die eine myokardiale Schädigung oder Dysfunktion anzeigten. NT-proBNP stellt somit eher eine Kenngröße allgemein eingeschränkter Herzleistung als nur die einer systolischen Dysfunktion dar und ist bei Herzerkrankungen mit oder ohne Symptome erhöht. In der „GUSTO-IV ACS“ Studie erwiesen sich erhöhte NT-pro BNP Werte als bester unabhängiger Prädiktor für Einjahresmortalität. Nach einem Jahr zeigte sich eine Mortalität von 0,4 % im Bereich der nur leicht erhöhten NT-proBNP Werte, jedoch ein exponentieller Anstieg auf 27,1 % in der Gruppe mit den höchsten Werten (Jernberg et al., 2004). Zudem zeigte die „HOPE“ Studie (Heart Outcomes Prevention Evaluation),



dass NT-proBNP als einziger Biomarker prognostische Information liefert, die über die im klinischen Alltag genutzten Risikofaktoren hinausgeht (Blankenberg et al., 2006).

BNP (brain natriuretic peptide) wurde erstmals 1988 im Schweinehirn nachgewiesen. BNP ist ein Polypeptid, das durch enzymatische Spaltung des aus 108 Aminosäuren bestehenden Vorläufermoleküls Pro-BNP in ein C- und ein N-terminales Fragment entsteht. Das C-terminale Fragment mit 32 Aminosäuren ist das biologisch aktive BNP, während das N-terminale Fragment mit 76 Aminosäuren das biologisch inaktive NT-proBNP darstellt (Sudoh et al., 1988). Obwohl die weitere Forschung gezeigt hat, dass der wesentliche Anteil dieses Peptids dem Myokard entstammt, blieb das "B", das wegen seines Erstentdeckungsortes zunächst für „Brain“ stand, erhalten und wird heute stattdessen als Abkürzung für „B-Type“ verwandt. BNP und NT-proBNP werden in beiden Atrien und Ventrikeln vorwiegend von Kardiomyocyten produziert, aber auch andere kardiale Zellarten, insbesondere Kardiofibroblasten, tragen zur Synthese bei. Systemische BNP Wirkungen sind Vasodilatation, Steigerung der Diurese und Natriurese sowie Hemmung des Sympathikus und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Martinez-Rumayor et al., 2008). Niedrige Serumkonzentrationen schließen eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit aus, sodass die Empfehlung zur Bestimmung dieses nicht-invasiven Markers Eingang in die Leitlinien der ESC von 2008 für die Diagnose und Behandlung der Herzinsuffizienz gefunden hat (Dickstein et al., 2008). Die Bestimmung ist gleichermaßen geeignet zur Diagnosestellung, prognostischen Einschätzung, Verlaufs- und Therapiekontrolle kardialer Erkrankungen, als auch zur differentialdiagnostischen Abklärung nicht kardialer Dyspnoe. Auch konnte ein hoher negativer prädiktiver Wert bei der Diagnostik der isolierten diastolischen Dysfunktion gezeigt werden. Die Höhe des NT-proBNP Serumspiegels erwies sich als konkordant zum Schweregrad der diastolischen Dysfunktion, wobei die Werte eng mit dem invasiv ermittelten linksventrikulären Füllungsdruck korrelierten (Tschöpe et al., 2005). Zu berücksichtigen ist jedoch, dass nicht nur eine reduzierte LVEF resp. kardiale Dysfunktion Ursache erhöhter Serumspiegel sein kann, sondern dass Einflussgrößen wie Alter, Geschlecht, linksventrikuläre Hypertrophie, Tachykardie, Myokardischämie, Hypoxie, Leberzirrhose, Sepsis, Hyperthyreose, Malignome, cerebrale Ereignisse und vor allem eine eingeschränkte Nierenfunktion, einschließlich Dialysebehandlung, zu verstärkter Aktivierung der natriuretischen Peptide führen. Hingegen kann Adipositas ebenso wie die Behandlung mit

ACE-Hemmern, Angiotensin-Rezeptorblockern und Diuretika die Serumkonzentration vermindern (Dickstein et al., 2008). Durch seine längere Halbwertszeit, die größere in-vitro-Stabilität und eine nahezu fehlende Tagesrhythmik eignet sich NT-proBNP besser zur Analyse als BNP. Bei allen Patienten dieser Studie erfolgte die Bestimmung der NT-proBNP Konzentrationen mit dem Chemilumineszenz Sandwich Immunoassay (PBNP Flex reagent cartridge, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn). Für Männer und Frauen unter 75 Jahren liegt der alterskorrigierte Referenzbereich bei  $\leq 125$  pg/ml, über 75 Jahren bei  $\leq 450$  pg/ml.

### 2.2.3 Echokardiographie

Die Echokardiographie ist der Goldstandard in der Diagnostik der Herzinsuffizienz und/oder kardialen Dysfunktion. Die ständig erweiterte und verbesserte Technik der Echokardiographie als nicht invasives bildgebendes Verfahren ermöglicht die rasche und unproblematische Darstellung von Anatomie und Funktionsweise des Herzens. Für die globale und regionale Funktionsanalyse der Ventrikel, Vorhöfe und Herzklappen wurden in der vorliegenden Arbeit folgende Parameter berücksichtigt:

*Diastolische Dicke des interventrikulären Septums (IVSD)*

normal: 0,6 bis 1,1 cm (Harrison Manual of Medicine, 2009)

*Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)*

normal: 3,6 bis 5,4 cm (Harrison Manual of Medicine, 2009)

*Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, (LVEF); biplan nach Simpson*

normal:  $\geq 55$  % (Schiller et al., 1989)

*Linksatrialer Durchmesser*

normal: 2,3 bis 3,8 cm (Harrison Manual of Medicine, 2009)

*Verhältnis des frühdiastolischen Mitraleinstroms  $E$  zur frühdiastolischen Exkursion des Mitralklappenannulus  $E'$  ( $E/E'$  Ratio)*

bis 8 cm/s=keine, bis 15 cm/s=Grad I, >15 cm/s=Grad II einer eingeschränkten diastolischen Ventrikelfunktion. Diese Werte korrelieren gut mit dem invasiv zu messenden Pulmonalkapillarverschlussdruck (Nagueh et al., 2009)

*Systolische Longitudinalbewegung der Trikuspidalklappenebene (TAPSE)*

≥2 cm=normale systolische rechtsventrikuläre Funktion (Tamborini et al., 2007)

*Rechtsventrikuläre Globalfunktion (Tei Index)*

normal: ≤0,49; prognostisch ungünstig >0,55 (Tei et al., 1995; Tei et al., 1996b)

*Systolischer Pulmonalarteriendruck (SPAP)*

normal: <30 mm Hg - in Ruhe (Galié et al., 2009)

*Herzklappenstatus*

Beurteilung der Funktion von Aorten-, Pulmonal-, Mitral- und Trikuspidalklappe

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von erfahrenen Untersuchern durchgeführt, denen die Patienten bezogenen Basischarakteristika nicht bekannt waren. Die Untersuchungen erfolgten jeweils in Linksseitenlage und wurden mit den Ultraschallgeräten General Electrics Vivid 7 Dimension (GE Healthcare, München) und/oder Philips Medizinsysteme iE33 (Philips Healthcare, Hamburg) durchgeführt.

#### **2.2.4 Sechs-Minuten Gehstest**

Dieser Belastungstest ist geeignet zur objektiven Evaluierung von Leistungsfähigkeit und Anstrengungssymptomen wie Luftnot und Ermüdung. Aufgrund der guten Korrelation zwischen Gehstrecke und ergometrisch ermittelter Leistungsfähigkeit wird er in verschiedenen größeren Studien als einfach auszuführender und reproduzierbarer Test zur Einschätzung der submaximalen Leistungsfähigkeit genutzt. So erwies sich der Test als sicheres und einfaches klinisches Instrument starker und unabhängiger Vorhersagekraft für Morbidität und Mortalität bei 898 nach dem Zufallsprinzip aus dem Gesamtkollektiv der „SOLVD“ Studie (Studies of Left Ventricular Dysfunction) ausgewählten Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion (Bittner et al., 1993). In einem Nebenarm der

„RESOLVD“ Pilotstudie (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) zur Evaluierung des Effekts von Candesartan, Enalapril und Metoprolol auf die LVEF bei 768 symptomatischen Patienten mit Herzinsuffizienz wurden zum Ausgangszeitpunkt, sowie nach 18 und 43 Wochen, Neurohormone bestimmt, die Lebensqualität erfragt und ein 6MWT durchgeführt (Demers et al., 2001). Eine verwertbare Aussage des Gehstests konnte auch in einer Gruppe von 24 Patienten mit frequenzadaptivem Schrittmachersystem gezeigt werden. Die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck korrelierten ebenso wie die in sechs Minuten absolvierte Gehstrecke signifikant mit den klinischen Parametern sowie der Sauerstoffaufnahme im zuvor geleisteten Laufbandtest (Pereira de Sousa et al., 2008). Eine Empfehlung zur Anwendung dieses Belastungstests findet sich in den „Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008“ (Dickstein et al., 2008). Da dieser Test im Wesentlichen Alltagsaktivitäten imitiert, ist er insbesondere für den älteren Menschen geeignet: „...since walking is a regular daily activity, the walking test may measure a patient’s ability to undertake the physically demanding activities of day-to-day life as opposed to laboratory exercise capacity“ (Guyatt et al., 1985). Zur Durchführung des Tests werden die Patienten aufgefordert, innerhalb von sechs Minuten zügigen Gehens die für sie größtmögliche Distanz über eine definierte Strecke auf ebener Fläche zurückzulegen. Der Untersucher bleibt während der gesamten Testzeit möglichst neutral und versucht nicht, den Patienten durch Worte oder Mitgehen zu motivieren; lediglich in festgelegten Intervallen informiert er über die absolvierte Rundenzahl und/oder noch verbleibende Testzeit (ATS Committee, 2002). Die Patienten bestimmen bei dieser Belastungsart selbst das Tempo und können den Test jederzeit wegen kardio-pulmonaler und/oder extrakardialer Erschöpfung bei weiter laufender Testzeit unterbrechen. Sie können sich, auch sitzend, erholen bis eine Fortsetzung des Tests möglich oder der Abbruch erforderlich ist; Pausen- bzw. Abbruchkriterien werden dokumentiert. Vor und nach dem Test wurden in der vorliegenden Untersuchung ergänzend die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung (perkutane Pulsoxymetrie) gemessen. Anstrengungsgefühl und Dyspnoe vor und nach dem Test wurden von den Patienten nach der Borg Skala eingeschätzt (Borg, 2004).

### 2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde durchgeführt mit dem SPSS 18.0 Software Paket (SPSS Inc., Chicago, IL). Stetige Variablen wurden ausgedrückt als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD). Der Vergleich zwischen zwei Gruppen erfolgte, je nach Art der Variablen bzw. Verteilungsmuster, mit dem Student's t-Test, Mann-Whitney-U-Test oder Fisher's exact Test. Vergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen wurden durch die Varianzanalyse (ANOVA) ermittelt. Gepaarte t-Tests wurden angewandt zum Vergleich wiederholter Messungen. Lineare Beziehungen zwischen zwei Variablen wurden bestimmt durch Berechnung des Pearson's Korrelationskoeffizienten. Uni- und multivariate Prädiktoren einer Herzinsuffizienz wurden bestimmt mit den Mitteln eines binären logistischen Regressionsmodells. Univariante Prädiktoren mit  $p < 0,1$  wurden in die multivariate Analyse einbezogen durch stufenweise Verwerfung der Kovariaten (Signifikanzschwellenwert von  $p < 0,05$ ). Abhängige Variablen waren der Anstieg der NYHA Klassifikation  $\geq 1$  während der Nachbeobachtungszeit, die Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion um mehr als 10 Prozentpunkte während der Nachbeobachtungszeit sowie NT-proBNP Werte  $> 1000$  pg/ml. Die multivariate Analyse für NT-proBNP wurde dadurch adjustiert, dass nur Patienten mit Kreatinin Werten  $< 1,4$  mg/dl eingeschlossen wurden. Die Variablen Alter, Geschlecht, Dauer rechtsapikaler Schrittmacherstimulation, paroxysmales AF, permanentes AF, LVEF, NYHA Funktionsklasse zum Ausgangszeitpunkt und die kardiale Medikation nach Ablation wurden als potenzielle Risikofaktoren angesehen. Multivariate Prädiktoren wurden durch Angabe des jeweiligen relativen Risikos (RR) und 95 % Konfidenzintervalls (KI) dargestellt. Als statistisch signifikant für alle Analysen wurde ein p-Wert  $< 0,05$  angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristika

In die Untersuchung einbezogen wurden 75 Patienten (mittleres Alter  $68 \pm 12$  Jahre, 39 Frauen). Von ihnen hatten sich 42 einer AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation unterzogen, die übrigen 33 Patienten hatten einen kompletten „intrinsic“ AV Block (iAVB) als Standardindikation für eine permanente Schrittmacherstimulation. Ein Patient jeder Gruppe wurde von der Analyse ausgeschlossen, da der Schrittmacher während der Nachbeobachtungsphase in externen Einrichtungen auf einen biventrikulären Schrittmacher aufgerüstet worden war. Zusätzlich wurde ein Patient der Ablationsgruppe wegen dekompensierter Aortenstenose ausgeschlossen. Die Patienten mit AV Knoten Ablation und jene mit spontanem AV Block unterschieden sich nicht signifikant bezüglich ihrer demographischen Variablen und ihrer internistischen Krankheitsgeschichte. Zum Ausgangszeitpunkt erhielten 82,5 % der Patienten der Ablationsgruppe und alle Patienten der Gruppe mit intrinsicem AV Block einen Zweikammerschrittmacher. Die systolische linksventrikuläre Funktion war in allen Fällen erhalten, wobei keiner der Patienten zum Ausgangszeitpunkt eine LVEF  $<45$  % aufwies. Entsprechend den Ergebnissen der Schrittmacherabfrage war bei der Kontrolluntersuchung der Anteil an RVP in beiden Gruppen vergleichbar. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 7 dargestellt.

	<b>AV Knoten Ablation n=40</b>	<b>Intrinsic AV Block n=32</b>	<b>p-Wert</b>
Alter bei Studienaufnahme (Jahre)	$69 \pm 11$	$67 \pm 14$	0,48
Weibliches Geschlecht	23 (57,5%)	14 (43,8%)	0,34
Nachbeobachtungsdauer (Jahre)	$9 \pm 4$	$16 \pm 9$	$<0,001$
LVEF zum Ausgangspunkt (%)	$58,8 \pm 5,9$	$58,1 \pm 4,9$	0,62
Häufigkeit der Ventrikelstimulation (%)	$99,1 \pm 2,7$	$98,0 \pm 5,3$	0,28

**Tab. 7:** *Patientencharakteristika*

LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bezüglich der Medikation zeigte sich zum Ende der Nachbeobachtung bei den Patienten mit AV Knoten Ablation ein Rückgang der Verordnung von Klasse I und Klasse III Antiarrhythmika, während die Diuretikaaufnahme zugenommen hatte (Tabellen 8 und 9).

	<b>AV Knoten Ablation n=40</b>	<b>Intrinsischer AV Block n=32</b>	<b>p-Wert</b>
Betablocker	50,0 %	40,6 %	0,48
ACE Inhibitor oder ARB	40,0 %	31,3 %	0,47
Diuretika	35,0 %	15,6 %	0,11
Antiarrhythmika (Klasse I oder III)	27,5 %	3,1 %	<0,01
Digitalis	13,0 %	0	0,06

**Tab. 8:** *Medikation zum Ausgangszeitpunkt*

ACE=Angiotensin-converting Enzym; ARB=Angiotensin Rezeptor-Blocker

	<b>AV Knoten Ablation n=40</b>	<b>Intrinsischer AV Block n=32</b>	<b>p-Wert</b>
Betablocker	52,5 %	62,5 %	0,48
ACE Inhibitor oder ARB	62,5%	53,1 %	0,48
Diuretika	62,5 %	31,3 %	0,01
Antiarrhythmika (Klasse I oder III)	15,0 %	3,1 %	0,12
Digitalis	15,0 %	6,3 %	0,29

**Tab. 9:** *Medikation zu Ende der Nachbeobachtung*

ACE=Angiotensin-converting Enzym; ARB=Angiotensin Rezeptor-Blocker

Kein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bestand hinsichtlich der kardiopulmonalen Vorerkrankungen sowie der Häufigkeit von Diabetes mellitus (Tabelle 10).

	<b>AV Knoten Ablation n=40</b>	<b>Intrinsischer AV Block n=32</b>	<b>p-Wert</b>
Herzinsuffizienz	2 (5,0 %)	0	0,5
Arterielle Hypertonie	23 (57,5 %)	15 (46,7 %)	0,48
Koronare Herzkrankheit	7 (17,5 %)	3 (9,4 %)	0,5
Zustand nach Myokardinfarkt	4 (10,0 %)	0	0,12
Diabetes mellitus	5 (12,5 %)	5 (15,6 %)	0,74
Zustand nach Herzklappenoperation	3 (7,5 %)	4 (12,5 %)	0,69
COPD	6 (15 %)	2 (6,3 %)	0,29

**Tab. 10:** Krankheitsvorgeschichte der Patienten mit AV Knoten Ablation und intrinsischem AV Block

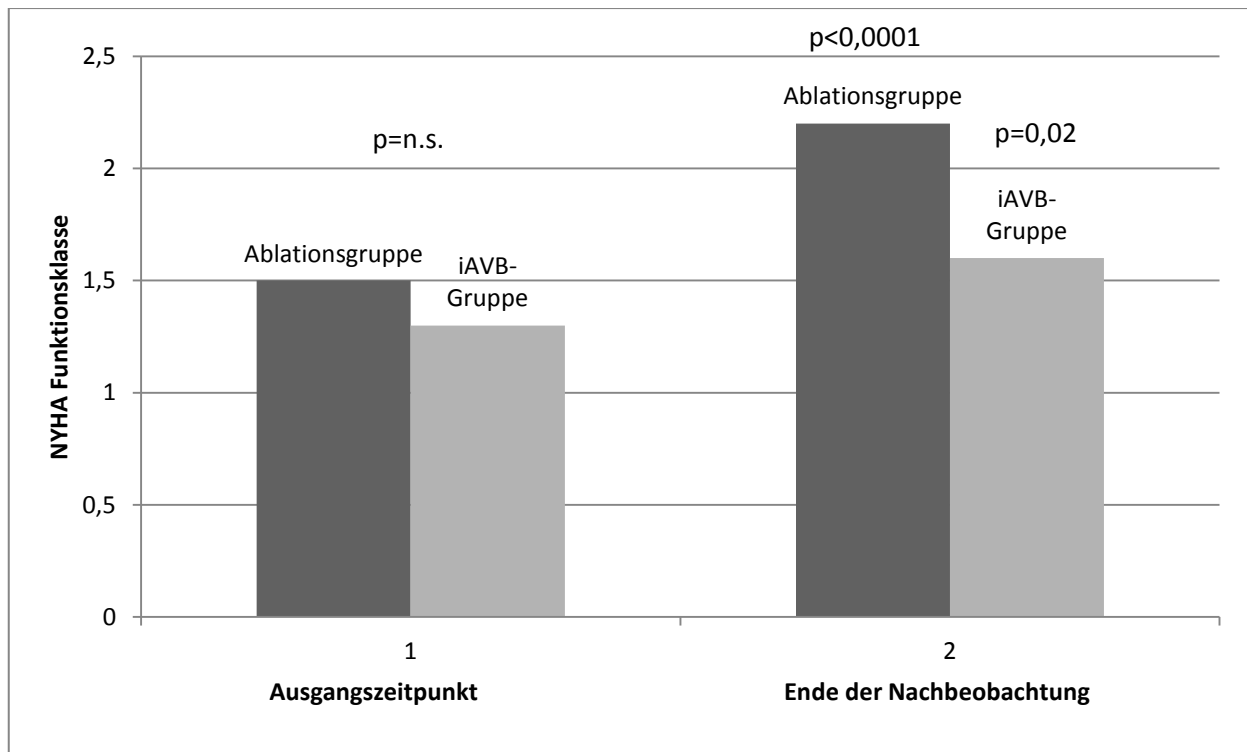
COPD=Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

### 3.2 Änderungen der körperlichen Belastbarkeit

Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von  $12 \pm 7$  Jahren stieg die NYHA Funktionsklasse bei der Gesamtzahl der Patienten von  $1,4 \pm 0,6$  auf  $1,9 \pm 0,8$  ( $p < 0,0001$ ) an. In der Patientengruppe nach AV Knoten Ablation zeigte sich eine Zunahme der NYHA Funktionsklasse von  $1,5 \pm 0,6$  auf  $2,2 \pm 0,6$  ( $p < 0,0001$ ). Am Ende der Nachbeobachtungszeit befanden sich vier Patienten (10 %) der Ablationsgruppe in NYHA Klasse I vs. 24 (60 %;  $p < 0,0001$ ) zum Ausgangszeitpunkt; 26 Patienten (65 %) in NYHA Klasse II vs. 13 (32,5 %;  $p < 0,01$ ) zum Ausgangszeitpunkt; neun Patienten (22,5 %) in NYHA Klasse III vs. drei (7,5 %;  $p = 0,11$ ) zum Ausgangszeitpunkt und ein Patient (2,5 %) in NYHA Klasse IV vs. kein Patient zum Ausgangszeitpunkt. Die mittlere NYHA Funktionsklasse nahm in der Gruppe der Patienten mit iAVB während der Nachbeobachtungszeit ebenfalls zu, jedoch in einem geringeren Ausmaß als bei den ablatierten Patienten ( $1,3 \pm 0,5$  zum Ausgangszeitpunkt vs.  $1,6 \pm 0,8$  bei der Nachuntersuchung;  $p = 0,02$ ). Bei der Nachuntersuchung war die Mehrzahl der Patienten (59,4 %) unverändert in NYHA Klasse I geblieben, 28,1 % waren in NYHA Klasse II, 9,4 % in NYHA Klasse III und 3,1 % in NYHA Klasse IV. Wie in Abbildung 4 dargestellt, zeigten die Patienten mit iAVB im Vergleich zu den Patienten mit AV Knoten Ablation am Ende der Nachbeobachtung eine



signifikant bessere Leistungsfähigkeit obwohl zum Ausgangszeitpunkt kein Unterschied in den NYHA Funktionsklassen zwischen beiden Gruppen bestanden hatte.

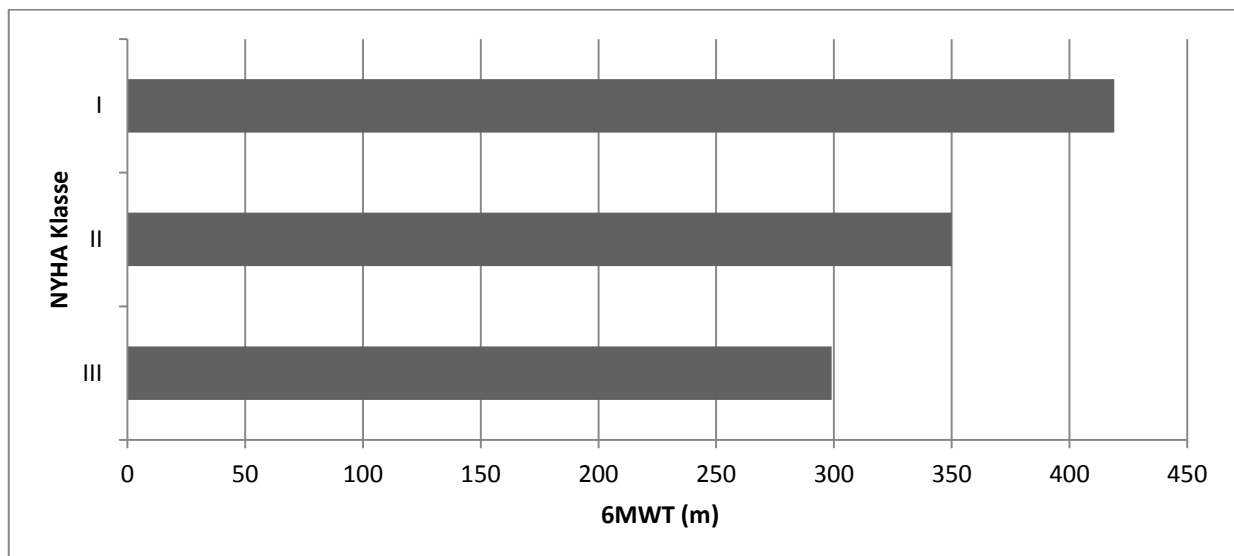


**Abb. 4:** NYHA Funktionsklassen zum Ausgangszeitpunkt und zum Ende der Nachbeobachtung  
 NYHA=New York Heart Association; iAVB=intrinsischer AV Block; n.s.=nicht signifikant

Die subjektive Einschätzung der „Abladieren und Stimulieren“ Therapie war überwiegend positiv. Insgesamt gaben 70 % der Patienten an, von der Ablation profitiert zu haben. Als negativ wurde die Ablationsbehandlung von 11 Patienten (27,5 %) angesehen, ein Patient (2,5 %) empfand keine Änderung. Eine negative Einschätzung schien verknüpft mit einer fortschreitenden Herzinsuffizienz, da die NYHA Funktionsklasse in der nicht profitierenden Gruppe signifikant höher war ( $2,6 \pm 0,7$  vs.  $2,0 \pm 0,5$ ;  $p < 0,01$ ). Trotz der prinzipiell eher geringen Anforderungen an die Ausführung des 6MWT musste bei zwei Patientinnen der iAVB Gruppe darauf verzichtet werden. Eine Patientin bewegte sich aufgrund von Adipositas, peripherer diabetischer Neuropathie sowie schwerer generalisierter Arthrose nur, indem sie sich im häuslichen Milieu auf ihre Möbel stützte und außer Haus durch Inanspruchnahme einer Hilfsperson, die sie auch zur Untersuchung in die Klinik begleitet hatte. Bei der anderen Patientin bestand eine altersbedingte (Geburtsjahrgang 1914) schwere Einschränkung des Sehvermögens, sodass

sie sich in fremder Umgebung nur am Arm des Sohnes hätte fortbewegen können. Die von den übrigen 70 Patienten absolvierte Gehstrecke war in beiden Gruppen gleich mit  $347 \pm 84$  m bei iAVB Patienten vs.  $345 \pm 77$  m nach AV Knoten Ablation. Wie in Abbildung 5 dargestellt, bestand eine inverse Korrelation zwischen NYHA Klasse und Leistungsvermögen im 6MWT ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ). Die Gehstrecke betrug in NYHA Klasse I  $419 \pm 87$  m, in NYHA Klasse II  $350 \pm 72$  m, in NYHA Klasse III  $299 \pm 65$  m ( $p < 0,05$ ; ANOVA).

Keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich bezüglich des systolischen Blutdrucks ( $133,0 \pm 22,2$  mm Hg vs.  $134,2 \pm 23,1$  mm Hg), des diastolischen Blutdrucks ( $80,3 \pm 14,2$  vs.  $80,2 \pm 12,2$  mm Hg) und der stimulierten QRS Dauer ( $169,0 \pm 26,5$  vs.  $172,3 \pm 23,6$  ms).



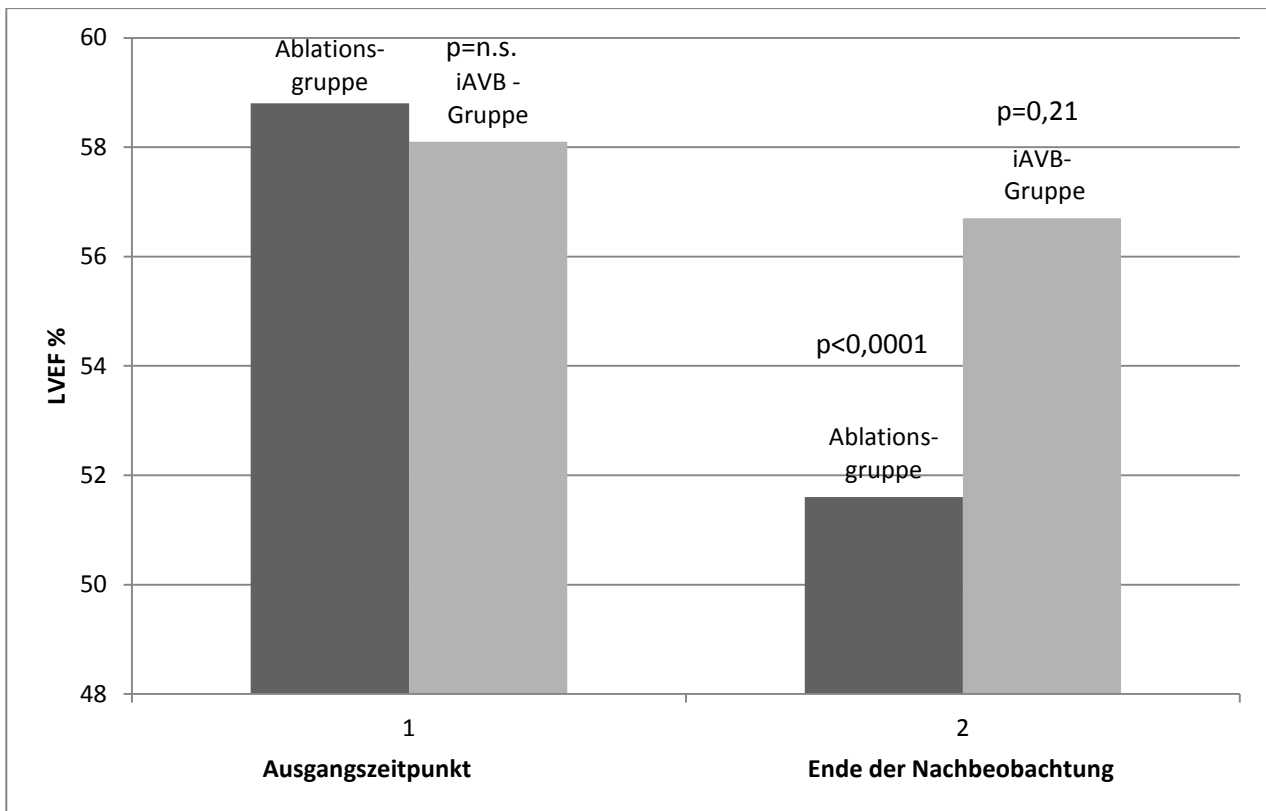
**Abb. 5:** Gehstrecke und NYHA Funktionsklasse am Ende der Nachbeobachtung

NYHA=New York Heart Association; 6MWT=Six-Minute Walk Test (Sechs-Minuten Gehstest)

### 3.3 Echokardiographische Veränderungen

Die Ergebnisse der zum Ende der Nachbeobachtung durchgeführten Echokardiographien zeigten signifikante Tendenzen zu Gunsten der Patienten mit iAVB. Die LVEF aller Studienteilnehmer zeigte am Ende der Nachbeobachtungsphase im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt eine moderate, aber signifikante Abnahme von  $58,5 \pm 5,5$  % auf  $53,8 \pm 9,2$  %,  $p < 0,0001$ . Zwar war auch in der Ablationsgruppe die mittlere LVEF am Ende der Nachbeobachtungsphase noch erhalten, sie war jedoch signifikant niedriger als bei

den Patienten mit iAVB, obwohl zum Ausgangszeitpunkt kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestanden hatte. Im Gegensatz zu der Gruppe mit iAVB (LVEF  $58,1 \pm 4,9$  % zum Ausgangszeitpunkt vs.  $56,7 \pm 7,5$  % bei der Nachuntersuchung,  $p=0,21$ ) wurde nur in der Ablationsgruppe eine signifikante Abnahme der LVEF beobachtet ( $58,8 \pm 5,9$  % zum Ausgangszeitpunkt vs.  $51,6 \pm 10,1$  % bei der Nachuntersuchung,  $p < 0,0001$ ). Dabei zeigte sich bei 15 Patienten (37,5 %) der Ablationsgruppe gegenüber dem Ausgangszeitpunkt eine Abnahme der LVEF um mehr als 10 Prozentpunkte im Gegensatz zu nur zwei Patienten (6,3 %,  $p < 0,01$ ) in der iAVB Gruppe. Abbildung 6 zeigt die Veränderungen der LVEF in beiden Gruppen.



**Abb. 6:** Linksventrikuläre Funktion zum Ausgangszeitpunkt und Ende der Nachbeobachtung  
LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; iAVB=intrinsischer AV Block; n.s.=nicht signifikant

Auch die Innendurchmesser und Volumina beider Atrien sowie die linksventrikulären enddiastolischen Diameter zeigten signifikante Verschlechterungen in der Ablationsgruppe. Ausweislich der E/E' Ratio war in beiden Gruppen die diastolische linksventrikuläre Funktion nur moderat gestört, ebenso die durch den Tei Index ermittelte rechtsventrikuläre Funktion. Einschließlich weiterer bei der Kontrolluntersuchung

dokumentierter wesentlicher echokardiographischer Parameter sind diese Werte in Tabelle 11 dargestellt.

	<b>AV Knoten Ablation n=40</b>	<b>Intrinsischer AV Block n=32</b>	<b>p-Wert</b>
IVSD (mm)	11,0 ± 1,9	11,6 ± 2,2	0,182
LVEDD (mm)	54,2 ± 6,3	51,1 ± 5,3	<0,05
LVEF (%)	51,6 ± 10,1	56,5 ± 7,5	<0,05
Linksatrialer Durchmesser (mm)	47,4 ± 6,9	40,4 ± 7,0	<0,0001
Linksatriales Volumen (ml)	94,0 ± 37,8	59,7 ± 41,7	<0,01
LAVI (ml/m <sup>2</sup> KÖF)	50,46 ± 22,5	32,79 ± 20,6	<0,001
Rechtsatriales Volumen (ml)	72,1 ± 8,0	49,0 ± 23,3	<0,001
RAVI (ml/m <sup>2</sup> KÖF)	38,94 ± 16,8	27,13 ± 13,1	<0,001
E/E' Ratio	12,5 ± 4,9	11,5 ± 3,0	0,299
TAPSE (cm)	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,4	0,207
Tei Index	0,48 ± 0,12	0,42 ± 0,24	0,154
SPAP (mm Hg)	36,3 ± 10,3	32,6 ± 8,1	0,115

**Tab. 11:** Echokardiographische Parameter zum Ende der Nachbeobachtung

IVSD=diastolische Wandstärke des Septum interventriculare; LVEF=linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD=linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LAVI=linksatrialer Volumen Index; RAVI=rechtsatrialer Volumenindex; E/E'=frühdiastolischer Mitraleinstrom/frühdiastolische Exkursion des Mitralklappenannulus; SPAP=systolic pulmonary artery pressure (systolischer Pulmonalarteriendruck); TAPSE=tricuspid annular plane systolic excursion (systolische Longitudinalbewegung der Trikuspidalklappenebene)

### 3.4 Laborchemische Ergebnisse

Die zum Ende der Nachbeobachtung bestimmten Parameter von Serumkreatinin, Cystatin C, hoch sensitivem C-reaktiven Protein und der Mikroalbuminurie unterschieden sich in beiden Gruppen nicht. Bedeutende Unterschiede zeigten sich jedoch bei den NT-proBNP Werten (Tabelle 12). Für die Gesamtzahl der Patienten ergab sich ein Mittelwert von  $897,5 \pm 966,3$  pg/ml. Die Werte der Patienten in der Gruppe mit iAVB lagen wesentlich niedriger bei  $606,9 \pm 1045,3$  pg/ml (mit einer Schwankungsbreite von 70,0 bis 4746,0 pg/ml) und die der Patienten nach AV Knoten Ablation signifikant höher mit  $1130,1 \pm 840,4$  pg/ml (mit einer Schwankungsbreite von 252,0 bis 4536,0 pg/ml). In der Ablationsgruppe lagen die NT-proBNP Werte bei 19 Patienten (45 %) oberhalb von 1000 pg/ml. Die NT-proBNP Werte waren insgesamt höher bei den Patienten, deren NYHA Klasse sich im Verlauf verschlechtert hatte ( $1360,4 \pm 1010,6$  pg/ml), als bei denen mit unveränderter oder gebesserter Leistungsfähigkeit ( $818,4 \pm 370,9$  pg/ml;  $p < 0,05$ ). In einer Untergruppe von Patienten mit Kreatinin Werten  $< 1,4$  mg/dl war der Unterschied im NT-proBNP Spiegel noch ausgeprägter. Der Kreatinin adjustierte Mittelwert betrug für die Gesamtzahl der Patienten  $657,4 \pm 476,6$  pg/ml; die Patienten der Gruppe mit intrinsischem AV Block wiesen nahezu normale Werte ( $363,5 \pm 270,3$  pg/ml) auf gegenüber den Patienten der Ablationsgruppe ( $906,8 \pm 473,9$  pg/ml).

	<b>Patienten mit AV Knoten Ablation n=40</b>	<b>Patienten mit intrinsischem AV Block n=32</b>	<b>p Wert</b>
Kreatinin (mg/dl)	$1,11 \pm 0,35$	$1,09 \pm 0,4$	0,8
Cystatin C (mg/l)	$1,0 \pm 0,3$	$0,9 \pm 0,3$	0,3
hs-CRP (mg/l)	$2,7 \pm 2,4$	$1,8 \pm 2,2$	0,1
Mikroalbuminurie (%)	12 (30,0 %)	10 (31,3 %)	1,0
NT-proBNP (pg/ml)	$1130,1 \pm 840,4$	$606,9 \pm 1045,3$	$< 0,05$
NT-proBNP (pg/ml) bei Kreatinin $< 1,4$ mg/dl	$906,8 \pm 473,9$	$363,5 \pm 270,3$	$< 0,0001$

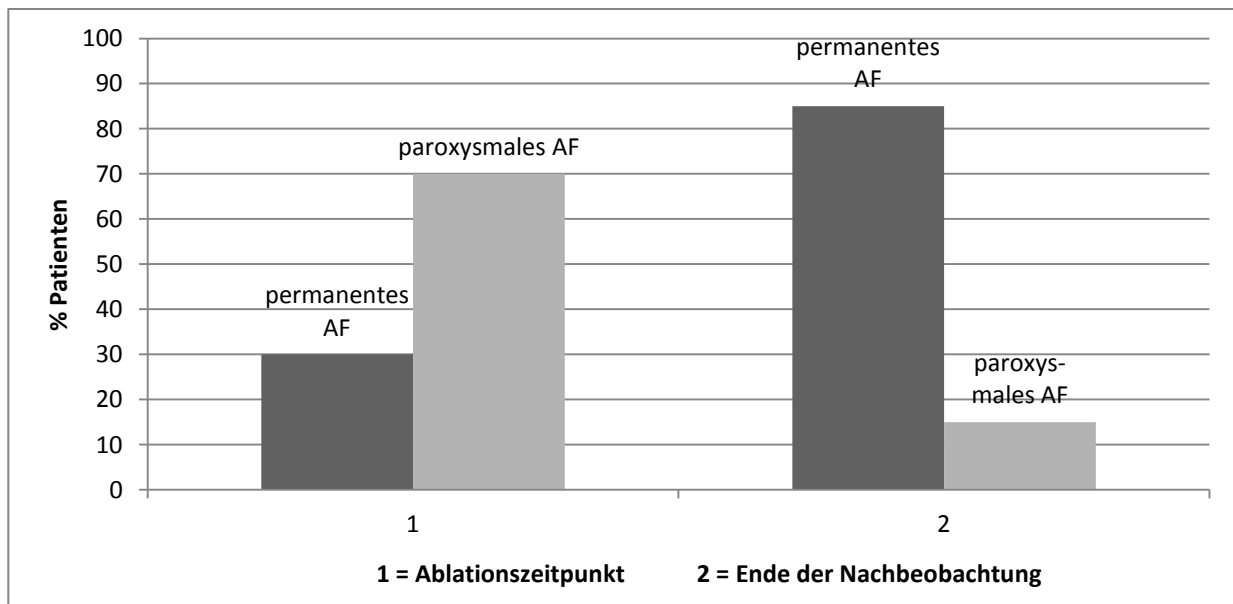
**Tab. 12:** Wesentliche Laborparameter zum Ende der Nachbeobachtung

hs-CRP=hoch sensitives C-reaktives Protein; NT-proBNP=N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid

Korrespondierend zu den in der Ablationsgruppe signifikant erhöhten Werten des natriuretischen Peptids bestand in dieser Gruppe zum Ende der Nachbeobachtung auch eine vermehrte Einnahme von Diuretika gegenüber den Patienten mit konventionellem AV Block (Tabelle 9).

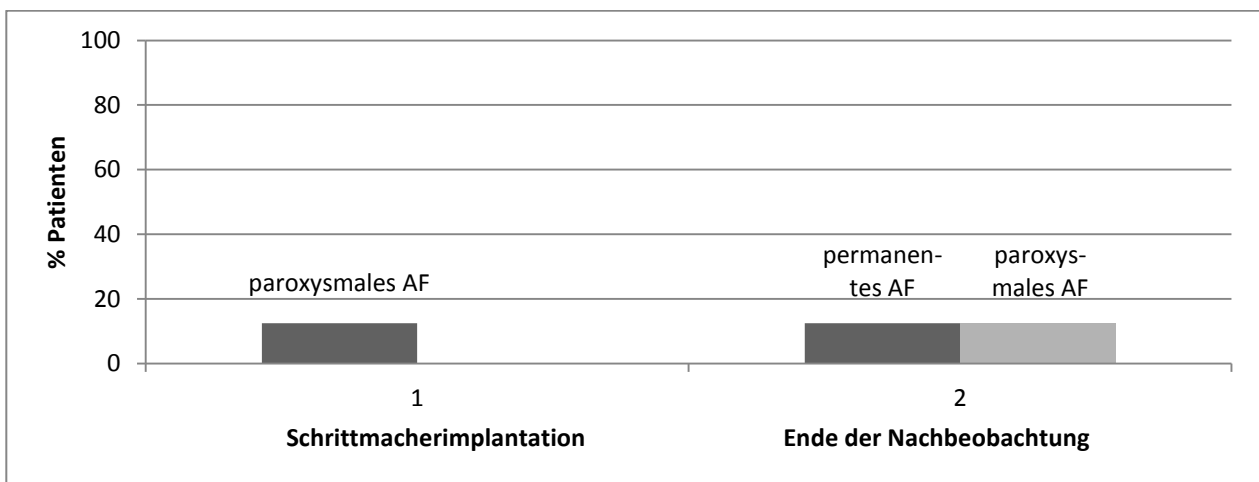
### 3.5 Einfluss von Vorhofflimmern auf Parameter der Herzinsuffizienz

Permanentes AF war zum Ausgangszeitpunkt nur bei 12 (17 %) der Studienteilnehmer bekannt, 32 (44 %) hatten paroxysmales AF. Bei 81,3 % (n=26) dieser 32 Patienten schritt die Rhythmusstörung zu permanentem AF fort, sodass am Ende der Nachbeobachtung 53 % (n=38) aller Studienteilnehmer permanentes AF aufwiesen. In der Ablationsgruppe hatten alle 40 Patienten zum Ablationszeitpunkt eine Vorgeschichte mit hoch symptomatischem AF, davon 28 (70 %) paroxysmales und 12 (30 %) permanentes AF. Während der Nachbeobachtung ging bei 22 (78,6 %) der 28 Patienten mit initial paroxysmalem AF die Rhythmusstörung in permanentes AF über. Insgesamt zeigten am Ende der Nachbeobachtung 34 Patienten (85 %) der Ablationsgruppe permanentes AF, die weiteren sechs Patienten hatten laut EKG und Arrhythmiespeicher der Herzschrittmacher unverändert paroxysmales AF (Abbildung 7).



**Abb. 7:** Häufigkeit von paroxysmalem und permanentem Vorhofflimmern in der Ablationsgruppe zum Zeitpunkt der Ablation und zum Ende der Nachbeobachtung  
AF=Vorhofflimmern

Bei den 32 Patienten mit iAVB war vor der Schrittmacherimplantation AF bei lediglich vier (12,5 %) Patienten in Form von paroxysmalem AF bekannt. Alle vier Patienten entwickelten während der Nachbeobachtung permanentes AF. Obwohl diese Patienten eine wesentlich längere Stimulationsdauer gegenüber den abladierten Patienten aufwiesen ( $16 \pm 9$  vs.  $9 \pm 4$  Jahre,  $p < 0,001$ ), war das Neuauftreten von AF laut EKG und/oder Schrittmacheranalyse bei der abschließenden Untersuchung mit 12,5 % ( $n=4$ ) in dieser Gruppe niedrig (Abbildung 8).



**Abb. 8:** Häufigkeit von paroxysmalem und permanentem AF in der iAVB Gruppe zum Zeitpunkt der Schrittmacherimplantation und zum Ende der Nachbeobachtung.  
AF=Vorhofflimmern

Beim Vergleich der Patienten mit Sinusrhythmus mit jenen, die zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung AF aufwiesen, fanden sich signifikante Unterschiede zu Gunsten der Patienten mit Sinusrhythmus bezüglich der NYHA Funktionsklasse, der LVEF, der echokardiographischen atrialen Parameter, der rechtsventrikulären Funktion sowie der NT-proBNP Serumspiegel. Zum Ausgangszeitpunkt hatten sich die Patientengruppen bezüglich ihrer linksventrikulären Funktion nicht unterschieden. Am Ende der Nachbeobachtung wurde nur bei Patienten mit AF eine signifikante Abnahme der LVEF zwischen Ausgangswerten ( $58,9 \pm 5,6$  %) und Kontrollwerten ( $52,3 \pm 9,9$  %,  $p < 0,0001$ ) beobachtet (Tabelle 13). Entsprechend der multivariaten Analyse war AF ein unabhängiger Risikofaktor für eine Zunahme von  $\geq 1$  der NYHA Funktionsklasse (RR 4,41, 95% KI 1,35-14,42;  $p=0,01$ ), eine Abnahme der LVEF um mehr als 10 Prozentpunkte (RR 5,01, 95%

KI 1,20 20,88;  $p < 0,05$ ) und Kreatinin adjustierte NT-proBNP Werte  $\geq 1000$  pg/ml (RR 7,26, 95 % KI 1,44 36,53;  $p < 0,05$ ).

	<b>Sinusrhythmus n = 34</b>	<b>Vorhofflimmern n = 38</b>
Alter (Jahre)	66 ± 14	70 ± 11
LVEDD (mm)	51,9 ± 5,8	53,7 ± 6,1
LVEF (%)		
Ausgangszeitpunkt	57,9 ± 5,4	58,9 ± 5,6
Abschlussuntersuchung	55,5 ± 8,1	52,3 ± 9,9
E/E' Ratio	11,8 ± 4,8	12,3 ± 3,6
TAPSE (cm)	2,1 ± 0,3	1,9 ± 0,3*
Tei Index	0,40 ± 0,15	0,50 ± 0,19*
Linksatrialer Durchmesser (mm)	39,6 ± 6,5	48,6 ± 6,1†
LAVI (ml/m <sup>2</sup> KÖF)	32,9 ± 20,7	50,2 ± 22,6†
NYHA Funktionsklasse		
Ausgangszeitpunkt	1,3 ± 0,5	1,4 ± 0,6
Abschlussuntersuchung	1,7 ± 0,8	2,1 ± 0,7*
Kreatinin (mg/dl)	1,1 ± 0,3	1,1 ± 0,4
NT-proBNP (pg/ml)	413,5 ± 367,0	1330,6 ± 1124,2†
hs-CRP (mg/l)	1,8 ± 1,7	2,8 ± 2,7
Mikroalbuminurie	13 (38,2%)	9 (23,7%)

\*  $p < 0,05$ ; †  $p < 0,0001$

**Tab. 13:** Auswirkungen von Vorhofflimmern bei permanenter rechtsapikaler Schrittmacherstimulation

LVEDD= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVEF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion; E/E'Ratio= frühdiastolischer Mitraleinstrom/frühdiastolische Exkursion des Mitralklappenannulus; TAPSE= tricuspid annular plane systolic excursion (systolische Longitudinalbewegung des Trikuspidalklappenannulus); LAVI= linksatrialer Volumenindex; KÖF= Körperoberfläche; hs-CRP= hoch sensitives C-reaktives Protein; NYHA= New York Heart Association; NT-proBNP= N-terminales pro Brain Natriuretisches Peptid



## 4 Diskussion

Die vorliegende Langzeitbeobachtung über im Mittel  $12 \pm 7$  Jahre beurteilt die Auswirkungen von AF auf klinische, echokardiographische und laborchemische Herzinsuffizienzindizes bei Patienten mit permanenter RVP wegen kompletten AV Blocks und initial erhaltener linksventrikulärer Funktion. Untersucht wurden Patienten mit AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation wegen symptomatischen therapierefraktären Vorhofflimmerns sowie Patienten mit spontanem AV Block als Standardindikation für eine permanente Schrittmacherstimulation. Patienten mit iAVB wiesen am Ende des Follow-ups signifikant weniger Zeichen einer Herzinsuffizienz auf als Patienten mit Zustand nach AV Knoten Ablation. Permanentes AF entwickelte sich in der Regel bei Vorliegen einer Anamnese von paroxysmale AF und stellte in unserer Studiengruppe einen unabhängigen Prädiktor für eine abnehmende LVEF, ansteigende NYHA Funktionsklasse sowie erhöhte NT-proBNP Serumspiegel dar.

### 4.1 Mechanismen der Herzinsuffizienz bei permanenter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation

Als Hauptursache einer Abnahme der linksventrikulären Funktion bei schrittmacherpflichtigen Patienten wurde die bereits oben erwähnte in vielen Fällen nachweisbare linksventrikuläre Desynchronisation als Folge der RVP beschrieben (Sweeney et al., 2003; Thambo et al., 2004; Tops et al., 2006). In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit spontanem AV Block trotz wesentlich längerer Stimulationsanamnese weniger Symptome einer Herzinsuffizienz als jene, die sich einer AV Knoten Ablation unterzogen hatten, sodass es nahe liegt, dass die permanente RVP nicht der einzig schädigende Faktor für die Entwicklung resp. das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz in der hier untersuchten Patientengruppe sein dürfte. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen vermuten, dass das Auftreten von permanentem AF bei Patienten mit kontinuierlicher RVP maßgeblich zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beiträgt. Obwohl mit der ablationsbedingt effizienten Frequenzkontrolle und Regularisierung der Herzzyklen zwei wesentliche mögliche Ursachen einer Herzinsuffizienz bei AF sicher eliminiert wurden, zeigte sich bei 57,5 % der abladierten Patienten dieser Untersuchung eine Zunahme der Herzinsuffizienzparameter mit Anstieg der NYHA Funktionsklasse, Abnahme der LVEF und hohen NT-proBNP Serumkonzentrationen bei der Nachuntersuchung. Zu disku-

tieren ist, ob die Kombination aus atrialem Kontraktionsverlust, fehlender AV Synchronie und der durch permanente RVP verursachten linksventrikulären Desynchronisation die günstigen Effekte der Kontrolle und Regularisierung des ventrikulären Rhythmus so erheblich einschränken, dass sich eine „batrial-linksventrikuläre-Dreikammerdysfunktion“ mit konsekutiver Herzinsuffizienz entwickeln kann. In unserer Studiengruppe entwickelten die meisten Patienten mit paroxysmalem AF im weiteren Verlauf permanentes AF. Somit scheinen AF Patienten mit AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation nicht nur für die oben beschriebene Chronifizierung der Rhythmusstörung (Brignole et al., 1997; Gillis et al., 2000; Kerr et al., 1998; Sweeney et al., 2003), sondern langfristig auch für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz prädisponiert zu sein.

#### **4.2 Vergleich mit früheren Studien**

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass durch AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation im Vergleich zu medikamentösen Therapieformen für Patienten mit therapieresistentem AF eine beeindruckende Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität bei vergleichbarer Überlebenszeit mit der Normalbevölkerung erreicht wird (Brignole et al., 1994; Kay et al., 1998; Lee et al., 1998; Ozcan et al., 2001; Takahashi et al., 2003). Bestätigt wird diese positive Beeinflussung auch in einer großen Metaanalyse der Mayo Klinik, die einen signifikanten Rückgang stationärer Behandlungen nach AV Knoten Ablation zeigen konnte. Im Jahr vor der Ablation waren im Mittel  $2,4 \pm 2,0$  Krankenhausaufenthalte erforderlich, im Jahr nach der Ablation nur noch  $0,3 \pm 0,5$  Aufenthalte (Wood et al. 2000). Bezüglich der linksventrikulären Funktion berichteten überwiegend ältere Untersuchungen, dass das „Abladieren und Stimulieren“ Konzept auch die LVEF oder NYHA Funktionsklasse verbessern kann (Edner et al., 1995; Lee et al., 1998; Rodriguez et al., 1993; Twidale et al., 1993; Twidale et al., 1998b). In einer späteren Studie (Tan et al., 2008) zeigten sich eine unveränderte linksventrikuläre Funktion ohne signifikante Unterschiede in der NYHA Funktionsklasse (87 % vs. 77 % in NYHA I/II zum Ausgangszeitpunkt vs. Nachuntersuchung) sowie unveränderte linksventrikuläre diastolische Diameter ( $51 \pm 7$  vs.  $52 \pm 8$  mm) nach einer Nachbeobachtungszeit von  $4,3 \pm 3,3$  Jahren. In der „AIRCRAFT“ Studie (The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial), die 49 Patienten mit

AV Knoten Ablation einschloss, ergab sich bei einer Nachuntersuchung nach 12 Monaten im Vergleich zum Studienbeginn ebenfalls kein signifikanter Unterschied bezüglich der LVEF, die mit  $55 \pm 16$  % vs.  $54 \pm 17$  % stabil geblieben war (Weerasooyia et al., 2003). In einer späteren Studie beschrieben Vernooy et al. (2006) eine Abnahme der initial normalen LVEF mit Verschlechterung der echokardiographischen linksventrikulären Diameter bei 28 über im Mittel  $7 \pm 2$  Jahre nachbeobachteten Patienten mit permanenter RVP. Auch bei einer neuerlichen Nachuntersuchung von Patienten der „AIRCRAFT“ Studie, vier bis sieben Jahre nach Ablation und Schrittmacherimplantation, hatte bei dieser Patientengruppe die LVEF von initial  $54 \pm 19$  % nach fünf Jahren auf  $51 \pm 17$  % abgenommen,  $p=0,02$  (Lim et al., 2007). Eine Analyse der Kardiologischen Abteilung der Universität Göteborg beschrieb während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von vier Jahren nach AV Knoten Ablation und Schrittmacherimplantation das Neuauftreten einer Herzinsuffizienz, wobei als Prädiktoren für die Herzinsuffizienz ein hohes Lebensalter und eine vorbestehende linksventrikuläre Dysfunktion benannt wurden (Poçi et al., 2009). Als Hauptursache für eine linksventrikuläre Funktionsverschlechterung und Aggravation einer Herzinsuffizienz bei permanenter RVP wird jedoch – wie bereits oben erwähnt – von verschiedenen Autoren übereinstimmend eine schrittmacherinduzierte linksventrikuläre Desynchronisation angesehen. Tops et al. (2006) kontrollierten 55 nach dem „Abladieren und Stimulieren“ Konzept therapierte Patienten über  $3,8 \pm 1,7$  Jahre. Echokardiographisch konnte eine linksventrikuläre Desynchronisation bei 49 % ( $n=27$ ) der Patienten dokumentiert werden. Diese Veränderung war stets vergesellschaftet mit einer Verschlechterung der NYHA Funktionsklasse ( $1,8 \pm 0,6$  vs.  $2,2 \pm 0,7$ ) und der linksventrikulären Funktion mit Abnahme der LVEF ( $48 \pm 7$  % vs.  $43 \pm 7$  %) sowie Zunahme des linksventrikulären Volumens ( $116 \pm 39$  ml vs.  $130 \pm 52$  ml). Negative hämodynamische Auswirkungen unter permanenter RVP, insbesondere bei Patienten ohne vorherige Herzinsuffizienz, wurden auch von weiteren Autoren berichtet. In der bereits oben erwähnten post hoc-Analyse der „MOST“ konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine Herzinsuffizienz bei Langzeitstimulation im VVIR Modus mit steigender Stimulationshäufigkeit signifikant ansteigt. Bei einem Pacingbedarf von 0 bis 85 % Kammerstimulation bestand eine lineare Korrelation zwischen der Höhe des Stimulationsbedarfs und der Häufigkeit Herzinsuffizienz bedingter Hospitalisationen (Sweeney et al., 2003).

Außer den geschilderten hämodynamischen Verschlechterungen in der Langzeitbeobachtung permanenter RVP sind auch frühzeitig nach Ablation und Schrittmacherimplantation auftretende relevante Verschlechterungen mit kardialer Dekompensation bekannt. Beispielsweise entwickelten sieben aus einem Gesamtkollektiv von 85 Patienten, die in der Kerckhoff Klinik, Bad Nauheim, primär erfolgreich ablatiert worden waren, früh postinterventionell eine kardiale Dekompensation. Bei vorbestehender Mitralregurgitation kam es zu einer relevanten Zunahme der Klappeninsuffizienz, weshalb im weiteren Verlauf viermal ein Mitralklappenersatz erforderlich wurde (Siemon, 1999). Vanderheyden et al. (1997; 1998) berichteten über acht ebenfalls hämodynamisch relevant verschlechterte Patienten aus einem Kollektiv von 108 nach dem „Abladieren und Stimulieren“ Konzept therapierten Patienten, bei denen zwischen drei und acht Wochen post ablationem in drei Fällen ein Lungenödem und in fünf Fällen eine dekompensierte Herzinsuffizienz auftraten. Drei dieser Patienten mussten zum Mitralklappenersatz weitergeleitet werden. Bei den Patienten mit hämodynamischer Verschlechterung und zunehmender Mitralregurgitation hatten bereits zu Behandlungsbeginn signifikant größere enddiastolische linksventrikuläre Diameter sowie ein höherer Grad von Mitralregurgitation bestanden als bei den Vergleichspatienten. Diese Veränderungen auf dem Boden einer Mitralklappendysfunktion wurden somit als ursächlich für eine Neigung zu den beschriebenen Komplikationen interpretiert. Pathophysiologisch könnte die durch die asynchrone Myokardkontraktion verursachte Zunahme der vorbestehenden Mitralregurgitation zu der neu aufgetretenen Verminderung der Herzleistung geführt haben.

Abweichend von den meisten anderen Studien wurden in der vorliegenden Untersuchung keine Patienten mit eingeschränkter LVEF eingeschlossen. Dennoch zeigte sich eine moderate, gleichwohl signifikante, Zunahme der Herzinsuffizienz bei einem Teil der Patienten mit chronischer RVP. Diese Veränderung war nicht assoziiert mit der Dauer der RVP, sondern mit der Inzidenz bzw. Prävalenz von permanentem AF.

### **4.3 Klinische Bedeutung der Ergebnisse**

Zum Ende der Nachbeobachtungszeit war permanentes AF bei 53 % (n=38) der Patienten nachweisbar und erwies sich als unabhängiger Prädiktor des Auftretens einer Herzinsuffizienz in diesem Patientenkollektiv. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit,

abweichend von der derzeitigen klinischen Praxis, die Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus durch eine geeignete antiarrhythmische Strategie das Auftreten einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit komplettem AV Block und erhaltener linksventrikulärer Funktion verhindern könnte. Hsu et al. (2004) beschrieben eine Verbesserung von linksventrikulärer Funktion, linksventrikulären Diametern, Anstrengungssymptomen und der Lebensqualität von Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz (LVEF <45 %) und AF durch Wiedererreichen und Aufrechterhalten von Sinusrhythmus mittels linksatrialer Katheterablation ohne Einnahme von Antiarrhythmika. Analog könnte auch die linksatriale Pulmonalvenenisolation ein interessanter therapeutischer Ansatz für ausgewählte Patienten mit dauerhafter RVP sein. Für dieses Patientenkollektiv liegen bislang jedoch keine Studien vor. Die pharmakologische Rhythmuskontrolle könnte ein weiterer Therapieansatz sein. Allerdings findet sich derzeit für die untersuchten Patientenkollektive ohne dauerhafte Schrittmacherstimulation eine widersprüchliche Studienlage zur Effektivität der pharmakologischen Rhythmuskontrolle. Daten der „AF-CHF“ (Rhythm control versus Rate Control for Atrial Fibrillation and Heart Failure) Studie und der „RACE“ (Rate Control versus Electrical cardioversion) Studie haben gezeigt, dass die durch Antiarrhythmikatherapie erreichte Rhythmuskontrolle im Vergleich zu einer Frequenzkontrollstrategie nicht mit einer Verbesserung der Herzinsuffizienz assoziiert war (Roy et al., 2008; Hagens et al., 2005). Somit sind in Zukunft weitere kontrollierte randomisierte Studien erforderlich, die insbesondere die interventionelle mit der konservativen Rhythmuskontrolle vergleichen.

Unter der Annahme, dass eine differente Position der rechtsventrikulären Stimulationselektrode zu besseren Langzeitergebnissen bei Patienten mit der Notwendigkeit permanenter Schrittmacherstimulation führen könnte, kommen Sondenpositionen im rechtsseptalen Bereich, im rechtsventrikulären Ausflusstrakt, parahissär oder direkt im His Bündel zum Einsatz (Occhetta et al., 2006). Verschiedene Untersucher haben gezeigt, dass bezüglich linksventrikulärer Funktion und Herzinsuffizienzsymptomen die rechtsventrikulär-septale Stimulation Vorteile gegenüber der rechtsapikalen Stimulation zeigt. Die rechtsventrikulär-septale Stimulation führt z.B. zu einer kürzeren QRS Dauer und kann einhergehen mit physiologischerer Myokardaktivierung als die rechtsventrikulär-apikale Stimulation (Mond et al., 2007). Allerdings konnten die theoretischen Überlegungen in zahlreichen Studien nicht übereinstimmend bestätigt werden, sodass sich die

septale Stimulation nicht flächendeckend durchgesetzt hat (Flevari et al., 2009; Mera et al., 1999; Mond et al., 2010; Stambler et al., 2003; Tse et al., 2002; Victor et al., 2006). Letztlich besteht auch die – bislang noch nicht in größerem Umfang untersuchte – Option einer primären biventrikulären Schrittmacherstimulation zur effektiven Vorbeugung einer Herzinsuffizienz bei Patienten, die sich einer AV Knoten Ablation unterziehen. In der „PAVE“ Studie (Post AV nodal Ablation Evaluation) erbrachte die biventrikuläre Stimulation im Vergleich zu alleiniger RVP signifikante Verbesserungen, da die LVEF post ablationem nur in der Gruppe mit biventrikulärer Stimulation stabil blieb. Die Vorteile biventrikulärer Stimulation wurden vorrangig bei Patienten mit zum Ausgangszeitpunkt reduzierter LVEF oder Herzinsuffizienz gesehen (Doshi et al., 2005). Da die Patienten der „PAVE“ Studie jedoch nur über sechs Monate nachbeobachtet wurden, sind weitere Studien erforderlich, um den Langzeitvorteil biventrikulärer Stimulation nach AV Knoten Ablation zu bewerten. Die noch laufenden „BioPace“ (Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization) und „PREVENT HF“ (Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure) Studien, die den Langzeiteffekt rechtsventrikulärer vs. biventrikulärer Stimulation bei Patienten mit konventioneller Schrittmacherindikation wegen AV Blocks untersuchen, werden wahrscheinlich weitere wichtige Informationen erbringen (Funck et al., 2006; Teresa De et al., 2007).

Die für die Diagnosestellung „Herzinsuffizienz“ geforderte Erhöhung natriuretischer Peptide zeigte sich auch bei unseren Patienten. Der mittlere NT-proBNP Wert in der Patientengruppe mit chronifiziertem AF lag dabei signifikant höher als bei der Gruppe mit Sinusrhythmus ( $1330,6 \pm 1124,2$  vs.  $413,5 \pm 367,0$ ;  $p < 0,0001$ ). Eine enge Beziehung zwischen erhöhten natriuretischen Peptiden und der Prävalenz von AF wird in mehreren Studien berichtet, wobei die pathophysiologischen Mechanismen zwischen erhöhten NT-proBNP Werten und AF letztlich noch nicht eindeutig geklärt sind (Patton et al., 2009). Erhöhte Serumkonzentrationen finden sich gleichermaßen bei chronischem wie paroxysmalem AF. Auch bei den meisten AF Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung haben Untersuchungen deutlich erhöhte NT-pro-BNP Werte dokumentiert: Bei echo- und/oder lävokardiographisch gesichert erhaltener linksventrikulärer Funktion vor geplanter Elektrokonversion von 34 Patienten mit therapiebedürftigem AF zeigten alle Patienten erhöhte NT-proBNP Werte mit einem Mittelwert von 1086 pg/ml gegenüber

einer gesunden Kontrollgruppe mit einem Mittelwert von 66,9 pg/ml. Nach primär erfolgreicher Kardioversion hatten bei einer Kontrolluntersuchung nach 11 Tagen die NT-proBNP Werte der Patienten mit wiederhergestelltem Sinusrhythmus von 1071 auf 300 pg/ml ( $p < 0,001$ ) abgenommen, während die Werte der Patienten mit AF Rezidiv von initial 1570,5 auf 1991 pg/ml angestiegen waren (Shin et al., 2005). Auch in einer Untersuchung von Buob et al. (2006) zeigten die NT-proBNP Werte von Patienten ohne offene linksventrikuläre Dysfunktion, die einen Monat nach elektrischer Kardioversion im Sinusrhythmus geblieben waren, einen signifikanten Rückgang im Vergleich zu den Ausgangswerten. Vergleichbare Daten nach elektrischer Kardioversion von AF Patienten werden von Danicek et al., (2008), Higa et al. (2011) und Möllmann et al. (2008) berichtet. Korrelierend zu der Beobachtung, dass das Vorhandensein von AF assoziiert ist mit erhöhten Serumspiegeln natriuretischer Hormone, zeigen auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung eine Vergesellschaftung von chronischem AF mit bedeutsam erhöhten NT-proBNP Werten bei schrittmacherpflichtigen Patienten mit komplettem AV Block und initial erhaltener LVEF. Unter der gängigen Annahme, dass BNP ganz überwiegend im linken Ventrikel produziert wird, könnte als ursächlicher Hauptfaktor für erhöhte NT-proBNP Serumspiegel bei AF ein zu Grunde liegendes ventrikuläres Substrat vermutet werden, das sowohl zu Herzinsuffizienz als auch zu AF führt. Andererseits liegen Hinweise vor, dass BNP in der Vorhofwand synthetisiert wird und AF unmittelbar mit der Produktion und Freisetzung von BNP verknüpft ist als Folge atrialer Dehnung und Volumenüberlastung. Weitere Studien berichteten, dass chronisches AF im Gegensatz zu Sinusrhythmus mit einer erhöhten Genexpression von pro-BNP im rechten Herzohr assoziiert ist (Tuinenburg et al., 1999). Es konnte auch gezeigt werden, dass die BNP Konzentrationen in der Vena interventricularis anterior, die venöses Blut aus dem linken Ventrikel sammelt, signifikant niedriger lagen als im Koronarsinus (Inoue et al., 2000). Die bei AF Patienten erhöhten NT-proBNP Werte könnten somit Ausdruck strukturellen und elektrischen atrialen Remodelings sein. AF könnte auch aufgrund des atrialen Kontraktionsverlusts und veränderten linksventrikulären Füllungsmusters verantwortlich sein für den Anstieg der NT-proBNP Werte (Ellinor et al., 2005; Silvet et al., 2003). Somit scheint die Erhöhung der natriuretischen Peptide, zumindest zum Teil, direkt dem permanenten AF geschuldet. Für Patienten mit Herzinsuffizienz in einer Subgruppe „Herzinsuffizienz mit AF“ sprachen Corell et al. (2007) beispielsweise die Emp-

fehlung aus, den prognostischen Wert der NT-proBNP Konzentration zurückhaltend zu beurteilen. In ihrer Untersuchung 245 (68 Frauen) herzinsuffizienter Patienten (mittleres Alter  $70,1 \pm 9,9$  Jahre) mit stark reduzierter LVEF ( $30,5 \pm 8,6$  %) zeigten die Patienten mit AF signifikant höhere NT-proBNP Werte ( $2528$  pg/ml, Schwankungsbreite von  $1209$  bis  $4293$ ) als Patienten im Sinusrhythmus ( $899$  pg/ml, Schwankungsbreite  $311$  bis  $2183$ ;  $p > 0,001$ ). Dabei bestand keine Korrelation zu LVEF, NYHA Klasse, Alter, Kreatinin und Herzfrequenz. Ungeachtet dieser Parameter erwies sich AF als wichtiger Prädiktor für erhöhte NT-proBNP Werte.

In Synopsis aller Befunde der vorliegenden Untersuchung ergeben sich auf die eingangs formulierten Fragestellungen folgende Antworten: Patienten mit initial erhaltener LVEF, die nach dem „Abladieren und Stimulieren“ Konzept therapiert wurden, zeigten im langfristigen Verlauf fast regelhaft eine Progression von paroxysmalem zu permanentem AF. Darüber hinaus fand sich bei allen Patienten der Ablationsgruppe ein Anstieg der NYHA Funktionsklasse ( $1,5 \pm 0,6$  zum Ausgangszeitpunkt vs.  $2,2 \pm 0,6$  am Ende der Nachbeobachtung [ $p < 0,0001$ ]) und eine moderate Abnahme der LVEF ( $58,8 \pm 5,9$  % zum Ausgangszeitpunkt vs.  $51,6 \pm 10,1$  % am Ende der Nachbeobachtung [ $p < 0,0001$ ]). Auch fand sich bei allen Patienten der Ablationsgruppe eine hohe NT-proBNP Serumkonzentration von  $1130,1 \pm 840,4$  pg/ml, wobei die BNP Erhöhung durch die hohe Prävalenz von permanentem AF per se bedingt sein könnte. Nur bei Patienten mit permanentem AF konnte am Ende der Nachuntersuchung eine signifikante Abnahme der LVEF (Ausgangswerte  $58,9 \pm 5,6$  %, Kontrollwerte  $52,3 \pm 9,9$  % [ $p < 0,0001$ ]) dokumentiert werden. Der multivariaten Analyse entsprechend war permanentes AF unabhängig assoziiert mit einer Abnahme der LVEF um mehr als 10 Prozentpunkte, einer Zunahme der NYHA Funktionsklasse  $\geq 1$  und Kreatinin adjustierten NT-proBNP Werten  $\geq 1000$  pg/ml. Somit erwies sich permanentes AF in der Gesamtkohorte der Schrittmacherpatienten mit dauerhafter rechtsventrikulär-apikaler Schrittmacherstimulation wegen kompletten AV Blocks und initial erhaltener LVEF, unabhängig von der Ursache der Leitungsunterbrechung, als bedeutender Prädiktor der Entwicklung einer Herzinsuffizienz.



## 5 Zusammenfassung

Der positive Langzeiterfolg des Therapiekonzepts „Abladieren und Stimulieren“ bezüglich Symptomlinderung und Verbesserung der Lebensqualität bei therapierefraktärem Vorhofflimmern wird allgemein akzeptiert und ist in der Literatur gut belegt. Diese 1982 implementierte Therapieform mit dauerhafter Schrittmacherabhängigkeit ist weiterhin Teil der Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern (Camm et al., 2010). Anhaltend kontrovers diskutiert werden jedoch hierdurch bedingtes Neuauftreten und/oder Progression einer Herzinsuffizienz als limitierender Faktor dieser Vorgehensweise. Bei fehlender struktureller Herzerkrankung wird als Hauptursache der Herzinsuffizienz die linksventrikuläre Desynchronisation bei dauerhafter rechtsventrikulärer Stimulation angesehen. Die Bedeutung von permanentem Vorhofflimmern für die Entstehung einer Herzinsuffizienz bei schrittmacherabhängigen Patienten wurde bisher nicht untersucht und ist Gegenstand der vorliegenden Studie. Untersucht wurden 72 Patienten mit permanenter rechtsventrikulär-apikaler Schrittmacherstimulation. Bei 40 Patienten war eine AV Knoten Ablation wegen therapierefraktären Vorhofflimmerns durchgeführt worden, 32 erhielten einen Schrittmacher wegen eines intrinsischen drittgradigen AV Blocks. Alle Patienten zeigten zum Ausgangszeitpunkt eine erhaltene linksventrikuläre Funktion. Bei der Kontrolluntersuchung nach  $12 \pm 7$  Jahren war bei den Patienten mit langfristiger permanenter rechtsventrikulärer Stimulation nach AV Knoten Ablation eine Progression zu permanentem Vorhofflimmern häufig. Patienten mit Zustand nach AV Knoten Ablation wiesen im Vergleich zu Patienten mit intrinsischem AV Block eine verminderte körperliche Belastbarkeit und eine Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion auf. Permanentes Vorhofflimmern zeigte sich bei schrittmacherabhängigen Patienten mit komplettem AV Block – ungeachtet der Genese der Leitungsunterbrechung – und initial erhaltener linksventrikulärer Funktion als unabhängig assoziiert mit einer Abnahme der LVEF, einem Anstieg der NYHA Funktionsklasse und NT-proBNP Werten  $\geq 1000$  pg/ml. Permanentes Vorhofflimmern könnte somit einen wesentlichen Bestandteil in der Pathogenese der Herzinsuffizienz in dieser schrittmacherabhängigen Patientenkohorte darstellen.

## Literaturverzeichnis

Arnar DO, Thorvaldsson S, Manolio TA, Thorgeirsson G, Kristjansson K, Hakonarson H, Stefansson K. Familial aggregation of atrial fibrillation in Iceland. *Eur Heart J* 2006; 27: 708-712

Asselbergs FW, van den Berg MP, Diercks GF, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2005; 98: 73-77

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117

Bailin SJ, Adler S, Guidici M. Prevention of chronic atrial fibrillation by pacing in the region of Bachmann's bundle: results of a multicenter randomized trial. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 912-917

Barthélémy JC, Féasson-Gérard S, Garnier P, Gaspoz JM, Da Costa A, Michel D, Roche F. Automatic Cardiac Event Recorders Reveal Paroxysmal Atrial Fibrillation after Unexplained Strokes or Transient Ischemic Attacks. *Electrocardiology* 2003; 8: 194-199

Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840-844

Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952

Betts TR. Atrioventricular junction ablation and pacemaker implant for atrial fibrillation: still a valid treatment in appropriately selected patients. *Europace* 2008; 10: 425-432

Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M, SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-1707

Blankenberg S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balion C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tiret L, Cambien F, Gerstein H, Münzel T, Yusuf S for the HOPE Study Investigators. Comparative Impact of Multiple Biomarkers and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in the Context of Conventional Risk Factors for the Prediction of Recurrent Cardiovascular Events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2006; 114: 201-208

Borg G. Anstrengungsempfinden und körperliche Aktivität. *Dtsch Ärzteblatt* 2004; 101: A1016-1021

Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Bottoni N, Bollini R, Lolli G, Oddone D, Gaggioli G. Influence of atrioventricular junction radiofrequency ablation in patients with chronic atrial fibrillation and flutter on quality of life and cardiac performance. *Am J Cardiol* 1994; 74: 242-246

Brignole M, Gianfranchi L, Menozzi C, Alboni P, Musso G, Bongiorno MG, Gasparini M, Raviele A, Lolli G, Paparella N, Acquarone S. An assessment of atrioventricular junction ablation and DDDR modeswitching pacemaker versus pharmacological treatment in patients with severely symptomatic paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2617-2624

Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, Musso G, Mureddu R, Bottoni N, Lolli G. 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; 10: 953-960

Brockman SK. Dynamic function of atrial contraction in regulation of cardiac performance. *Am J Physiol* 1963; 204: 597-603

Buob A, Jung J, Siaplaouras S, Neuberger HP, Mewis C. Discordant Regulation of CRP and NT-proBNP Plasma Levels After Electrical Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2006; 29: 559-563

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH, Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas PE, Widimsky P; Document Reviewers, Vardas PE, Agladze V, Aliot E, Balabanski T, Blomstrom-Lundqvist C, Capucci A, Crijns H, Dahlöf B, Folliguet T, Glikson M, Goethals M, Gulba DC, Ho SY, Klautz RJ, Kose S, McMurray J, Perrone Filardi P, Raatikainen P, Salvador MJ, Schalij MJ, Shpektor A, Sousa J, Stepinska J, Uetoa H, Zamorano JL, Zupan I. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010; 31: 2369-2429

Campuzano O, Brugada R. Genetics of familial atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 1267-1271

Carlson MD, IP J, Messenger J, Beau S, Kalbfleisch S, Gervais P, Cameron DA, Duran A, Val-Mejias J, Mackall J, Gold M for the ADOPT Investigators. A new pacemaker algorithm for the treatment of atrial fibrillation: results of the Atrial Dynamic Overdrive Pacing Trial (ADOPT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 627-633

Cha YM, Dzeja PP, Shen WK, Jahangir A, Hart CYT, Terzic A, Redfield MM. Failing atrial myocardium: energetic deficits accompany structural remodelling and electrical instability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1313-H1320

Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004; 109: 2839-2843

Clark DM, Plumb VJ, Epstein AE, Kay GN. Hemodynamic effects of an irregular sequence of ventricular cycle lengths during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1039-1045

Corell P, Gustafsson F, Kistorp C, Madsen LH, Schou M, Hildebrandt P. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 117: 395-402

Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, Domanski MJ, Geller N, Greene HL, Josephson RA, Kellen JC, Klein RC, Krahn AD, Mickel M, Mitchell LB, Nelson JD, Rosenberg Y, Schron E, Shemanski L, Waldo AL, Wyse DG. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation* 2004; 109: 1509-1513

D'Allones GR, Pavin D, Leclercq C, Ecke JE, Jauvert G, Mabo 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: 1081-1091

Danicek V, Theodorovich N, Bar-Chaim S, Miller A, Vered Z, Koren-Morag N, Uriel N, Czuriga I, Shopen A, Brantriss N, Kaluski E. Sinus Rhythm Restoration after Atrial Fibrillation: The Clinical Value of N-Terminal Pro-BNP Measurements. *PACE* 2008; 31: 955-960

Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Strickberger SA, Man KC, Morady F. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1433-1436

Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen WK, Hammill SC, Packer DL, Olson TM. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2185-2192

Demers C, McKelvie RS, Negassa A, Yusuf S RESOLVD Pilot Study Investigators. Reliability, validity, and responsiveness of the six-minute walk test in patients with heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: 698-703

Dickstein K, Cohen-Sola A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Corrigendum to 'ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008'. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442 and *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-989

Djoussé L, Levy D, Benjamin EJ, Blease SJ, Russ A, Larson MG, Massaro JM, D'Agostino RB, Wolf PA, Ellison RC. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. *Am J Cardiol* 2004; 15: 710-713

Dorian P, Jung W, Newman D, Paquette M, Wood K, Ayers GM, Camm J, Akhtar M, Lüderitz B. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1303-1309

Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, Turk K, Duran A, Hamdan MH, Pires LA for the PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (The PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1160-1165

EAFIT (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

Edner M, Caidahl K, Bergfeldt L, Darpö B, Edvardsson N, Rosenqvist M. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation. *Br Heart J* 1995; 74: 261-267

Ellinor PT, Low AF, Patton KK, Shea MA, Macrae CA. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 32: 197-204

Engelmann MDM, Svendsen JH. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005 ;26: 2083-2092

Fananapazir L, Srinivas V, Bennett DH. Comparison of Resting Hemodynamic Indices and Exercise Performance During Atrial Synchronized and Asynchronous Ventricular Pacing. *PACE* 1983; 6: 202–209

Fetsch T, Bauer P, Engberding R, Koch HP, Luki J, Meinertz T, Oeft M, Seipel L, Trappe HJ, Treese N, Breithardt G, and for the Prevention of Atrial Fibrillation after Cardioversion Investigators. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1385-1394

Fitzpatrick AP, Kourouyan HD, Siu A, Lee RJ, Lesh MD, Epstein LM, Griffin JC, Scheinman MM. Quality of life and outcomes after radiofrequency His-bundle catheter ablation and permanent pacemaker implantation: impact of treatment in paroxysmal and established atrial fibrillation. *Am Heart J* 1996; 131: 499-507

Flevari P, Leftheriotis D, Fountoulaki K, Panou F, Rigopoulos AG, Paraskevaidis I, Kremastinos DT. Long-term nonoutflow septal versus apical right ventricular pacing: relation to left ventricular dyssynchrony. *PACE* 2009; 32: 354-362

Fox CS, Parise H, D'Agostino RB Sr, Lloyd-Jones DM, Vasan RS, Wang TJ, Levy D, Wolf PA, Benjamin EJ. Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA* 2004; 291: 2851-2855

Friberg J, Scharling H, Gadsbøll N, Truelsen T, Jensen GB. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 94: 889-894

Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter a population based study. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1675-1678

Funck RC, Blanc JJ, Mueller HH, Schade-Brittinger C, Bailleul C, Maisch B for the BioPace Study Group. Biventricular stimulation to prevent cardiac desynchronization: rationale, design, and endpoints of the 'Biventricular Pacing for Atrioventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization (BioPace)' study. *Europace* 2006; 8: 629-635

Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S. ACC/AHA/ESC 2006 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 (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906

Galié N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1227-1229

Gallagher MM, Camm AJ. Classification of atrial fibrillation. *PACE* 1997; 20: 1603-1605

Geelen P, Brugada J, Andries E, Brugada P. Ventricular fibrillation and sudden cardiac death after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *PACE* 1997; 20: 343-348

Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, Dahlöf B, Devereux RB. Correlates of left Atrial Size in Hypertensive Patients With Left Ventricular Hypertrophy: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Hypertension* 2002; 39: 739-743

Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C, Nawaz S, Yusuf S for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426

Gillis AM, Connolly SJ, Lacombe P, Philippon F, Dubuc M, Kerr CR, Yee R, Rose MS, Newman D, Kavanagh KM, Gardner MJ, Kus T, Wyse DG for the atrial pacing peri-ablation for paroxysmal atrial fibrillation (PA<sup>3</sup>) study investigators. Randomized

crossover comparison of DDDR versus VDD pacing after atrioventricular junction ablation for prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 736-741

Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang YC, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults. National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375

Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, Wood DL. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-1573

Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-923

Hagens VE, Crijns HJ, van Veldhuisen DJ, van den Berg MP, Rienstra M, Rancho AV, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JG, Veeger NJ, van Gelder IC. 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: 1106-1111

Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666

Harrison Manual of Medicine 2009. Quelle: Weyman, AE. Principles and Practice of Echocardiography. Philadelphia: Lea und & Febiger, 1994.

Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: Hypertension as a Causative Agent, Risk Factor for Complications, and Potential Therapeutic Target. *Am J Cardiol* 2003; 91: 9G-14G

Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949-953

Higa C, Ciambone G, Donato MS, Gambarte G, Rizzo N, Escobar A, Novo F, Comignani P. NT-Pro-BNP levels performance before and after reversion to sinus rhythm in patients with preserved ventricular function. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 146-150

Hindricks G and The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS) investigators of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Multicentre European Radiofrequency Survey (MERFS): complications of radiofrequency catheter ablation of arrhythmias. *Eur Heart J* 1993; 14: 1644-1653

Hsu LF, Jaïs P, Sanders P, Garrigue S, Hocini M, Sacher F, Takahashi Y, Rotter M, Pasquié JL, Scavée C, Bordachar P, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2373-2383

Inoue S, Murakami Y, Sano K, Kato H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000; 6: 92-96

Israel CW, Grönefeld G, Ehrlich JR, Li YG, Hohnloser SH. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device. Implications for optimal patient care. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 47-52

Israel CW, Hügl B, Unterberg C, Hügl B, Kennis I, Hettrick D, Hohnloser SH on behalf of the AT500 Verification Study Investigators. Pace-termination and pacing for prevention of atrial tachyarrhythmias: results from a multicenter study with an implantable device for atrial therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1121-1128

Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2021-2028

Jernberg T, James S, Lindahl B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. NT-proBNP in unstable coronary artery disease—experiences from the FAST, GUSTO IV and FRISC II trials. *The European Journal of Heart Failure* 2004; 6: 319–325

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: The Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396

Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 8A: 2N-9N

Kato T, Yamashita T, Sagara K, Iinuma H, Fu LT. Progressive Nature of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Observations From a 14-Year Followup Study. *Circulation* 2004; 68: 568-572

Kaufman ES, Waldo A. The Impact of Asymptomatic Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 53-54

Kay GN, Ellenbogen KA, Giudici M, Redfield MM, Jenkins LS, Mianulli M, Wilkoff B and the APT Investigators. The Ablate and Pace Trial: a prospective study of catheter ablation of the AV conduction system and permanent pacemaker implantation for treatment of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 1998; 2: 121-135

Kerr C, Boone J, Connolly S, Dorian P, Greene M, Klein G, Newman D, Sheldon R, Talajic M. The Canadian Registry of Atrial Fibrillation: A Noninterventional Follow-up of Patients After the First Diagnosis of Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 82N-85N



Kieny JR, Sacrez A, Facello A, Arbogast R, Bareiss P, Roul G, Demangeat JL, Brunot B, Constantinesco A. Increase in radionuclide left ventricular ejection fraction after cardioversion of chronic atrial fibrillation in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13: 1290-1295

Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-674

Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484

Langberg JJ, Chin MC, Rosenqvist M, Cockrell J, Dullet N, Van Hare G, Griffin JC, Scheinman MM. Catheter ablation of the atrioventricular junction with radiofrequency energy. *Circulation* 1989; 80: 1527-1535

Le Heuzey JY, Pazioud O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147: 121-126

Lee MA, Weachter R, Pollak S, Kremers MS, Naik AM, Silverman R, Tuzi J, Wang W, Johnson LJ, Euler DE for the ATTEST Investigators. The effect of atrial pacing therapies on atrial tachyarrhythmia burden and frequency: results of a randomized trial in patients with bradycardia and atrial tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1926-1932

Lee SH, Chen SA, Tai CT, Chiang CE, Wen ZC, Cheng JJ, Ding YA, Chang MS. Comparisons of quality of life and cardiac performance after complete atrioventricular junction ablation and atrioventricular junction modification in patients with medically refractory atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 637-644

Leute, A. Kompetenznetz Vorhofflimmern. 22.03.2012:  
<http://idw-online.de/pages/de/news299008>

Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The ALFA Study. *Circulation* 1999; 99: 3028-3035

Lewalter T, Yang A, Pfeifer D, Rüter J, Schnitzler G, Markert T, Asklund M, Przibille O, Welz A, Esmailzadeh B, Linhart M, Lüderitz B. Individualized Selection of Pacing Algorithms for the Prevention of Recurrent Atrial Fibrillation: Results from the VIP Registry. *PACE* 2006; 29: 124-134

Lim KT, Davis MJ, Powell A, Arnold L, Moulden K, Bulsara M, Weerasooriya R. Ablate and pace strategy for atrial fibrillation: long-term outcome of AIRCRAFT trial. *Europace* 2007; 9: 498-505

- Maisel WH, Stevenson LW. Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol* 2003; 91(suppl): 2D-8D
- Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, Januzzi JL. Biology of the natriuretic peptides. *Am J Cardiol* 2008; 101: 3-8
- Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT; Investigators of the Ischemia Research Group. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 1720-1729
- Mera F, DeLurgio DB, Patterson RE, Merlino JD, Wade ME, León AR. A comparison of ventricular function during high right ventricular septal and apical pacing after His-Bundle ablation for refractory atrial fibrillation. *PACE* 1999; 22: 1234-1239
- Mitchell JH, Shapiro W. Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man. *Am J Cardiol* 1969; 23: 556-567
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna W, Seward JB, Iwasaka T, Tsang TSM. Incidence and mortality risk of congestive heart failure in atrial fibrillation patients: a community-based study over two decades. *Eur Heart J* 2006a; 27: 936-941
- Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS; Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TSM. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation* 2006b; 114: 119-125
- Moe GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA, Utica NY. A computer model of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1964; 67: 200-220
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk-factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79
- Möllmann H, Weber M, Elsässer A, Nef H, Dill T, Rixe J, Schmitt J, Sperzel J, Hamm CW. NT-ProBNP predicts rhythm stability after cardioversion of lone atrial fibrillation. *Circ J* 2008; 72: 921-925
- Mond HG, Hillock RJ, Stevenson IH, McGavigan AD. The right ventricular outflow tract: the road to septal pacing. *PACE* 2007; 30: 482-491
- Mond HG, Vlay SC. Pacing the right ventricular septum: time to abandon apical pacing. *PACE* 2010; 33: 1293-1297
- Morady F, Calkins H, Langberg JJ, Armstrong WF, de Buitelir M, el-Atassi R, Kalbfleisch SJ. A prospective randomized comparison of direct current and radiofrequency ablation of the Atrioventricular Junction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 102-109

Morady F, Hasse C, Strickberger SA, Man KC, Daoud E, Bogun F, Goyal R, Harvey M, Knight BP, Weiss R, Bahu M. Long-term follow-up after radiofrequency modification of the atrioventricular node in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1997; 27: 113-121

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Eur J Cardiol* 2009; 10: 165–193

Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, Marino P. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1938-1945

Olgin JE, Scheinman MM. Comparison of high energy direct current and radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular junction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 557-564

Ozcan C, Jahangir A, Friedman PA, Patel PJ, Munger TM, Rea RF, Lloyd MA, Packer DL, Hodge DO, Gersh BJ, Hammill SC, Shen WK. 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: 1043-1051

Padeletti L, Pieragnoli P, Ciapetti C, Colella A, Musilli N, Arciani MC, Ricci R, Pignalberi C, Santini M, Puglisi A, Azzolini P, Spampinato A, Martelli M, Capucci A, Boriani G, Botto G, Proclemer A. Randomized crossover comparison of right atrial appendage pacing versus interatrial septum pacing for prevention of paroxysmal atrial fibrillation in patients with sinus bradycardia. *Am Heart J* 2001; 142: 1047-1055

Padeletti L, Pürerfellner H, Adler SW, Waller TJ, Harvey M, Horvitz L, Holbrook R, Kempen K, Mugglin A, Hettrick D for The Worldwide ASPECT Investigators. Combined efficacy of atrial septal lead placement and atrial pacing algorithms for prevention of paroxysmal atrial tachyarrhythmia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1189-1195

Page RL, Tilsch TW, Connolly SJ, Schnell DJ, Marcello SR, Wilkinson WE, Pritchett EL and for the Azimilide Supraventricular Arrhythmia Program (ASAP) Investigators. Asymptomatic or "silent" atrial fibrillation: frequency in untreated patients and patients receiving azimilide. *Circulation* 2003; 107: 1141-1145

Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-227

Patton KK, Ellinor PT, Heckbert SR, Christenson RH, DeFilippi C, Gottdiener JS, Kronmal RA. NT-proBNP is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2009; 120: 1758-1774

Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C on behalf of the TRACE Study group. The occurrence and prognostic significance of atrial fibrillation/-flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 748-754

Pereira de Sousa LA, Britto RR, Ribeiro AL, Baracho SM, da Costa Val Barros V, Carvalho VT, Parreira VF. Six-minute walk test in patients with permanent cardiac pacemakers. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 253-257

Poçi D, Backman L, Karlsson T, Edvardsson N. New or aggravated heart failure during long-term right ventricular pacing after AV junctional catheter ablation. *PACE* 2009; 32: 209-216

Potpara TS, Lip GY. Lone atrial fibrillation: what is known and what is to come. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 446-457

Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 197-204

Prakash A, Delfaut P, Krol RB, Saksena S. Regional right and left atrial activation patterns during single- and dual-site atrial pacing in patients with atrial fibrillation. *J Cardiol* 1998; 82: 1197-1204

Reardon M, Camm J. Atrial Fibrillation in the Elderly. *Clin Cardiol* 1996; 19: 765-775

Rodriguez LM, Smeets JL, Xie B, de Chillou C, Cheriex E, Pieters F, Metzger J, den Dulk K, Wellens HJ. Improvement in left ventricular function by ablation of atrioventricular nodal conduction in selected patients with lone atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1137-1141

Roy D, Talajic M, Dorian P, Connolly S, Eisenberg MJ, Green M, Kus T, Lambert J, Dubuc M, Gagné P, Nattel S, Thibault B for the Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2000; 342: 913-920

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Thibault B, Waldo AL. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2777

Saksena S, Prakash A, Ziegler P, Hummel J, Friedman P, Plumb VJ, Wyse DG, Johnson E, Fitts S, Mehra R for The DAPPAF Investigators. Improved suppression of recurrent atrial fibrillation with dual-site right atrial pacing and antiarrhythmic drug therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1140-1150

Scheinman MM, Morady F, Hess DS, Gonzalez R. Catheter-induced ablation of the atrioventricular junction to control refractory supraventricular arrhythmia. *JAMA* 1982; 248: 851-855

Scheinman MM. Atrial fibrillation and congestive heart failure: the intersection of two common diseases. *Circulation* 1998; 98: 941-942

Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 5: 358-367

Schnabel RB, Larson MG, Yamamoto JF, Sullivan LM, Pencina MJ, Meigs JB, Tofler GH, Selhub J, Jacques PF, Wolf PA, Magnani JW, Ellinor PT, Wang TJ, Levy D, Vasan RS, Benjamin EJ. Relations of Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways and Atrial fibrillation Incidence in the Community. *Circulation* 2010; 121: 200-207

Schoels W, Bauer A, Becker R, Senges JC, Voss F. Vorhofflimmern: Pathophysiologie. *Herz* 2002; 4: 306-311

Schuchert A, Meinertz T. Vorhofflimmern –Epidemiologie und Prognose. In: Neuzner J, Pitschner HF, Hrsg. Vorhofflimmern Vorhofflattern – Aktuelle Diagnostik und Therapie. Darmstadt: Steinkopf Verlag, 2007: 3-14

Shibata Y, Watanabe T, Osaka D, Abe S, Inoue S, Tokairin Y, Igarashi A, Yamauchi K, Kimura T, Kishi H, Aida Y, Nunomiya K, Nemoto T, Sato M, Konta T, Kawata S, Kato T, Kayama T, Kubota I. Impairment of pulmonary function is an independent risk factor for atrial fibrillation: the Takahata study. *Int J Med Sci* 2011; 8: 514-522

Shin DI, Jaekel K, Schley P, Sause A, Müller M, Fueth R, Sheffold T, Guelker H, Horlitz M. Plasma levels of NT-pro-BNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol* 2005; 94: 795-800

Shinagawa K, Li D, Leung TK, Nattel S. Consequences of Atrial Tachycardia-Induced Remodeling Depend on the Preexisting Atrial Substrate. *Circulation* 2002; 105: 251

Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and studies. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:709-715

Siemon G. Katheterablation des AV-Knotens mit Implantation frequenzadaptiver Herzschrittmachersysteme: Behandlung therapierefraktärer atrialer Tachyarrhythmie: Methoden und klinische Behandlungsergebnisse. 30.05.2012: <http://geb.uni-giessen.de/geb/Volltexte/1999/105>

Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 92: 1124-1127

Stambler BS, Ellenbogen K, Zhang X, Porter TR, Xie F, Malik R, Small R, Burke M, Kaplan A, Nair L, Belz M, Fuenzalida C, Gold M, Love C, Sharma A, Silverman R, Sogade F, Natta BV, Wilkoff BL for the ROVA Investigators. Right ventricular outflow versus apical pacing in pacemaker patients with congestive heart failure and atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1180-1186

Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 10.12.2011:

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Content75/DiagnosenInsgesamt,templateId=renderPrint.psmI>

Statistisches Bundesamt Wiesbaden, 10.12.2011:

<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/Content75/NebendiagnosenInsgesamt,templateId=renderPrint.psmI>

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 726-732

Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, Greenspon AJ, Freedman RA, Lee KL, Lamas GA. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937

Takahashi Y, Yoshito I, Takahashi A, Harada T, Mitsuhashi T, Shiota K, Kumagai K, Nuruki N, Shiraishi T, Nitta J, Ito H and The Ablation And Pacing Therapy Group. AV nodal ablation and pacemaker implantation improves hemodynamic function in atrial fibrillation. *PACE* 2003; 26: 1212-1217

Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, Rezvanieh S, Veglia F. Feasibility and accuracy of routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007; 115: 86-89

Tan ES, Rienstra M, Wiesfeld AC, Schoonderwoerd BA, Hobbel HH, Van Gelder IC. Long-term outcome of the atrioventricular node ablation and pacemaker implantation for symptomatic refractory atrial fibrillation. *Europace* 2008; 10: 412-418

Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996b ;9: 838-847

Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366

Teresa De E, Gómez-Doblas JJ, Lamas G, Alzueta J, Fernández-Lozano I, Cobo E, Navarro X, Navarro-López F, Stockburger M. Preventing ventricular dysfunction in pacemaker patients without advanced heart failure: rationale and design of the PREVENT-HF study. *Europace* 2007; 9: 442-446

Thambo JB, Bordachar P, Garrigue S, Lafitte S, Sanders P, Reuter S, Girardot R, Crepin D, Reant P, Roudaut R, Jaïs P, Haïssaguerre M, Clementy J, Jimenez M. Detrimental Ventricular Remodeling in Patients With Congenital Complete Heart Block and Chronic Right Ventricular Apical Pacing. *Circulation* 2004; 110: 3766-3772

Tops LF, Schali J, Holman ER, van Erven L, van der Wall EE, Bax JJ. Right ventricular pacing can induce ventricular dyssynchrony in patients with atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1642-1648

Tschöpe C, Kašner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26: 2277-2284

Tse HF, Yu C, Wong KK, Tsang V, Leung YL, Ho WY, Lau CP. Functional abnormalities in patients with permanent right ventricular pacing: The effect of sites of electrical stimulation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1451-1458

Tuinenburg AE, Brundel BJ, van Gelder IC, Henning RH, van den Berg MP, Driessen C, Grandjean JG, van Gilst WH, Crijns HJ. Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999; 10: 827-835

Twidale N, Manda V, Nave K, Seal A. Predictors of outcome after radiofrequency catheter ablation of the atrioventricular node for atrial fibrillation and heart failure. *Am Heart J* 1998b; 136: 647-657

Twidale N, Sutton K, Bartlett L, Dooley A, Winstanley S, Heddle W, Hassam R, Koutsounis H. Effects on Cardiac Performance of Atrioventricular Node Catheter Ablation Using Radiofrequency Current for Drug-Refractory Atrial Arrhythmias. *PACE* 1993; 16: 1275-1284

Vanderheyden M, Goethals M, Anguera I, Nellens P, Andries E, Brugada J, Brugada P. Hemodynamic deterioration following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system. *PACE* 1997; 20: 2422-2428

Vanderheyden M, Nellens P, Andries E, Goethals M. Pacing induced mitral regurgitation following radiofrequency ablation of the atrioventricular conduction system: case report and potential mechanism. *Chest* 1998; 114: 1776-1779

Vernooy K, Dijkman B, Cheriex EC, Prinzen FW, Crijns HJ. Ventricular remodeling during long-term right ventricular pacing following His bundle ablation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1223-1227

Victor F, Mabo P, Mansour H, Pavin D, Kabalu G, de Place C, Leclercq C, Daubert JC. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short-term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 238-242

Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, Jaques PF, Rifai N, Selhub J, Robins SJ, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631-2639

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004a; 350: 655-663

Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, D'Agostino RB, Murabito JM, Kannel WB, Benjamin EJ. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920-2925

Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA* 2004b; 292: 2471- 2477

Wang TJ. Multiple Biomarkers for Predicting Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2092-2095

Weerasooriya R, Davis M, Powell A, Szili-Torok T, Shah C, Whalley D, Kanagaratnam L, Heddle W, Leitch J, Perks A, Ferguson L, Bulsara M. The Australian Intervention Randomized Control of Rate in Atrial Fibrillation Trial (AIRCRAFT). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1697-1702i

Willems R, Wyse DG, Gillis AM for the Atrial Pacing Periablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation (PA3) Study Investigators. Total atrioventricular nodal ablation increases atrial fibrillation burden in patients with paroxysmal atrial fibrillation despite continuation of antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003; 14: 1296-1301

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

Wolf PA, Mitchell JB, Baker CS, Kannel WB, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs. *Arch Intern Med* 1998; 158: 229-234

Wolff L. Familial auricular fibrillation. *N Engl J Med* 1943; 229: 396

Wood MA, Brown-Mahoney C, Kay GN, Ellenbogen 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, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron E, Kellen JC, Greene HL, Mickel M, Dalquist JE, Corley SD 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: 1825-1833

Yang A, Bitzen A, Schwab JO, Schrickel J, Lüderitz B, Lewalter T. Prävention von Vorhofflimmern durch Schrittmacherstimulation. Ein Überblick über den aktuellen Studienstand. *Herz* 2005a; 30: 733-742

Yang A, Lüderitz B, Lewalter T. Atrial fibrillation: profit from cardiac pacing? *Z Kardiol* 2005b; 94: 141-151

Zipes DA. Atrial Fibrillation. A Tachycardia-Induced Atrial Cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562-564